



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”**

**“SÍNDROME DE DRESS:
ESTUDIO TRANSLACIONAL Y REPORTE DE CASOS
EN UN SERVICIO DE MEDICINA INTERNA (2005-2011)”**

F -2012-3601- 15

T E S I S

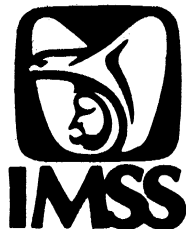
QUE PRESENTA

DR. MARCOS LÓPEZ NAVEDA

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:
MEDICINA INTERNA**

ASESOR DE TESIS:

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL



MÉXICO, D.F.

2012



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.

Dra Diana Mendez Diaz

Jefa de la División de Educación en Salud.

UMAE Hospital de Especialidades CMN S XXI

Dr. Haiko Nellen Hummel

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

UMAE Hospital de Especialidades CMN S XXI

Dr. Haiko Nellen Hummel

Director de Tesis

Médico Jefe del Servicio de Medicina Interna

UMAE Hospital de Especialidades CMN S XXI

Dedicatorias

Al Dr. Haiko Nellen Hummel

Al Dr. Flores

Al Dr. Fernando Laredo

Al Dr. Ramírez Cuenca

A mis pacientes, y compañeros de la residencia.

A la Dra. Gabriela Hernández, al M. en C. y los colaboradores del Equipo de la Dra. Arriaga-Pizzano (M. en C. Ismael Mancilla Herrera, QFB Esteban Domínguez Cerezo y Dr. Constantino López Macías)

Al Dr. Isibasi.



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Título de la tesis: SINDROME DE DRESS: ESTUDIO TRANSLACIONAL Y REPORTE DE CASOS EN UN SERVICIO DE MEDICINA INTERNA (2005-2011).

Delegación	SUR	Unidad de Adscripción	UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES	CMN S XXI
Autor				
Apellido Paterno	LOPEZ	Materno	NAVEDA	Nombre MARCOS
Matricula	99387546	Especialidad	MEDICINA INTERNA	
Fecha Grad.	2011	No. de Registro	F-2012-3601-15	

Resumen:

INTRODUCCION: El síndrome de DRESS, representa una entidad que se engloba dentro del espectro de enfermedades secundarias a la hipersensibilidad de fármacos, la incidencia reportada depende del tipo de medicamentos, siendo en general de 1 en 100,000 casos. Hasta el momento se han reportado en la literatura cerca de 200 casos, sin embargo ninguno en Latino-América. La fisiopatología no es clara, abarcando desde la predisposición genética (polimorfismos del HLA), la expresión de citocinas, la baja de la regulación de los linfocitos CD4+ (TH2), con expresión mayor de respuesta de TH1, y alteraciones de los metabolitos de fármacos. **MÉTODOS:** El presente estudio, en una primera parte, describe las características clínicas y de laboratorio de 6 pacientes que fueron diagnosticados con síndrome de DRESS en el periodo de 2005-2011 en el Servicio de Medicina Interna de este Hospital. Por otra parte solo 2 pacientes fueron incluidos en un estudio cuasi-experimental que valoro la respuesta clínica, de laboratorio y de expresión de citocinas y de marcadores de superficie, antes y después de la administración de prednisona (1mg/kg) por 1 semana, con esquema de reducción posterior. **RESULTADOS:** En nuestra casuística, se encontró un solo desenlace fatal secundario a miocarditis, asociado a sepsis. El resto de los pacientes tuvieron una evolución a la mejoría. No hubo diferencias en el manejo terapéutico reportado en ellos (esteroides sistémicos). Respecto al estudio cuasi-experimental, se logró proponer un modelo de respuesta clínica que va relacionado a la disminución de la expresión de TREM-1 y CCL-2 en los linfocitos aislados del suero de los pacientes, a partir del 3er día. Esto sugiere que la administración de esteroide (prednisona), a dichas dosis disminuye la expresión de TREM y CCL-2, lo cual explica en parte la disminución de los síntomas. **CONCLUSIONES:** Nuestro estudio, permite de una manera translacional, como el tratamiento con prednisona disminuye la expresión de TREM-1 y CCL-2, siendo estos 2 marcadores nuevos que se proponen en la fisiopatología de la enfermedad.

Palabras Clave:

- 1) Síndrome de DRESS 2) Hipersensibilidad a medicamentos 3) TREM-1, CCL2
4) Miocarditis 5) Prednisona

Pags. 43 Ilustraciones 19

(Para ser llenado por el jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: _____
Tipo de Diseño: _____
Tipo de Estudio: _____

ÍNDICE

Resumen	1
1.-Introducción.	
Inmunología clínica.....	2
TREM-1.....	9
CCL-2.....	10
Epidemiología del síndrome de DRESS.....	10
Fisiopatología del síndrome de DRESS.....	10
Cuadro clínico.....	12
2.- Metodología.	
Justificación.....	14
Planteamiento del problema.....	14
Pregunta de investigación	15
Hipótesis del estudio.	15
Diseño del estudio.	16
Población de estudio.....	16
Unidad de estudio.	16
Variables del estudio.	16
Definición conceptual de las variables.....	17
Operacionalización de las variables.....	18
Criterios de selección.....	19
a. Criterios de inclusión	
b. Criterios de exclusión.	
c. Criterios de eliminación.	
3.- Métodos.	
Inclusión de los pacientes.....	21
Seguimiento de los pacientes.....	21
Recolección de los datos de los expedientes clínicos	21
Mediciones clínicas y de imagenología.....	21
4.-Métodos de laboratorio.	
Toma de muestras sérica, su conservación en ultracongeladora.	22
Medición de citometría de flujo y ensayos en linfocitos.....	23
5.-Resultados.....	32
6.- Análisis y Discusión de resultados	38
7.- Conclusiones del estudio.....	40
8.- Perspectivas del estudio.....	41
9.- Bibliografía.....	42

RESUMEN

El síndrome de DRESS, representa una entidad que se engloba dentro del espectro de enfermedades secundarias a la hipersensibilidad de fármacos, la incidencia reportada depende del tipo de medicamentos, siendo en general de 1 en 100,000 casos. Hasta el momento se han reportado en la literatura cerca de 200 casos, sin embargo ninguno en Latino-América. La fisiopatología no es clara, abarcando desde la predisposición genética (polimorfismos del HLA), la expresión de citocinas, la baja de la regulación de los linfocitos CD4+ (TH2), con expresión mayor de respuesta de TH1, y alteraciones de los metabolitos de fármacos. El presente estudio, en una primera parte, describe las características clínicas y de laboratorio de 6 pacientes que fueron diagnosticados con síndrome de DRESS en el periodo de 2005-2011 en el Servicio de Medicina Interna de este Hospital. Por otra parte solo 2 pacientes fueron incluidos en un estudio cuasi-experimental que valoro la respuesta clínica, de laboratorio y de expresión de citocinas y de marcadores de superficie, antes y después de la administración de prednisona (1mg/kg) por 1 semana, con esquema de reducción posterior. En nuestra casuística, se encontró un solo desenlace fatal secundario a miocarditis, asociado a sepsis. El resto de los pacientes tuvieron una evolución a la mejoría. No hubo diferencias en el manejo terapéutico reportado en ellos (esteroides sistémicos).

Respecto al estudio cuasi-experimental, se logró proponer un modelo de respuesta clínica que va relacionado a la disminución de la expresión de TREM-1 y CCL-2 en los linfocitos aislados del suero de los pacientes, a partir del 3er día. Esto sugiere que la administración de esteroide (prednisona), a dichas dosis disminuye la expresión de TREM y CCL-2, lo cual explica en parte la disminución de los síntomas.

Nuestro estudio, permite de una manera translacional, como el tratamiento con prednisona disminuye la expresión de TREM-1 y CCL-2, siendo estos 2 marcadores nuevos que se proponen en la fisiopatogenia de la enfermedad

1. Datos del alumno

López
Naveda
Marcos
55 33 77 25 21
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
Medicina interna
99387546

2. Datos del asesor

Nellen
Hummel
Haiko

3. Datos de la tesis

SÍNDROME DE DRESS: ESTUDIO TRANSLACIONAL Y REPORTE DE
CASOS EN UN SERVICIO DE MEDICINA INTERNA (2005-2011).
43 pp.
2012

1.- INTRODUCCIÓN

Immunología clínica

La inmunología es la ciencia encargada del estudio de la regulación e interacción del sistema inmune con el ambiente. Por consiguiente el sistema inmune se define como una red de órganos, células y moléculas responsables del mantenimiento de la homeostasis del cuerpo humano y que responden a cualquier estímulo de agresión en general. Para su estudio la inmunidad se divide en dos grupos: inmunidad innata y adquirida o humoral¹.

La inmunidad innata representa una rápida y estereotipada respuesta a una gran pero limitada cantidad de estímulos externos. Está representada por barreras físicas, químicas y biológicas, células especializadas y moléculas; está presente en todos los individuos, indiferentemente al contacto previo con agentes que ocasionen daño o sustancias inmunogénicas, teniendo como característica final, que después del contacto con dichas sustancias o agentes, la respuesta cuantitativa o cualitativa que monta el organismo no cambia².

A continuación se muestra una tabla que enumera los principales elementos de la respuesta inmune innata en comparación con la adaptativa.

Componente	Respuesta inmune Innata	Respuesta inmune adquirida
Células	Células fagocíticas (dendríticas, macrófagos y neutrófilos). Células nulas (<i>natural killers</i>), mastocitos, eosinófilos y basófilos	Linfocitos tipo B, T y NK. Células dendríticas o presentadoras de antígenos (APC)
Moléculas	Complemento Proteínas de fase aguda Citocinas Quimiocinas	Anticuerpos Citocinas Quimiocinas

Tabla 1. Muestra los elementos celulares y moléculas implicadas en la respuesta inmune. Cruvinel WM. et al. Bras J Rheumatol. 2010;50(4):434-61

A continuación, se describe brevemente acerca de las funciones de las principales células en el proceso de respuesta inmune adaptativa.

Células dendríticas

Son células especializadas en la captura y presentación de antígenos a los linfocitos, se encuentran en los tejidos periféricos, como son piel, hígado e intestinos; están considerados como un puente entre la respuesta inmune adaptativa y la innata; debido a que estas células atraen y activan a los elementos de la respuesta innata y permiten la sensibilización de los linfocitos T, al montar una respuesta adaptativa.

Al capturar antígenos, las células dendríticas, se activan y migran a los ganglios linfáticos regionales, en las cuales procesan y presentan los péptidos de los antígenos o lípidos a los linfocitos T. Las células dendríticas inmaduras, son muy eficientes en la captura de antígenos, mientras que las células dendríticas maduras lo son en la presentación de dichos antígenos.

