



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO
NACIONAL "SIGLO XXI"

**“Prevalencia del Síndrome de DRESS en el Servicio de Dermatología del
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:
Especialidad en Dermatología

P R E S E N T A:

DRA. DEL VALLE TRIGUEROS CLAUDIA EDITH
Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS
Teléfono: 56276900 ext. 21539
E-mail: neroitalian@hotmail.com

ASESOR:

Dr. Aarón Vázquez Hernández
Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS
Teléfono: 56276900 ext. 21539

Ciudad de México, 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



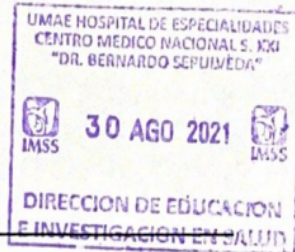
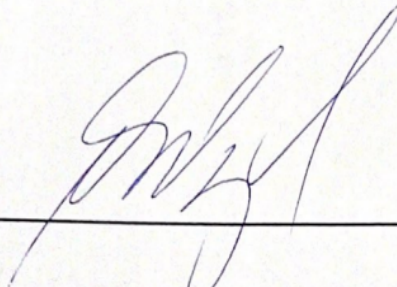
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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).

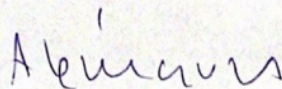
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

"Prevalencia del Síndrome de DRESS en el Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI."



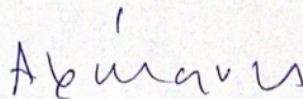
DRA. VICTORIA MÉNDOZA ZUBIETA

JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



ASESOR DE TESIS

DR. AARÓN VÁZQUEZ HERNÁNDEZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Martes, 08 de junio de 2021**

Dr. AARON VAZQUEZ HERNANDEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**Prevalencia del Síndrome de DRESS en el Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-070

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Datos del alumno	
Apellido paterno	Del Valle
Apellido materno	Trigueros
Nombres	Claudia Edith
Teléfono	4432432349
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Especialidad	Dermatología
Número de cuenta	519210415
Correo electrónico	neroitalian@hotmail.com
Datos del tutor	
Tutor principal	Dr. Aarón Vázquez Hernández Especialidad en Dermatología Adscrito al Servicio de Dermatología y Micología Médica del HE CMN Siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda". Teléfono: 56276900 ext. 21539
Datos de la tesis	
Título	Prevalencia del Síndrome de DRESS en el Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.
No.de páginas	66
Año	2021
Número de registro	R-2021-3601-070

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por el apoyo incondicional, amor y fortaleza que me han dado en mi trayecto profesional.

Al Dr. Aarón Vázquez Hernández por su paciencia y asesoría brindada.

A todos mis maestros: Dra. Beatriz Corrales Rosas, Liliana Guadalupe Serrano Jaén, Alicia Lemini López y Dr. Luis Javier Méndez Tovar por todas sus enseñanzas indispensables para mi formación.

ÍNDICE

RESUMEN	7
ANTECEDENTES	8
JUSTIFICACIÓN	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
OBJETIVOS	21
HIPÓTESIS	22
MATERIAL Y MÉTODOS	22
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	45
CONCLUSIONES	56
BIBLIOGRAFÍA	57
ANEXOS	59

1.- Resumen

Título: “Prevalencia del Síndrome de DRESS en el Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.”

Introducción: El síndrome de DRESS es una reacción adversa grave por fármacos. Se caracteriza por un exantema polimorfo diseminado, fiebre y compromiso multiorgánico, que puede poner en riesgo la vida del paciente.

Objetivo: Determinar la prevalencia del síndrome de DRESS en el servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.

Material y métodos: Se trata de un estudio clínico observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, que incluye pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de síndrome de DRESS que fueron atendidos en el Servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS en el periodo comprendido de julio de 2004 a marzo del 2021.

La información se obtuvo de los expedientes clínicos de pacientes con síndrome de DRESS y se registró en una hoja de captación de datos. Se estimó la prevalencia en nuestro servicio, características sociodemográficas, hallazgos clínicos, histopatológicos y complicaciones. Así mismo, se analizaron los estudios de laboratorio especialmente biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática.

Se realizó un análisis de frecuencias, empleando medidas de tendencia central y tablas para organizar y presentar la información.

Resultados: Se incluyeron 11 pacientes con diagnóstico de síndrome de DRESS con rango de edad de 20 a 75 años, predominando el género masculino en 72%; con una prevalencia de 1/10,000 pacientes. Los fármacos asociados fueron el alopurinol, carbamazepina y difenilhidantoína. El tiempo de exposición al fármaco y el inicio de la dermatosis fue variable con una media de 5 semanas y presentando un periodo prodrómico de 5 días, como media. Se encontró mayor afección de la dermatosis en cara, tronco y extremidades superiores, con un predominio del exantema maculopapular purpúrico y edema facial. Todos los pacientes respondieron bien al tratamiento con glucocorticoides sistémicos, con una mortalidad de 0%. Entre las complicaciones encontradas se encontraron neumonía, colitis pseudomembranosa, falla orgánica múltiple y estado epiléptico, y entre las secuelas se encontraron alopecia areata universal, efluvio telógeno y reactivación de psoriasis. El pronóstico de los pacientes fue bueno para la vida y función.

Conclusiones: el síndrome DRESS constituye una farmacodermia con incremento progresivo en su frecuencia en nuestro servicio, asociada sobretodo a anticomiciales y alopurinol, que se acompaña de afección a múltiples órganos, por lo que es necesario su pronto reconocimiento y manejo oportuno para evitar complicaciones.

2.- Antecedentes

2.1. Introducción

El síndrome de DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome), o síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos también recibe los nombres de síndrome de hipersensibilidad a fármacos y de síndrome de hipersensibilidad multiorgánica diferida a fármacos (1,5).

Es una reacción adversa a distintos fármacos que en algunos casos puede poner la vida de los pacientes en peligro. Además de tener afección cutánea, estos pacientes presentan una reacción adversa de múltiples órganos y sistemas (3).

2.2. Aspectos históricos

Este síndrome se documentó por primera vez en 1950 por Chaiken y colaboradores en un paciente con reacción adversa a la difenilhidantoína quien presentó dermatitis exfoliativa, fiebre y hepatitis (3).

En 1996 Bocquet y colaboradores propusieron el término de síndrome de DRESS, ya que anteriormente se le habían dado nombres con respecto a su etiología, por ejemplo: síndrome de hipersensibilidad a la fenitoína y alopurinol, síndrome de sulfonas o síndrome parecido a la mononucleosis infecciosa, los cuales resultaban inadecuados dada la gran cantidad de fármacos asociados (3,5).

2.3. Epidemiología

No existen datos fidedignos en nuestro medio sobre la incidencia de este síndrome, pero se ha estimado una incidencia de 1 por 1000 y 1 por 10, 000 exposiciones a fármacos (1,5), por lo que se considera una reacción adversa a fármacos poco frecuente.

2.4. Etiología

El síndrome de DRESS es causado por una reacción severa de hipersensibilidad a fármacos y sus diversos metabolitos, así como a alteraciones enzimáticas que afectan el metabolismo de estos últimos (3,7).

Hay una gran lista de medicamentos asociados, siendo la fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, lamotrigina, nevirapina, alopurinol y sulfonamidas, los fármacos más frecuentes (3,6) (Tabla 1).

La inmunosupresión es un factor que incrementa el riesgo para presentar esta reacción (3).