Las células dendríticas, por lo general migran de su sitio de origen (p. ejem., médula ósea o piel), y son las primeras que llegan a un sitio de infección. Posterior al contacto con el antígeno, las células dendríticas se activan y migran a través de los vasos linfáticos, en dirección a otros órganos linfoides. Al retener los antígenos en los órganos linfoides, por periodos de tiempo mayores, contribuye con la memoria inmunológica. A su vez, las células dendríticas, orquestan la migración de otro tipo de células inmunes dentro de los ganglios linfáticos vía la secreción de quimiocinas, y regulan la diferenciación, maduración y la función de los linfocitos T de modo contacto-dependiente y regulan la secreción de factores solubles. De esta manera las células dendríticas son esenciales en la respuesta inicial y posteriormente en la coordinación de la respuesta inmune adaptativa.

A continuación se muestra una gráfica, que muestra el desarrollo y funciones de la célula dendrítica.

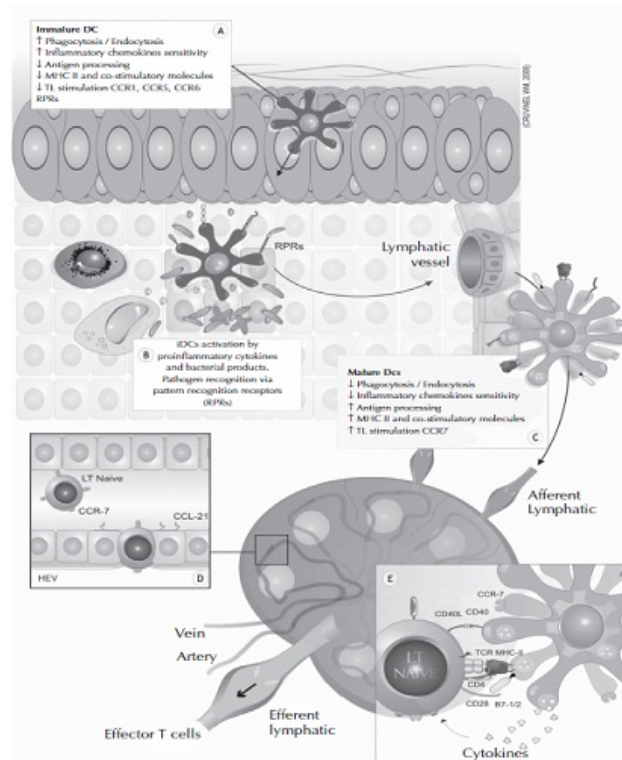


Figura 1. Se muestra el proceso del desarrollo de la célula dendrítica, desde la migración de su nido de desarrollo, hasta el desarrollo de la maduración de la misma célula, observándose el desarrollo de la interacción con otras células (linfocitos T), mediante el reconocimiento del antígeno que presenta la célula dendrítica, con el receptor del linfocito T (complejo mayor de histocompatibilidad o MHC). Cruvinel WM. et al. Bras J Rheumatol. 2010;50(4):434-61

Neutrófilos

Representan a las leucocitos más abundantes en la sangre periférica; mantienen un importante papel en los estadios tempranos de la respuesta inflamatoria y son sensibles a los agentes quimio-atrayentes, como son los productos derivados de las fracciones de complemento (C3a y C5a) y sustancias liberadas por mastocitos y basófilos. Al ser activados provocan una degranulación de 3 principales gránulos: primarios (los cuales contienen mediadores tales como mieloperoxidasa, defensinas, elastasa de neutrófilos y catepsina G); secundarios (los cuales son exclusivos de estas células, tal como la lactoferrina), y terciarios (como catepsinas y gelatinasas). A su vez los neutrófilos promueven la fagocitosis, al ser estimulados mediante la liberación de opsoninas, C3b y la expresión de receptores de membrana de tipo Toll (TLR).

Macrófagos

Los macrófagos constituyen del 3-8% de los leucocitos en general. Residen estas células en el tejido conjuntivo o en el parénquima de diversos órganos. Son eficientes células fagocitarias, junto con los monocitos, fagocitando patógenos y células de tejidos desvitalizados; a diferencia de los neutrófilos, los macrófagos, pueden permanecer en los tejidos por meses a años, actuando como verdaderos centinelas. Su papel primordial es en la respuesta inmunitaria innata, al procesar los antígenos y presentarlos a los linfocitos vía moléculas de tipo MHC, de esta manera estimulan la respuesta mediada por los linfocitos T. Se consideran 3 subgrupos de macrófagos (macrófago activados, de reparación tisular y macrófagos de regulación).

Células Asesinas Naturales

Estas células constituyen el 20% de todas las células mononucleares, tienen como función el eliminar células infectadas por virus, bacterias, parásitos y células tumorales. Su expansión se media al ser estimuladas por la interleucina tipo 15, que secretan los macrófagos, así como por la secreción de IL-12. Una vez activada la célula asesina natural, lisa la célula infectada al secretar citocinas proinflamatorias (IL-1, 12 e Interferon gamma o INF-alfa).

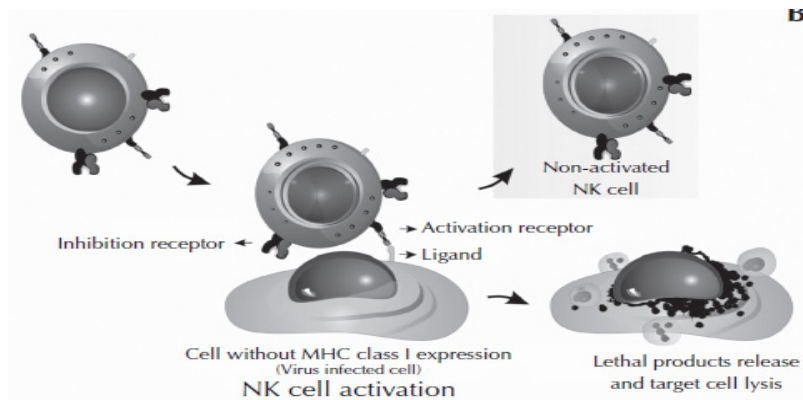


Figura 3. Se observa el mecanismo de acción de una célula asesina natural, al identificar una célula infectada por un virus, mediado por la ausencia del receptor MHC tipo I. Cruvinel WM. et al. Bras J Rheumatol. 2010;50(4):434-61

Mastocitos

Son células que derivan de sus progenitores hematopoyéticos CD43+, se encuentran en vasos sanguíneos, nervios, debajo del epitelio de la piel y membranas de mucosas. Son abundantes en cualquier área de contacto y juegan un papel de suma importancia en las reacciones de inflamación aguda. Tienen receptores de superficie de afinidad, como son FcERI, el cual liga a la inmunoglobulina E (IgE), con gran afinidad. Así mismo pueden activarse por ciertos estímulos inespecíficos tales como el frío, calor, trauma mecánico, activación del complemento.

El ejemplo clásico de activación de los mastocitos ocurre cuando hay una reacción de hipersensibilidad tipo I, ante un estímulo de anafilaxia por un alérgeno extraño, al ser activado, el receptor FCERI, ocasiona liberación del contenido de sus gránulos, los cuales incluye aminas vaso-activas, proteasas, heparina, IL-4, TNF-alfa y el factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF). Al ser estimulados los factores anteriores, sobreviene una migración de células inflamatorias (neutrófilos y macrófagos), incremento de la permeabilidad vascular, secreción de moco, incremento de la motilidad gastrointestinal y bronco-constricción; los cuales son signos y síntomas de un cuadro de alergia o anafilaxis. Un ejemplo clínico de su patogenia, es en la urticaria crónica idiopática, en la cual existe la producción de auto-anticuerpos contra el receptor de IgE (FCERI), lo cual provoca liberación de histamina de forma crónica. Se ha encontrado su involucro, en otras enfermedades de tipo auto-inmune como son Artritis reumatoide, pénfigo, tiroiditis autoinmune, entre otras.

Basófilos

Corresponde a menos del 1% de los leucocitos, son reclutados en los sitios de inflamación, junto con los eosinófilos, la liberación de sus gránulos, es similar a la de los mastocitos, e implica las mismas células efectoras. Los basófilos también expresan el receptor FCERI, cuya activación en estas células implica que contribuyen en las reacciones de hipersensibilidad inmediata.

Eosinófilos

Son leucocitos derivados de la médula ósea, que al ser activados, son reclutados en mucosas tales como el aparato genito-urinario, gastrointestinal y respiratorio. Los eosinófilos contienen también el receptor FCERI, el cual al ser estimulado por la liberación de IgE, ante un estímulo, como es una infección parasitaria, induce la liberación del contenido de sus gránulos (proteína básica mayor, proteína catiónica eosinofílica, neurotoxina derivada de eosinófilos, peroxidasa), los cuales tienen gran actividad contra los parásitos, pero también pueden generar un gran daño tisular. Otros mediadores que explican el proceso de inflamación mediado por los eosinófilos, es la liberación de ciertas citocinas como son IL1, 2, 4, 5, 6, 8, 13 y TNF-alfa la liberación de leucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) y prostaglandinas (PGE₂), factor transformador de crecimiento tipo beta (TGF-Beta), factor derivado de plaquetas (PDGF), y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), los cuales contribuyen a la remodelación tisular.

Complemento.

Consiste en una familia de más de 20 glicoproteínas, sintetizadas en el hígado, pero también en los macrófagos y en los fibroblastos, cada componente activado del complemento, adquiere una actividad proteolítica sobre los elementos siguientes del complemento, a manera de una cascada proteolítica, durante su activación se genera una alteración de la permeabilidad vascular lo cual contribuye al desarrollo de la respuesta inflamatoria. Al final de la vía de la activación del complemento se genera una vía de activación de un complejo denominado, complejo de ataque de membrana (MAC), el cual genera la lisis de la célula que fue atacada por el complemento. La activación de esta cascada de proteínas del complemento, tiene lugar por 3 vías, las cuales se denominan como clásica, alternativa y de lectina-manosa. La activación de estas 3 vías contribuye a la integración de los mecanismos efectores de la inmunidad adaptativa e innata. A continuación se muestra en la siguiente figura la activación de las 3 vías del complemento.