Tabla 1. Fármacos comúnmente asociados con síndrome de DRESS

Categoría del fármaco	Nombre del fármaco
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, valproato y zonisamida
Antimicrobianos	Ampicilina, cefotaxima, dapsona, etambutol, isoniazida, linezolid, metronidazol, minociclina, pirazinamida, quinina, rifampicina, sulfasalazina, estreptomicina, trimetoprim/sulfametoxazol y vancomicina
Antivirales	Abacavir, nevirapina y zalcitabina.
Antidepresivos	Bupropión y fluoxetina
Antihipertensivos	Amlodipino y captopril
Biológicos	Efalizumab e imatinib
Antiinflamatorios no esteroideos	Celecoxib e ibuprofeno
Misceláneo	Alopurinol, ranitidina, alfa epoetina, vismodegib, sorafenib, rivaroxabán

2.4. Patogénesis

La fisiopatología del síndrome de DRESS no se conoce completamente del todo aún, algunas hipótesis aceptadas hasta la fecha como posible explicación son el deficiente metabolismo del fármaco y la acumulación de metabolitos reactivos los cuales juegan un papel importante en su desarrollo, ya que se ha visto un mayor número de casos en los pacientes con mutaciones en genes específicos de enzimas detoxificantes, con un patrón autosómico dominante. Al acumularse estos metabolitos se causa una respuesta inmune hacia la piel, hígado y otros órganos. La alteración inmunológica es un componente mayor para el desarrollo de este síndrome, la presencia de eosinófilos, la modificación del sistema linfocitario y el requerimiento de sensibilización, sugieren una respuesta inmune retardada (3).

Un factor importante es el polimorfismo en genes del citocromo p 450 que causan una disminución en el metabolismo de algunos fármacos conduciendo al incremento de metabolitos que estimulan una respuesta inmune (5).

Otro aspecto de la patogenia de este síndrome es la influencia genética en sí para la respuesta inmune, con polimorfismos en la codificación de moléculas del HLA, que tendrán influencia en el tipo de antígenos que serán presentados a los linfocitos T (5).

Se ha visto susceptibilidad en individuos con HLA-B*5701 para presentar Síndrome de DRESS posterior a la administración de abacavir; así como HLA-A*3101, KLA-DR3 y HLA-DQ2 se asocia con la ingesta de carbamazepina. HLA-B*55801 se asocia con el alopurinol (3).

Las células T activadas en el Síndrome de DRESS son productoras de granzima, interleucina 5, perforina e interferón gamma, con una respuesta inmunológica retardada tipo IVb/ IV c. En 1997 se observó una respuesta anómala de memoria cruzada de linfocitos de memoria con antígenos virales como VEB, CMV y herpesvirus 6 y 7, cuya patogenia aún se encuentra en estudio (3,5).

En los pacientes con Síndrome de DRESS se ha encontrado reactivación del virus del herpes 6, cuyo reservorio son las células mielomonocíticas CD 11b+ CD 13+, las cuales responden a high motility group box (HMGB)-1, que se encuentra en gran cantidad en los pacientes con este síndrome. Estas células migran a la piel y la infiltran gracias a CCR-4 que es un receptor de quimiocina con gran afinidad por estas células activadas. Estas células transmiten el virus a las células T residentes de la piel, pudiendo la piel ser un sitio de reactivación para este virus, observado en 43-100% de los pacientes. Aunque la reactivación de este virus no es un factor esencial para la patogenia de este síndrome, sí influye como factor agravante y causante de un curso prolongado y fluctuante (5).

2.5. Aspectos clínicos

Clínicamente el Síndrome de DRESS se manifiesta 3-8 semanas después de iniciar la administración del medicamento causal (mecanismo de hipersensibilidad retardada), sin embargo, cuando hay una reexposición a este, el comienzo del cuadro clínico puede iniciar antes (1,2).

El cuadro clínico del síndrome de DRESS comienza por un periodo prodrómico manifestado por purito, fiebre de 38-40 °C, disfagia, dolor o adenopatías, y precede a las manifestaciones cutáneas y puede durar varias semanas (3,7).

La piel es el órgano que tiene una mayor prevalencia de afección en 73-100% de los casos (5). Se observa una dermatosis caracterizada por un exantema morbiliforme (75-85% de los casos), que generalmente afecta más del 50% de la superficie corporal e inclusive puede ser generalizado (1,5), caracterizado por manchas eritematosas pruriginosas, con inicio en cara, parte superior del tronco y de las extremidades para posteriormente diseminarse a las extremidades inferiores volviéndose edematosa, purpúrica y con acentuación folicular (1,3).

En ocasiones pueden encontrarse manifestaciones cutáneas polimorfas con vesículas, ampollas (sobretudo en muñecas) (13), dianas atípicas, pústulas foliculares o no foliculares (13), placas urticariformes, pápulas liquenoides, placas de aspecto eccematoso y púrpura (1,5). El paciente puede llegar a la eritrodermia (3).

En más del 76% de los casos hay edema facial, característico de esta reacción a medicamentos, con predominio periorbitario y centofacial (1,5). Este edema facial importante, puede ayudar a realizar el diagnóstico diferencial con el exantema maculopapular, provocando la sospecha de Síndrome de DRESS y obligando al dermatólogo a realizar estudios de laboratorio de extensión para descartar complicaciones a otros órganos (5).

La afección de mucosas no siempre está presente (50% de los casos) y si lo está, es leve, comprometiendo los labios, interior de la cavidad oral, faringe y con hipertrofia amigdalina (1,5).

No afecta la piel cabelluda y raramente afecta palmas y plantas (9).

El exantema, en etapas tardías de resolución, se observa pigmentado y con descamación, durando semanas a meses (3,5).

El Síndrome de DRESS afecta múltiples aparatos y sistemas, los más frecuentemente afectados son el hematológico y hepático, seguidos por afección

renal, pulmonar y cardíaca (3). En casos atípicos hay afección neurológica, gastrointestinal y endócrina graves (3).

En ocasiones el compromiso de los órganos internos puede ser asintomático, por lo que es obligatorio realizar estudios de laboratorio de extensión cuando se sospecha de esta reacción adversa a medicamentos (2).

La adenopatía es un signo frecuente en estos pacientes (54%) (5), con predominio en axilas, cuello e ingles. En estos nódulos linfáticos se han encontrado dos patrones histológicos: benigno y pseudolinfomatoso (3).

Los cambios hematológicos observados en estos pacientes incluyen leucocitosis alta, inclusive reacción leucemoide, presencia de linfocitos atípicos en 27-67% (3,5). La eosinofilia $>2.0 \times 10^9$ es el hallazgo más frecuentemente encontrado en 66-95%, trombocitopenia y descenso de la hemoglobina (3). Tanto los eosinófilos como los linfocitos atípicos pueden encontrarse infiltrando diferentes tejidos (5).

El hígado es el órgano interno más frecuentemente afectado, en 75-94% de los pacientes (5), con marcada asociación con fenitoína, minociclina y dapsona. El daño hepático puede iniciar antes del exantema (9% de los casos), es más severo que otras farmacodermias y su duración es mayor (5). Puede haber hepatoesplenomegalia, con elevación de transaminasas (sobretudo ALT) y fosfatasa alcalina y puede presentar tres patrones: colestásico en 44%, hepatocelular en 23% y mixto en 33% (5). No se observa ictericia o colangitis. La afección hepática puede ser leve a severa, esta última caracterizada por elevación de ALT >10 veces el valor superior normal, coagulopatía y encefalopatía, la cual ocurre sobretudo ante la exposición a sulfasalazina. En raros casos puede llegar a la necrosis hepática, requiriendo trasplante hepático (3).

Los riñones son también afectados en forma frecuente, 12-40% de los casos (5), sobretudo asociado con la ingesta de alopurinol (asociado a HLA B*5801), carbamazepina y dapsona. Los pacientes geriátricos, nefrópatas y cardiopatas son afectados con mayor frecuencia y en forma más severa (5). Generalmente la afección renal es asintomática, sin embargo, por laboratorio se puede encontrar en suero un incremento en urea, nitrógeno ureico, creatinina, disminución de aclaramiento de la creatinina, mientras que en orina puede haber hematuria y proteinuria (3).