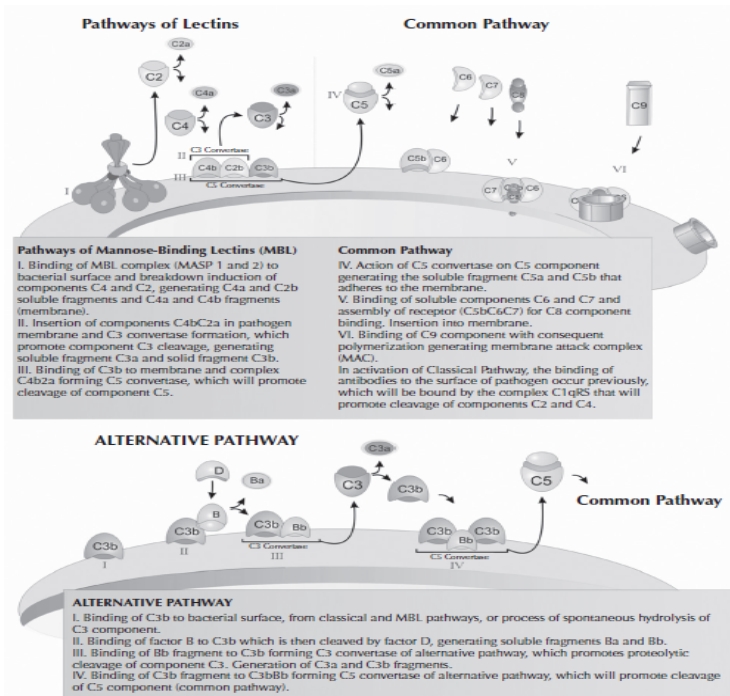


Figura 4. En la parte superior se observa la vía de activación clásica del complemento, iniciada por el ligamiento previo de un anticuerpo a la superficie de la bacteria (lo cual promueve la unión del complejo C1qRS, el cual promueve la separación de los componentes C2 y C4, a diferencia de la vía de las lectinas que unen a manosa, en las cuales una proteína (MBL), reconoce la manosa (azúcar) de la pared bacteriana, iniciando la activación del complemento. En la parte inferior o vía alternativa la generación de C3, da lugar a la activación de la formación de la convertasa de C3, la cual genera fragmentos tales como C3a y C3b, este último es el encargado de continuar la activación del complemento. Cruvinel WM. et al. Bras J Rheumatol. 2010;50(4):434-61

La activación de las 3 vías, convergen en una vía final, denominada vía común, mediada por la activación de C5. Cabe destacar que la activación del complemento es necesaria para mantener en regulación la respuesta inmune contra distintos ataques de micro-organismos, sin embargo, su activación genera también daño tisular, así como su pérdida de regulación, se encuentra relacionada, con otro tipo de enfermedades como son las reacciones de hipersensibilidad tipo II y III.

Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC).

Se relaciona con la expresión de 3 grupos de proteínas denominadas MHC o HLA (I, II y III) en humanos, son sintetizadas, posterior a la expresión de 120 genes, los cuales, en el ser humano se encuentran en cromosoma 6, las clases HLA tipo I, son expresadas en todas las células con núcleo, mientras que las tipo HLA-II, las expresan las células presentadoras de antígenos (macrófagos,

células dendríticas). Su expresión permite a los linfocitos T, reconocer los HLA propios, de los extraños, y montar de esta manera una respuesta inmune contra los HLA extraños. Esto explica la fisiopatología de diversas enfermedades (auto-inmunes, injerto contra hospedero). Su regulación es muy compleja.

TREM-1

El receptor ligando expresado de células mieloides (TREM) es una molécula de reciente descubrimiento (2000), la cual pertenece a una familia de receptores que guardan una homología con el receptor de una cadena de inmunoglobulina. Se han identificado 5 genes, que codifican a esta molécula denominada TREM-1, la cual es una proteína tipo inmunoglobulina que consiste en un dominio extracelular de 194 amino-ácidos, una región transmembrana de 29 amino-ácidos y un dominio citoplasmático de 5 amino-ácidos, su dominio de tipo Ig, permite que interactúe como adaptador, para la señalización de otras moléculas efectoras tales como la vía de Akt, PI3K, ERK1, MAPK, y otras cinasas.

Se ha demostrado que ciertos receptores tipo Toll (TLR) como el tipo 2 regulan a la alza, la expresión de TREM-1; por lo cual, se ha considerado a TREM-1 como un amplificador de la respuesta inflamatoria.

Clínicamente se ha encontrado en los monocitos de la piel, de pacientes, tras presentar infecciones graves por bacterias gram positivas y negativas, así como hongos.

También se ha encontrado relación de TREM-1 en otras enfermedades tales como el choque hipovolémico, pancreatitis, enfermedades inflamatorias intestinales, reumáticas tales como la Artritis reumatoide e incluso en cáncer de pulmón (derrames pleurales malignos secundarios a metástasis de cáncer de pulmón). Sin embargo aún existen diversos estudios que exploren la fisiopatología de TREM-1 en dichas enfermedades.

CCL-2

Representa una quimiocina la cual, se expresa en diversas células inflamatorias y a nivel de los linfocitos, su expresión, se regula por la presencia de diversos estímulos nocivos.

En la revisión de Esche ET y cols, se encontró que esta quimiocina en niveles bajos se encontraba relacionada con el riesgo de desarrollo de gingivitis, infecciones por *Cryptococcus neoformans*, e infecciones por *Trichuria*. Santos JC reporto recientemente su relación en un modelo de urticaria crónica. Sin embargo, no se ha podido realizar suficiente evidencia en el papel de reacciones de hipersensibilidad.

Epidemiología del síndrome de DRESS.

A nivel mundial, se desconoce la prevalencia de esta enfermedad, dado que depende del subtipo de toxicodermia que se relacione (es decir, al medicamento que está asociado), de esta manera, se ha estimado en el caso de uso por antiepilépticos (carbamazepina, difenil-hidatohina o DFH), se ha estimado la frecuencia de esta enfermedad (conocida en este caso como hipersensibilidad a DFH o DHS), en alrededor de 1 caso por cada 1,000 o 10,000 pacientes tratados^{1,2}. De este modo, por ejemplo en el síndrome de Hipersensibilidad por Dapsona se ha reportado una incidencia del 3%³. En Latino-América, ni incluso en nuestro país han sido reportados datos que orienten hacia la frecuencia en nuestro medio.

Fisiopatología del síndrome de DRESS

El síndrome de DRESS, posee múltiples mecanismos propuestos, en la revisión de Kano Y y cols, sugieren que existe un descenso en los niveles de inmunoglobulinas incluyendo IgA e IgG y de los niveles circulantes linfocitos B, lo cual ha sido sugerente, del estado de hipogamaglobulinemia que presentan los pacientes. Los autores sugieren que ciertos medicamentos asociados al síndrome de DRESS, pueden explicar la depleción de los niveles de los linfocitos B, y por consecuencia, explicar los niveles bajos que se encuentran, sin embargo, no ha sido demostrado esta hipótesis como causa del síndrome de DRESS. Otra explicación que los autores mencionan es una reacción cruzada entre los linfocitos T y los fármacos (que pueden actuar como antígenos).

Deescamps V y cols, sugirieron desde el 2001, que una posible explicación de las manifestaciones del síndrome de DRESS, es la infección por el virus herpes tipo 6 (HVH-6), diferentes autores han apoyado este criterio como diagnóstico, sin embargo, no se han podido cumplir los postulados moleculares de Köch, para comprender la causalidad del HVH-6 y el síndrome de DRESS, esto debido a que no en todos los pacientes se ha logrado aislar el genoma del virus, y no se han encontrado títulos elevados de anticuerpos IgM del HVH-6 en los pacientes con síndrome de DRESS (en el artículo de Deescamps V y cols), no pudo comprobarse dicha asociación en su serie de 7 pacientes con síndrome de DRESS.

En el modelo de Ben m´Rad M y cols, se propuso en la fisiopatología como una causa la falta de 25-(OH) D3, sin embargo, los autores no pudieron confirmar la fisiopatología de la enfermedad. A continuación se muestra la figura donde la deficiencia de 25-(OH)D3 es postulada como uno de los mecanismos de la fisiopatología del síndrome de DRESS.

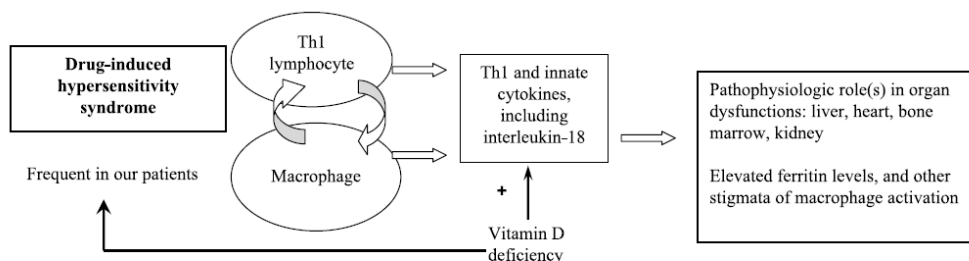


FIGURE 2. Suspected interactions between drug-induced hypersensitivity syndrome, vitamin D deficiency, and severity of the syndrome.

Figura 7, muestra que la respuesta del síndrome de DRESS, se encuentra mayormente relacionada con la respuesta de los linfocitos tipo TH1, sin embargo no ha sido demostrado este supuesto en forma de consecuencia de la enfermedad. Ben m´rad M, et al. Drug Induced Hypersensitivity Syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine*. 2009;88(3):131-138.

Cuadro clínico

Desde 1996 se ha considerado el síndrome de DRESS, posteriormente diversos investigadores han postulado que el síndrome de DRESS, corresponde a una misma entidad. Los pacientes cursan por lo general, con eosinofilia, fiebre, exantema o rash generalizado, y la presencia de alguna manifestación sistémica (hepatitis, insuficiencia renal, miocarditis); tras la administración de un fármaco relacionado.

Zinger Y Wallace postularon criterios diagnósticos, en el caso de pacientes, con antecedente de consumo de alopurinol. Posteriormente existen otros grupos que consideran como criterios diagnósticos la infección por HHV-6 como el grupo del consenso Japonés. Sin embargo, actualmente, como manifiesta Walsh SA y cols, en su revisión, los criterios de RegiSCAR, son aplicados, cuando se desea confirmar el diagnóstico de síndrome de DRESS. A continuación se muestra una tabla con los criterios del RegiSCAR, para el diagnóstico de síndrome de DRESS.

CRITERIOS CLINICOS DEL RegiSCAR (de inclusión)	
Amerite Hospitalización	Linfocitos por arriba o debajo del límite normal
La reacción se sospecha fue a consecuencia de un fármaco	Eosinófilos por arriba del límite normal
Rash de forma abrupta *	Plaquetas por debajo del límite normal
Fiebre (>38°C) *	
Involucro de los ganglios en al menos 2 sitios *	
Anormalidades en el conteo de células de la sangre periférica*	

*3 de 4 de los criterios anteriores son necesarios para realizar el diagnóstico. De acuerdo con Wals SA y cols, los criterios de RegiSCAR, involucran los elementos necesarios para clasificar esta entidad, dado que engloba la patogenia (hipersensibilidad), etiología (fármaco) y manifestaciones clínicas (síntomas).

La tasa de mortalidad reportada es de hasta 10%, asociada con falla hepática, en la cual es necesario el trasplante hepático.

2.- METODOLOGÍA

Justificación

Existen estudios reportados a nivel mundial de serie de casos del síndrome de DRESS; sin embargo, ninguno ha sido publicado en nuestro país; desconociendo por ende la frecuencia, y los medicamentos más relacionados en pacientes mexicanos con síndrome de DRESS. Así mismo, específicamente en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades, que es un hospital de concentración de pacientes de este tipo de enfermedades, lo cual permitirá conocer la frecuencia de la enfermedad en nuestro medio y el tipo de medicamentos más relacionados en este tipo de hipersensibilidad. Por otra parte, se desconocen diversos aspectos de la fisiopatología de la enfermedad y si existe relación con la expresión de 2 mediadores de respuesta celular inmune (TREM-1 y CCL-2), los cuales son expresados por linfocitos T (los cuales participan en otro tipo de enfermedades). Una aproximación translacional, permitirá por una parte valorar la evolución clínica de los pacientes con síndrome de DRESS, antes y después del tratamiento convencional con esteroide (prednisona), y medir simultáneamente los niveles séricos (de TREM-1 y CCL-2) en dichos pacientes, antes y después del tratamiento con esteroide, lo cual, permitirá en caso de encontrar resultados positivos, como estudio piloto explorar nuevos mecanismos moleculares de la fisiopatología de esta enfermedad.

Planteamiento del problema

El síndrome de DRESS, representa una enfermedad, cuya fisiopatología no es muy clara, se han propuestos distintos mecanismos, mediados por la respuesta de linfocitos TH tipo 1, así como la expresión de diversas moléculas, como son citocinas (IL-1, TNF- α , IL-6), sin embargo, nunca se ha reportado que la expresión de 2 marcadores de expresión celular (TREM-1 y CCL-2) se encuentren relacionados en la fisiopatología de la enfermedad; ya que se ha reportado (TREM-1 y CCL-2) participan en la fisiopatología de otras enfermedades (LES, vasculitis, síndrome de Steven-Jhonson). De encontrar su expresión en el suero de pacientes con diagnóstico de síndrome de DRESS y posteriormente medir sus niveles séricos mediante citometría de flujo después del tratamiento convencional con prednisona (1mg/kg) permitirá determinar si existe plausibilidad biológica en el

supuesto que la expresión de la quimiocina (CCL-2) y la molécula de superficie endotelial (TREM-1) participan en la fisiopatología de la enfermedad. A su vez, resulta interesante, describir las características clínicas y de laboratorio de pacientes con síndrome de DRESS, de una serie de casos que se diagnosticaron en el Hospital de Especialidades (específicamente en el servicio de Medicina Interna) de manera retrospectiva de 2005 a 2011; debido a que es este servicio (encargado de la atención intra-hospitalaria de pacientes con enfermedades sistémicas y de los servicios de Dermatología y Alergología).

Pregunta de investigación.

Existirán diferencias antes y después de 72 horas del tratamiento con prednisona (1mg/kg) en los niveles séricos de TREM-1 y CCL-2 (medidos por citometría de flujo), en pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de síndrome de DRESS (criterios de RegiSCAR), y que fueron hospitalizados en el servicio de Medicina Interna, en el periodo de 2010 a 2011

Hipótesis general del estudio.

Los niveles de TREM-1 y CCL-2 se encontraran elevados por citometría de flujo en el suero de pacientes con síndrome de DRESS diagnosticados por criterios de RegiSCAR y descenderán posteriormente al día 3 (72h), (los niveles de TREM-1 y CCL-2) en el suero de los mismos pacientes que fueron tratados con prednisona (1mg/kg).

Objetivo primario:

1. Demostrar si los niveles séricos de TREM-1 y CCL-2 (por citometría de flujo), se encuentran elevados en pacientes diagnosticados con síndrome de DRESS, antes del tratamiento con prednisona (1mg/kg) y si existe un descenso de los mismos niveles séricos de TREM-1 y CCL-2, al día 3 posterior a la administración de prednisona.

Objetivos secundarios:

1. Describir las características demográficas, clínicas de laboratorio, y el desenlace clínico en pacientes con Síndrome de DRESS, que aceptaron participar en el estudio, mediante carta de consentimiento informado, en el periodo de Junio de 2010 a Febrero de 2011.

2. Describir las características demográficas, clínicas, de laboratorio y el desenlace clínico, de los pacientes que cuentan con diagnóstico de síndrome de DRESS en el servicio de Medicina Interna, del Hospital de Especialidades del CMN SXXI, en el periodo de 2005 a 2011. (Los cuales serán buscados en las bitácoras de residentes, y que posteriormente puedan corroborarse dichos diagnósticos en los expedientes clínicos del Archivo del Hospital).

Diseño del estudio.

Estudio Observacional Longitudinal Analítico

Por su diseño: Observacional

Por el tipo de recolección de información: retrolectivo.

Por el tipo de temporalidad: retrospectivo.

Universo de estudio

Expedientes de pacientes derechohabientes del IMSS, que cumplan los criterios de RegiSCAR, para el diagnóstico de Síndrome de DRESS

Unidad de estudio.

Expedientes encontrados de pacientes derechohabientes del IMSS, que recibieron su atención en el servicio de Medicina Interna en el Hospital de Especialidades CMN S XXI, en el periodo 2005-2011 y que cumplan los criterios de RegiSCAR, para el diagnóstico de Síndrome de DRESS

Variables del estudio.

Variable de resultado:

Niveles séricos de CCL-2 y TREM-1 (antes y después del tratamiento con prednisona)

Variable predictora:

Tratamiento con prednisona (1mg/kg)

Definición conceptual de las variables

Niveles séricos de TREM-1 y CCL-2: se define como los niveles que se expresan en el caso de CCL-2 tras un ensayo con monocitos estimulados obtenidos de sangre periférica del paciente, en un ensayo *in vitro* con citómetro de flujo. Niveles séricos de TREM-1, se define como los niveles séricos que se obtienen del suero del paciente, tras un ensayo con cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Tratamiento con prednisona: se define como el haber recibido prednisona (esteroide por vía oral) o su equivalente (hidrocortisona o metilprednisolona por vía intravenosa), por alguna condición médica o enfermedad, con una dosis de 1 miligramo de prednisona por kilogramo de peso real o su equivalente.

Características o variables demográficas:

Edad: el tiempo que transcurre de la persona desde que ha nacido hasta el momento de su inclusión en el estudio.

Diagnóstico histopatológico: se define como el reporte morfológico, que se emite de una biopsia de piel y para su valoración que realiza el patólogo, y se remite a los criterios que estipula la OMS.

Fiebre: es la temperatura mayor o igual a 38.3°C

Complicaciones del síndrome de DRESS: son las enfermedades sistémicas que acompañan al síndrome de DRESS (miocarditis, insuficiencia renal, insuficiencia hepática), y cuya presencia, indican un mal pronóstico de la enfermedad (síndrome de DRESS).

Días de estancia intrahospitalaria: se definen como los días (duración de 24 horas) que resultan de la estancia de un paciente, en un servicio hospitalario, desde su ingreso, hasta su egreso del mismo hospital (sea por mejoría, defunción, voluntaria).

Operacionalización de las variables

Niveles séricos de TREM-1 y CCL-2: se define como los niveles que se expresan en el caso de CCL-2 tras un ensayo con monocitos estimulados obtenidos de sangre periférica del paciente, que sea incluido en el estudio, en un ensayo *in vitro* con citómetro de flujo y se procese al momento del inicio del tratamiento con prednisona o su equivalente (pre-tratamiento) y a las 72 horas (posterior a tratamiento). Niveles séricos de TREM-1, se define como los niveles séricos que se obtienen del suero del paciente que sea incluido en el estudio, tras un ensayo con cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), y se procese al momento del inicio del tratamiento con prednisona o su equivalente (pre-tratamiento) y a las 72 horas (posterior a tratamiento).

Tratamiento con prednisona: se define como el haber recibido prednisona (esteroide por vía oral) o su equivalente (hidrocortisona o metilprednisolona por vía intravenosa), en al menos los primeros 3 días posterior a su diagnóstico de síndrome de DRESS, con una dosis de 1 miligramo de prednisona por kilogramo de peso real.

Características o variables demográficas:

Edad: el tiempo que transcurre de la persona desde que ha nacido hasta el momento de su inclusión en el estudio.

Diagnóstico histopatológico: se define como el reporte morfológico, que se emite de una biopsia de piel de un paciente con diagnóstico de síndrome de DRESS y para su valoración que realiza el patólogo.

Fiebre: es la temperatura mayor o igual a 38.3°C

Complicaciones del síndrome de DRESS: son las enfermedades sistémicas que acompañan al síndrome de DRESS (miocarditis, insuficiencia renal, insuficiencia hepática), y cuya presencia, indican un mal pronóstico de la enfermedad (síndrome de DRESS).

Días de estancia intrahospitalaria: se definen como los días (duración de 24 horas) que resultan de la estancia de un paciente, en un servicio hospitalario, desde su ingreso, hasta su egreso del mismo hospital (sea por mejoría, defunción, voluntaria).

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes de cualquier sexo
- Mayores de 16 años
- Derechohabientes del IMSS, que cursen su atención en el servicio de Medicina Interna), del Hospital de Especialidades del CMN S XXI; durante el periodo de 2005-2012.
- Pacientes con diagnóstico de síndrome de DRESS de acuerdo a los criterios de RegiSCAR () y cuyo expediente se encuentre completo en el archivo del Hospital de Especialidades del CMN S XXI.
- Para la fase translacional, son los criterios anteriores, y que dichos pacientes aceptaron participar en el estudio y firmaron una carta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

Pacientes con sospecha de síndrome de DRESS, que no cumplan los criterios de RegiSCAR.

Pacientes que aceptaron participar en el estudio, y posteriormente renuncien a participar en el mismo.

Procedimientos

Reclutamiento de pacientes

Se evaluarán dos fuentes principales de pacientes:

Casos preexistentes: Con base en la bitácora de los registros de censo del piso de medicina interna de 2005 a 2011, se busca intencionadamente en los registros del diagnóstico que se emite del ingreso, de su evolución y de su egreso, teniendo como potenciales casos de inclusión, aquellos con registros que

guarden los siguientes diagnósticos (síndrome de DRESS, reacción por hipersensibilidad, toxicodermia en estudio, eosinofilia sistémica), y que posteriormente se encuentre su expediente en el archivo del Hospital, y se confirme por los criterios de RegiSCAR, que presenta síndrome de DRESS.

Casos nuevos: Son los nuevos casos que se incluyan en el estudio, cuyos datos clínicos cumplen los criterios de selección, y que aceptan participar en el estudio, con una muestra sérica pre y postratamiento.

Verificación del diagnóstico y valoración de elegibilidad

Se utilizará el expediente clínico para identificar los datos clínicos que son compatibles con el diagnóstico de síndrome de DRESS, mediante los criterios de RegiSCAR, y de esta manera poder incluirlos en el estudio.

Se utilizarán los resultados de estudios de laboratorio solicitados por el médico tratante para valorar los datos de ingreso al estudio (nivel de hemoglobina, leucocitos totales, eosinófilos totales, niveles de DHL, TGO, TGP, niveles de proteína C reactiva y de velocidad de sedimentación globular).

Se interrogará al paciente que cumple los criterios de selección, y que pueda ser incluido en el estudio en la fase transaccional y se le explicarán las características y objetivos del estudio, así como los posibles beneficios de su inclusión. Se extenderá una carta de consentimiento informado, donde se aclare ampliamente lo comentado sobre el estudio. Se resolverá en la misma entrevista inicial cualquier duda sobre el estudio y sobre su seguimiento.

Se llevará una bitácora de registro de pacientes para uso exclusivo de los investigadores participantes en el estudio en la cual se registrarán todos los datos demográficos de los pacientes así como los criterios de selección interrogados. En esta bitácora de registro se asignará un número de folio a cada paciente que servirá de identificación para el resto del estudio y para la identificación de las muestras sanguíneas. El folio tendrá un número arábigo que corresponderá al orden de ingreso al estudio.