Generalmente la afección renal es leve y resuelve íntegramente al retirar el fármaco, sin embargo, se han reportado casos que han llegado a ameritar hemodiálisis temporal o crónica asociado a nefritis intersticial severa, necrosis tubular o vasculitis (3,5).

Las manifestaciones pulmonares se encuentran en un tercio de los pacientes y se asocian sobretudo con la ingesta de minociclina, y entre ellas están la insuficiencia respiratoria, neumonitis intersticial, neumonía linfocítica intersticial, pleuritis y

síndrome de distrés respiratorio agudo. Generalmente la afección pulmonar es leve y remite al suspender el fármaco sin dejar secuelas, siendo poco frecuente el requerimiento de ventilación mecánica (3,5).

La afección cardíaca se manifiesta en 4-27% de los pacientes, con disfunción ventricular izquierda y miocarditis, sobretodo asociada con la ingesta de sulfonamidas, ampicilina y minociclina (5). Se caracteriza por disnea, dolor precordial, taquicardia e hipotensión arterial. El electrocardiograma muestra taquicardia sinusal, cambios en el segmento ST y onda T. Puede haber elevación de creatin fosfoquinasa y troponina I. Hay 2 tipos de miocarditis asociadas con el síndrome de DRESS, la causada por hipersensibilidad y la eosinofílica aguda necrotizante (3). La primera se resuelve sin secuelas al suspender el fármaco y tiene sintomatología leve, sin embargo la segunda puede causar un rápido deterioro de la función miocárdica, con una mortalidad superior al 50% (5).

Las manifestaciones por afección neurológica son infrecuentes y están relacionadas con la activación del herpesvirus 6, manifestándose como meningitis o encefalitis, que inician 2 a 4 semanas posterior el inicio del síndrome. Clínicamente se encuentran cefalea, confusión, convulsiones, anormalidades en el lenguaje, parálisis de nervios craneales y debilidad muscular. El electroencefalograma muestra ondas lentas difusas. La resonancia magnética nuclear revela lesiones bilaterales en amígdalas, lóbulos temporales e ínsula (3).

La reactivación de Citomegalovirus puede causar síndrome diarreico y deshidratación, así como sangrado de tubo digestivo asociado a úlceras gastrointestinales.

En raras ocasiones también puede presentarse colitis o pancreatitis (3).

Las manifestaciones endocrinológicas son raras, pero pueden presentarse tiroiditis o síndrome del eutiroideo enfermo durante la enfermedad. Los pacientes deben ser monitorizados con perfil tiroideo en los siguientes 2 años por riesgo de presentar hiper o hipotiroidismo asociado a la neoformación de anticuerpos antitiroideos posterior a presentar esta reacción adversa a fármacos. Puede presentarse también diabetes mellitus posterior a pancreatitis o inclusive debido a la formación de autoanticuerpos contra los islotes pancreáticos, pudiéndose manifestar inclusive hasta 10 meses después del inicio del síndrome de DRESS (3).

La duración del síndrome de DRESS es alrededor de 15 días, sin embargo 22% de los pacientes puede tener síntomas y signos hasta por 3 meses, y 14% hasta 6 meses posteriores. Los factores predictores asociados a esta mayor duración de las manifestaciones son: linfocitosis, hipertransaminasemia severa, etnicidad y drogas asociadas (5).

2.6. Diagnóstico

El diagnóstico requiere tener el conocimiento de la enfermedad, mantener una mente vigilante, observación clínica cuidadosa y el análisis cuidadoso de los estudios de laboratorio del paciente (5).

La creación de criterios diagnósticos ha sido de gran ayuda para diferenciar los casos reales de síndrome de DRESS de los posibles, y contribuir al diagnóstico diferencial con otras farmacodermias. Los más aceptados actualmente son los criterios diagnósticos de RegiSCAR, que comprende criterios clínicos, de laboratorio e histopatológicos, los cuales se enumeran en una tabla especial en anexos. El puntaje obtenido contribuye a descartar el diagnóstico de síndrome de DRESS si son menos o igual a 1, si son 2-3 puntos se considera posible, con 4-5 puntos se considera un caso probable y mayor o igual de 6 puntos se considera un caso definitivo (5).