3.- MÉTODOS

Inclusión de Pacientes

Una vez que la paciente haya firmado el consentimiento informado, los investigadores tomarán las muestras séricas al momento del inicio del tratamiento y a las 72 horas, posterior al tratamiento.

Seguimiento de pacientes

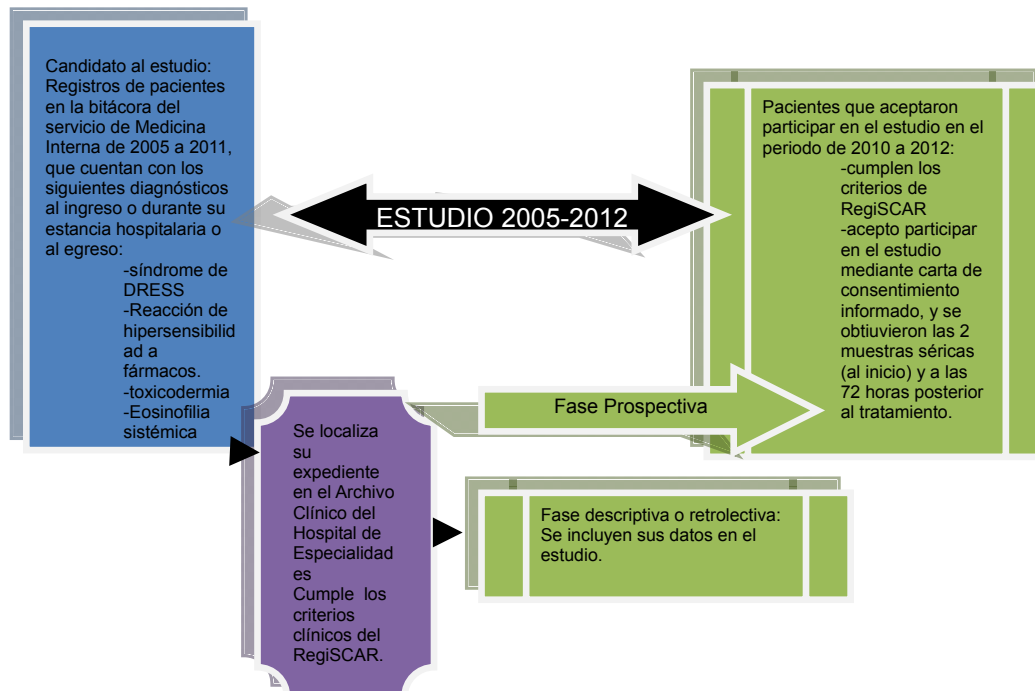
Una vez seleccionado una paciente se le dará seguimiento durante su estancia en el servicio de Medicina Interna, en el Hospital de Especialidades del CMN S XXI, hasta su egreso hospitalario.

Fases del estudio:

Se diseñó el estudio, con el fin de tener 2 fases:

1. Fase retrospectiva o descriptiva: en la cual se incluyen los expedientes de los pacientes, que cumplen los criterios de RegiSCAR.
2. Fase prospectiva o translacional: en la cual, se incluyen a los pacientes, que cumplen con los criterios de RegiSCAR, aceptan participar en el estudio, y se obtengan las muestras séricas, teniendo su seguimiento clínico hasta las 72 horas, posterior al tratamiento con prednisona o su equivalente.

Flujo-grama del estudio.



4.- MÉTODOS DE LABORATORIO.

Toma de muestras séricas para el procesamiento de laboratorios (BH, QS, ES, PFH)

1. A través de punción en vena periférica se obtienen 10 mL de sangre.
2. Se colocan inmediatamente en tubos BD Vacutainer™ K₃ EDTA de 10 mL.
3. Se homogeniza la sangre con el EDTA.
4. Se congela la muestra en ultracongeladora, hasta tener visto bueno del comité de Investigación y Ética.

Determinación de los niveles séricos de TREM-1 y de CCL-2.

De acuerdo al manual, del proveedor, se procede para la determinación de los niveles de TREM-1 de superficie se toma de la sangre total (50 microlitros) y se incuban con los anticuerpos para identificar y caracterizar a las células / anticuerpos anti CD14, para identificar monocitos) y anti TREM y anti- HLA-DR para caracterizar el estado de activación. Se incuban 15 minutos a temperatura ambiente y entonces se agrega una solución fijadora y de lisis de eritrocitos. Se incuban 10 minutos y se lavan agregando 1 **mililitro** de PBS (solución isotónica) y centrifugando a 1500 revoluciones por minuto durante 5 min). Se decanta y se resuspende el botón celular en 50 microlitros y se captura en el citómetro de flujo, cuidando de seleccionar por las características de tamaño contra granularidad a los monocitos y verificando por los marcadores, que están acoplados a diferentes fluoró cromos y que permite entonces diferenciar la señal que dan.

Para la determinación de CCL-2, el mecanismo es como hacer un ELISA (con técnica de sandwich de un anticuerpo que captura el analito-quimiocina y otro que revela su presencia), siempre metiendo una curva de referencia de concentración conocida. Aquí lo que cambia es que el ELISA se hace en pozos de una placa (donde se fija el primer anticuerpo, el de captura, y aquí por citometría de flujo se usan pequeñas esferas que tiene dicho anticuerpo). Estas esferas varían su fluorescencia de acuerdo a la especificidad, así que se pueden analizar varias quimiocinas al mismo tiempo. La fluorescencia del anticuerpo secundario aumenta si aumenta la cantidad de quimiocina. Lo cual lo interpreta una computadora, de acuerdo a un programa estadístico, el cual asigna dichos valores.

Administración de prednisona o equivalente:

De forma rutinaria, a los pacientes con síndrome de DRESS, se les administra por vía oral prednisona a dosis de 1mg/kg de peso cada 24 horas, por al menos 72 horas, o bien se les administra en forma intravenosa (hidrocortisona en dosis de equivalencia). Por lo cual, solo los pacientes que acepten participar en el estudio, se les tomara una muestra sérica, al momento de iniciar su tratamiento y las 72 horas, posterior de este, sin interferir en los horarios ni en la presentación o prescripción de su tratamiento, por su médico tratante.

Análisis estadístico

Cálculo de tamaño de muestra

Dado que es un estudio descriptivo y la otra fase comprende un estudio de antes y después (piloto), no se estimó tamaño de muestra para el estudio.

Hipótesis estadística.

Ho: no existirán diferencias en los niveles séricos de TREM-1 y CCL-2 en los pacientes con síndrome de DRESS diagnosticados por criterios de RegiSCAR antes y después con el tratamiento (72h), con prednisona (1mg/kg).

Ha: existirá una diferencia en los niveles séricos de TREM-1 y CCL-2 en los pacientes con síndrome de DRESS diagnosticados por criterios de RegiSCAR antes y después con el tratamiento (72h), con prednisona (1mg/kg).

Estadística descriptiva

Se elaborarán las tablas en el paquete Excel (Microsoft 2007, California), y se procesarán con el paquete estadístico STATA ver 9.0 (La Joya, California)

Se ocuparán medidas de tendencia central o dispersión (de acuerdo al tipo de distribución) para reportar los datos de las variables, así como de las características demográficas, clínicas y de laboratorio. Se reportarán en gráficos de caja o barras dependiendo de su distribución.

Estadística inferida

En caso de la prueba antes y después se ocupará t de student.

Aspectos éticos

El estudio se realizará siguiendo los lineamientos descritos en la Declaración de Hensilki y en la Ley General de Salud (SSA) así como acorde al Manual de Buenas Prácticas Clínicas. Deberá ser aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación del Hospital de Especialidades.

El estudio se considera de acuerdo a la L.G.S. en su apartado de investigación en salud (título quinto, artículos 100 y 102), se define con riesgo menor para los pacientes participantes, ya que se realiza determinación de algunas moléculas (citocinas), obtenidas de pacientes con síndrome de DRESS, por lo cual contará con carta de consentimiento informado.

El presente protocolo considera la confidencialidad de los datos, tanto en su captura inicial como en la captura electrónica de los datos.

Los pacientes podrán abandonar el estudio en cualquier momento y contarán con información amplia sobre el estudio y deberán firmar una carta de consentimiento informado para su ingreso al presente protocolo. La información obtenida del presente estudio, al concluir el mismo se proporcionará a los médicos tratantes de los pacientes para apoyar en las decisiones terapéuticas sobre los pacientes participantes.

Los pacientes no serán sometidos a suspensión de medicamentos ni modificará su tratamiento existente, en caso de renunciar a este estudio.



Carta de consentimiento informado

NOMBRE DEL ESTUDIO: SINDROME DE DRESS: ESTUDIO TRANSLACIONAL Y REPORTE DE CASOS EN UN SERVICIO DE MEDICINA INTERNA (2005-2011).

LUGAR Y FECHA: México, D. F., Hospital de Especialidades CMN S XXI, IMSS, a _____ de _____ del _____.

NUMERO DE REGISTRO

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO.

El síndrome de DRESS, representa una manifestación sistémica del espectro de hipersensibilidad a fármacos, del cual, la fisiopatología o causa de la enfermedad es poco clara. Se considera que existen diversa moléculas inflamatorias (citocinas que se expresan en su sangre), algunas de ellas, ya se han reportado, sin embargo existe interés en determinar la expresión de 2 ellas en su sangre (CCL-2 y TREM-1), las cuales se han encontrado en otras enfermedades inflamatorias (urticaria crónica, asma, dermatitis atópica). Por ello el que usted participe en el estudio, permitirá a los investigadores, poder avanzar en el conocimiento de la enfermedad que Usted presenta.

El servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, es un servicio de concentración de pacientes con enfermedades, como la que usted padece (síndrome de DRESS), por ello, al realizársele el diagnóstico de síndrome de DRESS, mediante escalas diagnósticas (escala de RegiSCAR), amerita ser manejado con esteroides de forma sistémica (es decir por vía oral o intravenosa), recibiendo habitualmente prednisona o su equivalente en 1mg por kilogramo de su peso. Dado que la enfermedad que usted presenta, se encuentra incrementadas moléculas inflamatorias en su sangre, y se desea probar el supuesto que, el tratamiento (esteroide) puede disminuir su cantidad en su sangre. Se formuló el siguiente objetivo del estudio. ***“El objetivo del estudio, será demostrar una diferencia en la expresión de TREM-1 y CCL-2 en su sangre, antes y después (a las 72 horas y a la semana) del tratamiento que reciba con prednisona o su equivalente a 1mg por kilo de peso”.***

PROCEDIMIENTOS:

Dado que es una enfermedad inflamatoria, y de acuerdo a la literatura mundial, usted recibirá un esteroide por vía intravenosa, para disminuir dicha inflamación, es necesario tomar una muestra de sangre periférica (5 mililitros en un tubo rojo) antes que reciba el tratamiento y dos muestras más (de 5 mililitros cada una) posterior a recibir el tratamiento convencional (a las 72 horas y a la semana), con el fin de valorar los niveles de ciertas moléculas de inflamación que pueda expresar en su sangre cuando presenta esta enfermedad (citocinas, CCL-2, TREM-1), y que son motivo por el cual, los investigadores desean realizar el estudio.