Si se encuentra afección a órganos internos, pueden ampliarse los estudios de laboratorio y gabinete, según se requiera en cada caso particular, así como el apoyo de diversas subespecialidades.

2.6.1 Histopatología. La biopsia de piel es de utilidad para su diagnóstico, ya que la piel es un órgano afectado en forma extensa y frecuente, además de ser de fácil acceso, de técnica sencilla y con escasas complicaciones, a diferencia de biopsias de otros órganos (3).

El estudio histopatológico de piel no tiene hallazgos específicos de Síndrome de DRESS, pero sí puede orientar hacia una reacción adversa a fármacos y puede mostrar varios patrones. Es útil como parte de los criterios diagnósticos de RegiSCAR (5,10).

El patrón de dermatitis de interfase es el hallazgo más frecuente (hasta en el 75% de los casos). El grado de apoptosis de los queratinocitos observados en la dermatitis de interfase tiene correlación con la severidad del daño hepático, renal y de la enfermedad en sí (5,10). Esto relacionado con los niveles mayores de citotoxicidad por LT CD8, que causan mayor daño tisular (5).

El patrón eccematoso con espongirosis marcada es un hallazgo frecuente también, en 40-80%, y se asocia con un mejor pronóstico de la dermatosis.

En ocasiones pueden observarse múltiples pústulas subcórneas, aunque no sean evidentes clínicamente.

El daño vascular se ha observado en 54-88% de los casos, con células endoteliales prominentes, inflamación de la pared vascular y extravasación de eritrocitos. En 28% de los casos puede haber vasculitis leucocitoclástica (5).

Se ha encontrado en 100% de los casos, un infiltrado perivascular compuesto por linfocitos, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos atípicos. El grado de infiltración de

linfocitos tiene relación con el grado de afección hepática y el grado de eosinofilia en sangre. En ocasiones este infiltrado perivascular superficial es el único hallazgo histopatológico (5,10).

Aunque los hallazgos en la biopsia de piel en estos casos no son específicos, sí nos pueden orientar al diagnóstico, sobretodo cuando en una misma muestra observamos la coexistencia de varios de los patrones ya mencionados (dermatitis de interfase, espongirosis y daño vascular) (5,10).

Los hallazgos más comunes en la biopsia de piel son: infiltrado linfocítico denso perivascular en dermis papilar, con extravasación de eritrocitos, eosinófilos, y edema en dermis. Puede haber linfocitos atípicos en forma de infiltrado liquenoide con epidermotropismo, similar a la micosis fungoide, y granulomas en la dermis superficial, en algunas ocasiones (3,10). En ocasiones estos linfocitos atípicos pueden semejar células de Sézary (10).

En la biopsia de ganglios linfáticos pueden observarse dos patrones; el hiperplásico benigno donde la arquitectura normal del ganglio está preservada, y el tipo pseudolinfoma con infiltrado de linfocitos atípicos, múltiples figuras mitóticas, células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos, áreas de necrosis y edema. No se encuentra invasión a la cápsula de los ganglios (3).

La biopsia hepática revela un infiltrado eosinofílico, granulomas, necrosis de hepatocitos y colestasis (3).

La biopsia renal muestra infiltración intersticial de linfocitos, histiocitos y eosinófilos. Y la biopsia de pulmón muestra infiltración intersticial y alveolar de linfocitos y eosinófilos (3).

2.6.2 Criterios diagnósticos.

Hay tres sistemas propuestos de criterios para el diagnóstico del Síndrome de DRESS. Uno de ellos fue creado por Bocquet y colaboradores, que incluye: exantema, anormalidades hematológicas (eosinofilia $>1.5 \times 10^9/L$ y linfocitos atípicos) y manifestaciones sistémicas (adenopatías $>2cm$, hepatitis con transaminasemia dos veces sus valores normales, nefritis intersticial, neumonitis y carditis) (3).