También se me explico, que se tomara ciertos datos de mi expediente clínico, para recabarlos en el estudio, los cuales corresponde a datos de mi sexo, edad, datos de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, proteína C reactiva, Velocidad de Sedimentación Globular, niveles de inmunoglobulina E), y gabinete (placa de tórax, Ultrasonido hepático y ecocardiograma); los cuales son habituales en mi atención por esta enfermedad. Se me explico que se conservara mi confidencialidad siempre, y que al momento de solicitar retirarme del estudio, puedo solicitar se eliminen mis datos, sin tener detrimento en mi atención médica rutinaria.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

Se me ha explicado que el estudio en el que participaré es considerado por la Ley General de Salud, en su apartado de Investigación en Seres Humanos, como investigación de riesgo menor (por lo cual es necesario mi consentimiento expreso).

También se me explicó que se me tomarán muestras de sangre venosa periférica (de un antebrazo mío) de cerca de 5 mililitros al inicio del estudio y dos muestras de sangre periférica (de un antebrazo mío) de cerca de 5 mililitros cada una (a las 72 horas y a la semana de haber iniciado el tratamiento convencional). Se me explico que dicho procedimiento tiene como complicación el provocarme dolor, inflamación en el trayecto de la vena, así como en el peor de los casos, y de manera muy rara, infección en el sitio de la punción de la vena.

POSIBLES BENEFICIOS QUE RECIBIRÁ AL PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

El presente estudio en caso de demostrar un incremento de los marcadores de inflamación que buscan los investigadores (CCL-2, TREM-1), permitirá entender un poco más la causa o fisiopatología de esta enfermedad, y con ello un avance en el conocimiento.

INFORMACION SOBRE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

El Investigador Responsable se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación en la que participe.

PARTICIPACION O RETIRO

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

El Investigador Responsable me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma estrictamente confidencial. También se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Anotar con una "X" en el recuadro correspondiente de acuerdo con la autorización del paciente.

**EN CASO DE
COLECCIÓN DE
MATERIAL
BIOLÓGICO**

	Si autorizo que se tome la muestra de sangre venosa periférica antes y después del estudio, solo para este estudio
	Si autorizo que se tome la muestra de sangre venosa periférica antes y después del estudio, para este estudio y estudios posteriores
	No autorizo que se tome la muestra de sangre venosa periférica antes y después del estudio, para estudios posteriores

**DISPONIBILIDAD DE
TRATAMIENTO
MEDICO EN
DERECHOHABIENTES.**

Se me ha informado ampliamente que mi participación en el estudio en caso de presentarme algún daño y/o efecto adverso secundario grave (infección del sitio de punción o flebitis), y por lo que yo tuviera que requerir alguna atención médica adicional a la que se me proporciona por mi padecimiento en este hospital.

**BENEFICIOS AL
TERMINO DEL
ESTUDIO**

Los investigadores responsables me han explicado ampliamente que al término del estudio si así yo lo requiero se me proporcionará toda la información de mi participación en el estudio. Así como el colaborar con el avance del conocimiento de la enfermedad que padezco y que padecen otros pacientes como yo.

**EN CASO DE DUDAS
O ACLARACIONES
RELACIONADAS CON
EL ESTUDIO PODRÁ
DIRIGIRSE A:**

Investigador Responsable	Dr Haiko Nellen Hummel: Investigador Responsable Tel. 56276900 EXT 27504
Colaborador	M C. López Naveda Marcos Investigador colaborador Cel 55-17-05-66-50 navedaM@gmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión Local de Investigación y Ética del Hospital de Especialidades del C.M.N. S. XXI. IMSS: Avenida Cuauhtémoc No. 330, Col. Doctores. México, D.F., C.P. 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230.

**Nombre y firma del
paciente**

**Nombre, firma y matricula
del investigador responsable**

Nombre y firma del testigo

**Nombre y firma de quien obtiene el
consentimiento**

Nombre y firma del Testigo

Autorización del Comité de Investigación Local.

Se someterá el presente protocolo al Comité Local de Ética e Investigación del Hospital de Oncología del IMSS, de acuerdo a la normatividad institucional y de la Ley General de Salud.

En todo momento se atenderán sus recomendaciones, con el fin de proveer la seguridad de los pacientes participantes del estudio.

Recursos para el estudio**Recursos humanos**

Pacientes. El Hospital de Especialidades, y específicamente el servicio de Medicina Interna es un centro especializado de referencia de este tipo de pacientes, por lo cual, consideramos, permitirá el reunir el número necesario de pacientes, para el estudio.

Médicos. Se cuenta con el apoyo y colaboración del servicio de Medicina Interna, para la captura y seguimiento de los pacientes. El residente de medicina Interna participante en el estudio cuenta con amplio apoyo para la realización del estudio y obtención de pacientes.

Investigadores.

El estudio será llevado a cabo por los siguientes miembros:

R4MI Marcos López-Naveda, reclutara los pacientes, será el responsable de la logística del protocolo y del seguimiento clínico.

Dr. Haiko Nellen Hummel (Jefe del Servicio de Medicina Interna), quien es el Investigador Responsable, coordina a los médicos de base, permitiendo, en sus atribuciones, que se desarrolle la logística del protocolo, una vez aprobado.

Dra. Lourdes Arriaga Pizano, quien es la Investigadora Colaboradora, desarrolla con su equipo, el análisis inmunológico de las muestras de suero de los pacientes, para la determinación de TREM-1 y CCL-2

Dr. Alejandro Isibasi, Jefe del Laboratorio de Inmunoquímica, quien apoya el proyecto, con el financiamiento, y utilizar los equipos de su laboratorio.

Los colaboradores de la Dra. Arriaga, Dra. Gabriela Hernández, M en C Ismael Mancilla Herrera. QFB Esteban Domínguez Cerezo y Dr. Constantino López Macías, quienes contribuyen en el análisis inmunológico de la fase transalacional del estudio.

Recursos materiales

En el Hospital de Especialidades, se dispone de los medicamentos que se usan en el tratamiento (prednisona o equivalentes de esteroide por IV), así como de los estudios de gabinete, patología y de imagen necesarios para la atención rutinaria de este tipo de pacientes.

El laboratorio de Inmunoquímica, cuenta con los equipos (centrifuga, incubadoras, cromatografo líquido de alta resolución o HPLC y citometro de flujo), así como los reactivos necesarios para el estudio.

Recursos financieros

El laboratorio de Inmunoquímica, cuenta con los recursos financieros, para realizar el estudio, dado que cuenta con otros apoyos como son del FOFOI para la adquisición y mantenimiento de reactivos, equipos, materiales. La parte descriptiva, es de poco coste y es solventada por el médico residente, para motivos de su tesis de especialidad.

Cronograma de trabajo.

El presente estudio, se planea para llevarse a 1 mes. A partir de Febrero del presente año, cuando se somete al Comité de Investigación y Ética Local del Hospital de Especialidades.

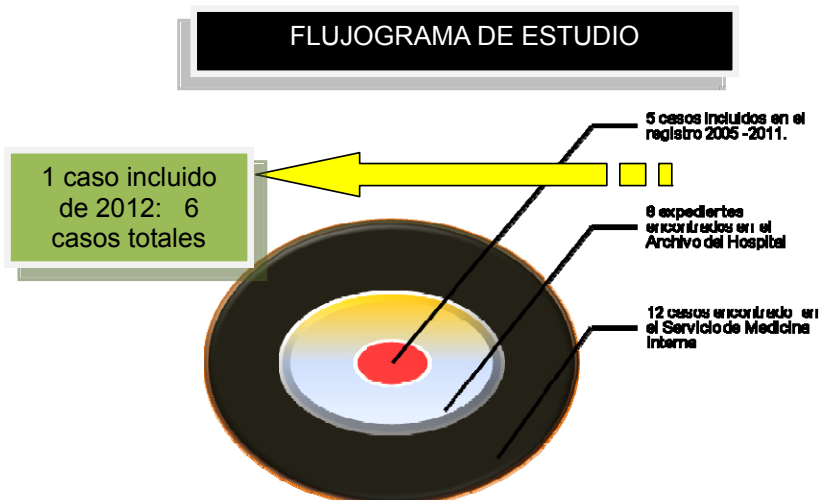
Al término del estudio se analizarán los resultados, y se someterán a publicación en una revista especializada internacional.

Actividad/Semana	1Enero/Febrero	2 Febrero	3 Febrero	4 Febrero	MARZO
Sometimiento a CLIS	X	X	X		
Aprobación Comité Local de Ética		X	X		
Reclutamiento de pacientes			X	X	X
Búsqueda de datos de expedientes clínicos			X	X	X
Recopilación de datos			X	X	
Elaboración de los ensayos de HPLC			X	X	
Análisis de datos final				X	
Escritura del Artículo				X	
Envío de resultados a publicación.					X

5.- RESULTADOS

Se realizó la búsqueda en las bitácoras del servicio de Medicina Interna del periodo de 2005 a 2011. En las cuales se buscaron, en los censos diarios de los pacientes, los siguientes diagnósticos, tanto del ingreso y egreso como de la evolución diaria de los pacientes. Se buscó intencionadamente en los censos de los pacientes los siguientes términos: reacción de hipersensibilidad, farmacodermia, toxicodermia, síndrome de DRESS, eosinofilia sistémica, eosinofilia en estudio. Los registros de los pacientes, que cumplían dichos diagnósticos, fueron registrados, basados en su número de seguridad social, fecha de ingreso y egreso y nombre, para buscarlos en el expediente clínico del Hospital.

Se realizó posteriormente la búsqueda de 12 expedientes, que cumplían dichos criterios de selección inicial, en el expediente clínico solo se localizaron físicamente 7 expedientes. Si embargo, al revisar los expedientes, y aplicar los criterios de selección, solo se incluyeron 5 expedientes, que cumplían los criterios de selección. Se incluyó el caso de 1 paciente con síndrome de DRESS, que fue hospitalizado en el servicio de Medicina Interna en el año de 2012. Con ello se obtuvieron 6 casos en total. Se muestra el flujograma del estudio descriptivo.



Los expedientes que cumplieron los criterios de inclusión, y que de acuerdo a los criterios de RegiSCAR, presentaron las siguientes características demográficas, clínicas y de laboratorio, se resumen en las siguientes tablas.

Sexo	Edad (años)	Días de evolución	Fiebre (38.3°C)	Exantema o Rash	Relacionado a medicamentos
50% Hombres	36.6	16.6	100%	100%	100%
50% Mujeres	Rango 16-57	Rango: 11-36			

Gráfico de los medicamentos relacionados al síndrome de DRESS, en los pacientes de la serie de casos 2005-2012.

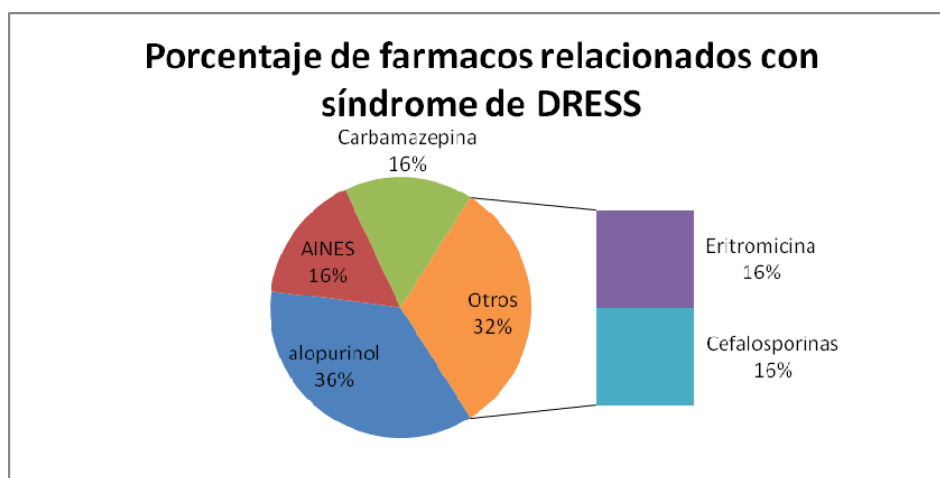


Tabla 7. Muestra las características clínicas y de laboratorio de los pacientes incluidos en la serie de casos.

Involucro sistémico	Adenomegalias	Biopsias	ALT (al inicio)	IgE (al inicio)	DHL
Si (50%)	Si (33.3%)	Si (66.6%)	620.6mg/dl	1142.2 UI/dl	1456.83mg/dl
No (50%)		Vasculitis urticariforme (50%)	(18-2610)	(191.2-2507)	(667-1938)

Gráfico de las complicaciones en los 3 pacientes con síndrome de DRESS.

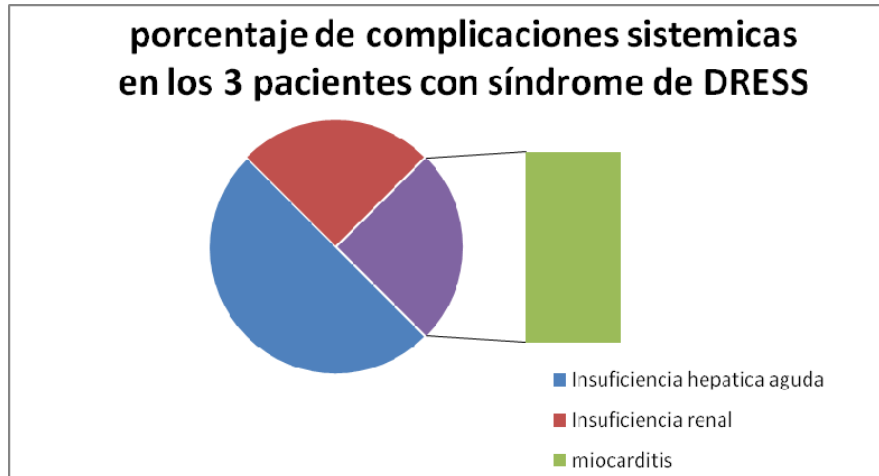


Tabla de las características de laboratorio en los pacientes con síndrome de DRESS.

Leucocitos (por ml)	eosinófilos (por ml)	Tratamiento recibido	Desenlace	Causa de la defunción
16,558	2,074	Prednisona (66.6%)	Favorable (83.3%)	Falla orgánica múltiple
12,700-21,300	180-5559	Hidrocortisona (33.3%)	Fallecio 16.6%	

Estudio Translacional

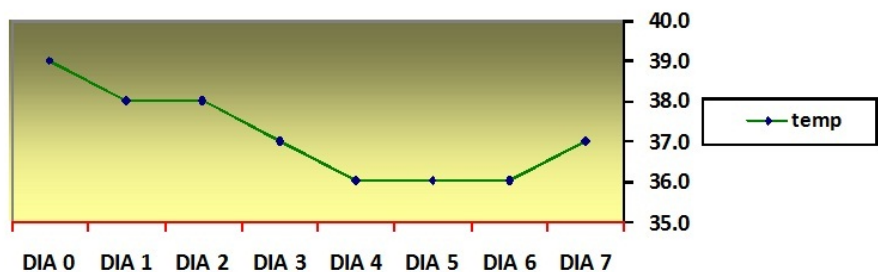
Autorizaron 2 pacientes, participar en el estudio en el periodo de 2010 a 2012, cumpliendo los criterios clínicos de RegiSCAR, para el diagnóstico de Síndrome de DRESS. Los dos fueron del sexo masculino, su edad promedio de 44.5 años.

En la siguiente figura se muestra el aspecto de la dermatosis generalizada que presentó uno de los pacientes, así como se enlista en el cuadro de lado derecho, las características clínicas de ambos pacientes.



Masculino: 100%
 Edad: 44.5 años
 Dermatitis generalizada: 100%
 Fiebre: 100%
 Manifestaciones sistémicas: No 100%
 Medicamento relacionados: Alopurinol 100%
 Resultado de Biopsia: vasculitis urticariforme
 Eosinófilos (inicio): 4,535/ml
 DHL (inicial): 1,044.5 mg/dl
 Mejoría posterior a prednisona: en ambos (100%)

A continuación se muestra una gráfica de la curva térmica de ambos pacientes, antes y posterior al inicio del tratamiento con prednisona 1m g/kg.

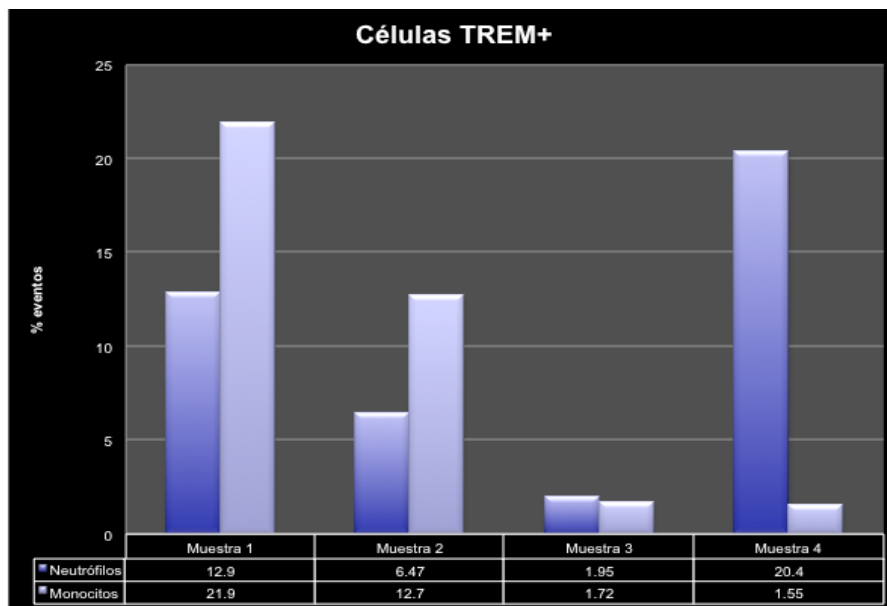


Se tomaron las muestras séricas antes y después (72 horas), del tratamiento para el ensayo con cromatografía líquida de alta resolución para la determinación de TRME-1 y para la determinación por citología de flujo de los ensayos de CCL-2.

Debido a que no se cuenta con niveles “de referencia ordinarios” en las determinaciones de este tipo de citocinas, se decidió realizar la cinética de comparación de los niveles séricos de TREM-1 y CCL-2, con los niveles séricos de una persona sin antecedentes personales patológicos, la cual su edad promedio fue de 28 años, sin antecedentes de infecciones virales, bacterianas o de cualquier tipo en los últimos 3 meses. Se decidió tomar como control, para comparar con los niveles séricos de los 2 sueros de los pacientes que aceptaron participar en el estudio.

Sin embargo, la muestra del paciente 2, no fue almacenada correctamente, por lo cual, no pudo incluirse en el estudio, por lo cual, solo se presenta la cinética de comparación de antes y después del tratamiento con prednisona, de un solo paciente. Se muestra el ensayo de los niveles de TREM-1, del primer paciente.

Figura que muestra los niveles de TREM-1 antes y después del tratamiento con prednisona.



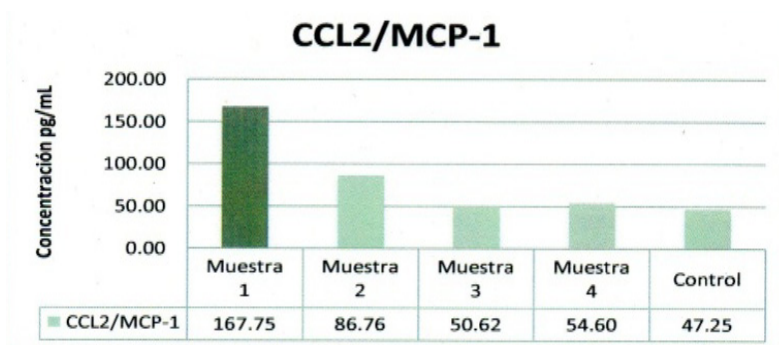
En esta grafica, se observan en 4 diferentes tiempos que se pudo realizar la cinética de los niveles de TREM-1, en el paciente que acepto participar en el estudio.

En ambas barras se observa el ensayo en la muestra 1 (o momento 0 o inicio del tratamiento), en los que se observa que tanto los niveles de TREM-1 y CCL-2 se encuentran elevados, sin embargo destacan que son mayores en las células monocíticas, posteriormente se observa un disminución drástica posterior al tratamiento (muestra 2 o 72 horas posterior), se observa una disminución de 50.1% en la expresión de los niveles de TREM-1 en los neutrofilos y de 57.9% en los monocitos.

En la muestra 3 (a los 5 días o 120 horas), posterior al tratamiento, se observa una disminución de la expresión de TREM-1 en los neutrófilos del 91.9% en comparación con los niveles al inicio del tratamiento, y de 92.1% en los niveles de los monocitos en comparación con los niveles de TREM-1 al inicio del tratamiento.

En la muestra 4, el control se observa que los niveles de TREM-1 en los neutrófilos son altos, no así en los niveles de expresión de los monocitos; observándose que los niveles de TREM-1 en monocitos del paciente con síndrome de DRESS, previo al tratamiento son 13.2 veces más altos que el control, y solo 0.04% más altos al termino del tratamiento, en comparación con los niveles de TREM-1 de los monocitos del control. El estudio, primero sugiere que los niveles de TREM-1 son elevados en los monocitos de los pacientes con síndrome de DRESS, no así los niveles en neutrófilos, y que posterior al tratamiento con prednisona disminuyen dichos niveles de TREM-1 en los monocitos significativamente (92%).

En la siguiente figura se observa los niveles de CCL-2 en el suero del paciente con síndrome de DRESS.



Se observa que en la barra verde o Muestra 1, (tiempo 0 al inicio del tratamiento), los niveles de CCL-2 de los leucocitos del paciente con síndrome de DRESS son 3.55 veces más elevados que los niveles de CCL-2 de los leucocitos del control. Así mismo, se observa una disminución de los niveles de CCL2 en la muestra 2 (72 horas posterior al tratamiento con prednisona) de 49.3% en comparación con los niveles iniciales o previos al tratamiento.

En la muestra 3 (a las 120 horas o 5 días posterior al tratamiento), se observa una disminución del 69.9% de los niveles de CCL-2 en comparación con dichos niveles previo al tratamiento con prednisona.

En la muestra 4. (al mes posterior al tratamiento), se observan niveles similares a los de la muestra 3 (a las 210 horas posterior al tratamiento), solo 15% mayor a los niveles de CCL-2 de los leucocitos de la muestra control.

El estudio, sugirió que los niveles de CCL2 en leucocitos de sangre periférica de los pacientes con síndrome de DRESS se encuentran elevados, y que disminuyen significativamente posterior al tratamiento con esteroide (prednisona). Siendo que los niveles de CCL-2 de los leucocitos del paciente, mostraron un nivel significativo de descenso que persiste a partir del 5º día posterior al tratamiento.

6.- ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se encontraron solo 6 casos en la revisión extendida de 2005 a 2012 de los pacientes que cumplieron los criterios de selección del estudio. Sin embargo, en series de casos más extensas como la de Ben m´rada M, et al, conjunto 24 pacientes, fueron diferentes los hallazgos con los de esta serie, en la nuestra la miocarditis fue rara (solo 16.6% o 1 caso⁹, y en la de Ben m´rada M, et al, se reportaron 5 casos (21%), buscaron intencionadamente los niveles de 25-colecalciferol o 25(OH)-D3, encontrándolos disminuidos en 18 pacientes, y en comparación con los controles, los autores, sugirieron que los niveles bajos de esta vitamina (precursor de la vitamina D), podría explicar la regulación a la alza de otros mediadores de inflamación como son IL-18, y por ende, los niveles bajos de 25(OH)-D3, explicarían parte del efecto de inflamación en pacientes con síndrome de DRESS, sin embargo; no pudieron explicar la fisiopatología de los niveles bajos de 25(OH)-D3, ni pudieron comprobar los niveles elevados de la IL-18, por lo cual, solo quedo como un marcador disminuido del proceso de inflamación de esta enfermedad, sin entender si los niveles bajos de 25(OH)-D3, son una causa o un efecto del proceso inflamatorio que se presenta en el síndrome de DRESS.

Markel A. realizó una revisión del síndrome de DRESS, en pacientes con antecedente de consumo de alopurinol, en dicha revisión se menciona que una de las causas, más relacionadas es la acumulación de oxipurinol en los pacientes. También comenta en la revisión que existe evidencia que el alopurinol, y en especial, el oxipurinol, produjo una reacción de hipersensibilidad tipo IV (o retardada), lo cual explicaría el antecedente de consumo tardío del medicamento y la respuesta sistémicas tras 8-12 semanas posterior al inicio del consumo de alopurinol. El autor, también sugiere el uso de prednisona, es efectivo; así mismo sugiere que el uso de N-acetilcisteína el cual es un reductor del estrés oxidativo importante, en ciertos casos como el provocado por anticonvulsivos, pudiera resultar de aplicación clínica. En nuestra serie de casos 2 casos fueron provocados por alopurinol, siendo el medicamento más frecuente como relacionado con este síndrome, sin embargo no pudimos medir los niveles de oxipurinol, ni los de alopurinol, y en la biopsia, no se realizó inohistoquímica, por lo cual, no pudo verificarse si existían complejos inmunes agregados en la biopsia de piel. Ninguno de los 2 paciente manifestó datos clínicos de glomerulonefritis, por lo cual, no se puede sustentar esta hipótesis en nuestra serie de casos.

En el estudio de Allam PJ y cols, se menciona que la frecuencia del síndrome de DRESS, posterior al consumo de anticonvulsivos es de 1 en 5000 personas que lo consumen, nuestra frecuencia reportada fue baja solo 1 caso (16.6%), los autores, consideran en el síndrome de DRESS, los diagnósticos diferenciales del síndrome hiper-eosinofílico y el síndrome de Wells. En nuestra serie de casos, la paciente que presentó desenlace fatal, tuvo como diagnósticos diferenciales síndrome hiper-eosinofílico, eritrodermia, sin embargo fueron descartados, por lo cual se concluyó como síndrome de DRESS.

La mortalidad que se reporta en el síndrome de DRESS, varía entre 8-10%^{Di}, en nuestra serie fue de 16.6% (1 caso secundario a miocarditis y falla orgánica múltiple), en este caso se ha reportado este tipo de complicación como de mal pronóstico. En el caso particular de la paciente, se manejó con esteroides desde su ingreso, con antibióticos de amplio espectro por una neumonía sobre-agregada, así como por impétigo agregado. No fue posible el iniciar manejo con otro inmunosupresor (ciclosporina o azatioprina), como lo sugiere la literatura, por la evidencia de infección sobre-agregada.

Diversos autores, consideran a los pacientes con síndrome de DRESS, como candidatos a recibir esteroides, sin embargo no se ha demostrado el mecanismo exacto de cómo los esteroides inducen una remisión de esta enfermedad, Lee JH y cols, en su artículo, mencionan que los niveles de IL-5 (producidos por los eosinófilos), podrían disminuir tras la administración de los esteroides en los pacientes, y de esta manera atenuar la enfermedad, en su caso publicado, se administro inmunoglobulina a un paciente, tras presentar debilidad muscular y ser intubado y apoyado con un ventilador mecanico, fue diagnosticado tras la biopsia muscular como polimiositis eosinofílica, tras la administración de la inmunoglobulina, reportaron mejoría de la enfermedad. En nuestro estudio, no se estudiaron los niveles de IL-5, sin embargo se observo que los niveles de eosinofilia si decayeron tras el tratamiento.

En nuestro estudio translacional, se observaron niveles elevados de CCL-2 y TREM-1, (hasta el momento no se ha reportado esto en la literatura); sin embargo no podemos explicar si dichos niveles son una consecuencia del proceso de inflamación que presenta un paciente con síndrome de DRESS, o bien es una causa de la enfermedad. Solo se pudo observar que tras el tratamiento con esteroides, disminuyen los niveles de estas dos quimiocinas, lo cual sugiere que ambas quimiocinas juegan un papel en el desarrollo de la fisiopatología de la enfermedad.

7.- CONCLUSIONES DEL ESTUDIO

En nuestra serie de casos fue de limitado número de pacientes, pero es la primera en Latino-América en poder ser reportada. Los pacientes presentaron características similares a las reportadas en la literatura, encontrando porcentajes similares a los de mortalidad y recuperación, sin embargo nuestra casuística se reportaron un bajo porcentaje de pacientes con adenomegalias, así como de manifestaciones sistémicas. El bajo número de casos encontrados, puede ser explicado por cuestiones de sub-registro, al ingresar a los pacientes en los registros, el no contar con un registro electrónico de base de datos, el no incluir pacientes de los servicios de Dermatología y Alergología (debido a que escasamente hospitalizan pacientes, y no permiten anexarlos a esta revisión). Los medicamentos más relacionados fueron el alopurinol, y diversos (en porcentajes similares).

El estudio translacional, permitió explorar la fisiopatología de la enfermedad, sin embargo cuenta con diversas limitantes (tamaño de solo 1 paciente), un resultado clínico favorable. Es necesario para validar los resultados que arrojo este estudio, el determinar, en otros pacientes que acepten participar posteriormente, con esta enfermedad, si los niveles de CCL-2 y TREM-1, se encuentran elevados y disminuyen significativamente en la enfermedad; lo cual de corroborarse, podrá dar pie a realizar ensayos de causalidad (realizar ensayos de *knock-out* de CCL-2 y TREM-1 en ratones que modelen esta enfermedad, para determinar si es una causa del síndrome de DRESS su expresión o su ausencia).

8.- PERSPECTIVAS DEL ESTUDIO

Sugerimos que se amplié la revisión en lo posible a los otros servicios, para tener un registro sólido, con fines de publicación. Así como tratar de ensayar con los bloques de parafina, de las biopsias de piel, con el fin de poder realizar inmunohistoquímica, que pueda confirmar por este método si los pacientes presentaron expresión de CCL-2 y TREM-1 en dichas muestras.

Sugerimos se realice una base electrónica del registro de los pacientes, con el fin de ampliar las posibilidades de realizar este tipo de estudios, dado que el servicio de Medicina Interna del H de E, del CMN S XXI, es un centro de referencia, de este tipo de pacientes en nuestro país, lo cual, permitirá el avance del conocimiento clínico en nuestro país.

Finalmente, se encuentran en análisis de otras citocinas y quimiocinas, las muestras séricas de los 2 pacientes del estudio translacional, con el fin de lograr una comprensión mejor de la fisiopatología del síndrome de DRESS.

9.- BIBLIOGRAFÍA

1. Cruvinel WM, Mesquita D, Pereira JA, Tiekó T, Catelan, Silva de Souza AW, Pereira N. Immune system – Part I: Fundamentals of innate immunity with emphasis on molecular and cellular mechanisms of inflammatory response. *Bras J Rheumatol* 2010;50(4):434-61
2. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343:338-44
3. Esche C, Stellato W, Beck LA. Chemokines: Key Players in Innate and Adaptive Immunity. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 615–628
4. Santos JC, de Brito CA, Futata EA, Azor MH, Orii NM, Maruta CW, et al. Clin Exp Immunol. Up-regulation of chemokine C-C ligand 2 (CCL2) and C-X-C chemokine 8 (CXCL8) expression by monocytes in chronic idiopathic urticaria. 2012;167(1):129-36
5. Derive M, Massin F, Gibot S. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a new therapeutic target during inflammatory diseases.
www.landesbioscience.com/journals/selfnonself/article/1289
6. Kano Y, Shioha T. The variable clinical picture of drug hypersensitivity syndrome/Drug Rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2009;29: 481-501
7. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, et al. Association of Human Herpes Virus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol*. 2001; 137:301-304
8. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A clinical update and review of current thinking. *Clin Experimental Dermatol*. 2010; 34:6-11
9. Ben m´rad M, Leclerc-Mervier S, Blanche Ph, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y, Guesmi M; et al. Drug Induced Hypersensitivity Syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine*. 2009;88(3):131-138.
10. (Di)Seth D, Kamat D and Montejo J. DRESS Syndrome: a practical approach for primary care practitioners. *Clin Ped*. 2008;47:947-951

11. Koseilfi S, Bhuvana G, Nassour DN, Chi DS, Krishnaswamy G. The Dapsone Hypersensitivity syndrome revisited: a potentially fatal multisystem disorder with prominent hepatopulmonary manifestations. *J Occup Med Toxicol.* 2006;1-9
12. AllamPJ, Puaas T, Reichel Ch, Bieber T, Novak K. DRESS syndrome associated with carbamazepin and phenytoin. *Eur J Dermatol* 2004;14:339-342

Este documento fue editado e
impreso en los talleres de



**“EXPERTOS EN IMPRESIÓN Y
ENCUADERNACIÓN DE DOCUMENTOS”**
www.mitesis.mx

 **38-69-29-35**
USACELL 5508-1404
NEXTEL 1942-1162
copilco@mitesis.mx