Se requieren tres criterios para establecer el diagnóstico de Síndrome de DRESS (3).

El Grupo de Estudio del Registro Europeo de Reacciones Cutáneas Adversas Severas amplió estos criterios mediante la escala RegiSCAR, actualmente los más aceptados, que se incluyen en la tabla de la parte inferior y determina el diagnóstico definitivo de síndrome de DRESS si se tienen igual o más de 6 puntos, 4-5 puntos: probable, 2-3 puntos: posible y <1 punto: descarta el diagnóstico (5,8,9) Tabla 2

Tabla 2. Sistema de puntuación para la clasificación de pacientes con DRESS como definitivo, probable, posible o descartado (Criterios de RegiSCAR) según Kardaun y colaboradores (5).

RegiSCAR	-1	0	1	2
Fiebre mayor a 38.5 °C	No	Si		
Linfadenomegalia		No	Si	
Eosinofilia			70-1499 10-19%	>1500 >20%
Linfocitos atípicos		No	Si	
Superficie afectada por exantema		No	>50%	
Exantema sugerente de DRESS	No		Si	
Biopsia sugerente de DRESS	No		Si	
Afección a hígado		No	Si	
Afección a riñón		No	Si	
Afección a músculo y corazón		No	Si	
Afección a páncreas		No	Si	
Afección a otros órganos		No	Si	
Resolución >15 días	No	Si		
Negativa para otras causas: ANA, hemocultivo, VHC, VHB			Si	
<1= descartado, 2-3= posible, 4-5= probable, >5= definitivo				

Otros criterios aceptados son los propuestos por el Comité de Investigación Japonés de Reacciones Cutáneas Adversas Severas (*J-SCAR*), que consta de 7 criterios: exantema macular tres semanas después de la administración del fármaco, síntomas prolongados antes de discontinuar la droga causante, fiebre >38 C, anormalidades hepáticas (ALT >100U/L) o afección a otro órgano, anormalidades leucocitarias (leucocitosis >11 X 10⁹, linfocitos atípicos >5% o hipereosinofilia 1.5 X 10⁹), linfadenopatía y reactivación del herpesvirus 6. Si los 7 criterios están presentes el diagnóstico se establece, si sólo se presentan los primeros cinco criterios, se denomina Síndrome de DRESS atípico (3,8, 9).

2.6.3 Estudios clínicos

Generalmente, el fármaco causal del síndrome de DRESS se determina mediante juicio médico (4) ya que no existen estudios totalmente confiables.

Entre estos estudios están las pruebas cutáneas de parche y estudios de transformación de linfocitos, que al identificar el fármaco causal, contribuye a que el paciente evite la ingesta de este medicamento. Se recomienda que las pruebas del parche se realicen 2-6 meses después de la recuperación del paciente (11,12). La respuesta a las pruebas del parche difiere con el tipo de droga, sin embargo, en caso de una prueba positiva, es un indicador confiable de reacción por hipersensibilidad cutánea, sin embargo, en algunas drogas como el alopurinol, no hay reacción positiva aunque esta sea el fármaco causal, por lo que la prueba de parche negativa no la excluye como causa del síndrome de DRESS (4, 12).

Los estudios de transformación de los linfocitos miden la activación de los linfocitos T en respuesta a la droga causante de la reacción adversa. Debe realizarse 6-8 semanas después de la resolución del cuadro clínico (4).

2.7 Diagnósticos diferenciales

Es importante diferenciar entre las diferentes reacciones medicamentosas ya que el tratamiento puede variar. Entre las enfermedades cuyo espectro clínico deben ser descartadas se encuentran el síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis aguda exantemática y eritrodermia. Estas dermatosis pueden diferenciarse por su topografía, morfología y tiempo de inicio de los síntomas posterior a la exposición al fármaco, así como afección a órganos y sistemas (4).

El síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica, pustulosis aguda exantemática y eritrodermia tienen un periodo de incubación menos prolongado y su evolución es más corta también, a comparación con el síndrome de DRESS (4).

Histológicamente hay también diferencias, encontrándose en el síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica, necrosis epidérmica, y en la pustulosis aguda exantemática se encuentran pústulas subcórneas, mientras que en el síndrome de DRESS hay un infiltrado predominantemente linfocítico y eosinófilo en ausencia de las características previas (4).

En el síndrome de DRESS pueden encontrarse en los estudios de laboratorio hipertransaminasemia, eosinofilia y linfocitos atípicos, que no se encuentran en las otras reacciones adversas a fármacos (4).

La pustulosis aguda exantemática afecta predominantemente los pliegues cutáneos y rostro, de forma inicial con eritema y edema, con posterior generalización conformada por múltiples pústulas no foliculares estériles, acompañada de fiebre. Resuelve de forma espontánea en unos días (4).

El síndrome de DRESS puede asociarse con eritrodermia, que es un síndrome dermatológico caracterizado por eritema y descamación de más del 90% de la superficie cutánea. Sus etiologías son variadas, entre ellas otras farmacodermias e inclusive la exacerbación de algunas dermatosis preexistentes como la dermatitis atópica y psoriasis, la presencia de neoplasias hematológicas y cutáneas, e inclusive idiopática; que deben tomarse en cuenta como diagnóstico diferencial (4).

El síndrome de DRESS también debe diferenciarse con el eritema polimorfo cuanto se presentan lesiones en diana y además este síndrome debe diferenciarse de infecciones virales, entre ellas el exantema por VIH, herpesvirus humano 6, virus de Epstein Barr, Citomegalovirus, virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis B e influenza. Todos estos cursan con un exantema morbiliforme similar a la mononucleosis infecciosa (4).

Hay enfermedades que pueden tener afección multisistémica y eosinofilia que deben ser consideradas para el diagnóstico diferencial con el síndrome de DRESS como son la poliarteritis nodosa, granulomatosis con poliangeítis y el síndrome de Churg Strauss (4).

2.8. Tratamiento

Aunque no existen guías de tratamiento establecidas para este síndrome, el paso inicial y más importante consiste en la suspensión del fármaco causal, ya que este retraso producirá un peor pronóstico (1,8).

La terapia de soporte al paciente es muy importante e incluye el reemplazo de líquido y electrolitos, mantener una temperatura corporal adecuada, promover la ingesta calórica y tratamiento cutáneo con los apósitos adecuados (4).

El tratamiento con esteroides sistémicos es el más aceptado y es la primera línea u opción (1,13), ya que contribuye a la normalización tanto clínica como de los estudios del laboratorio de los pacientes. Deben iniciarse en forma temprana, a

dosis de 1mg/kg/día de prednisona o su equivalente, con disminución gradual durante 3-6 meses, una vez que se encuentre resolución clínica y estabilización en los estudios de laboratorio. En casos graves, se recomiendan utilizar pulsos de metilprednisolona intravenosos a dosis de 30mg/kg por 3 días. Es importante que los esteroides sistémicos se retiren de forma lenta y progresiva para evitar exacerbación de la dermatosis (4).

En casos leves, sin afección importante hepática (hipertransaminasemia <5 veces del valor normal) o a otros órganos pueden emplearse esteroides tópicos (1,5,13).

En caso de encontrarse resistencia al tratamiento con esteroides sistémicos, puede agregarse inmunoglobulina intravenosa a dosis de 1g/kg por 2 días. No se recomienda la administración de la inmunoglobulina como monoterapia (4,5).

Existen algunos reportes de casos de síndrome de DRESS con resistencia a esteroides, fueron tratados adicionando ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato de mofetilo o rituximab (4,13).

Se recomienda que todos los pacientes a su ingreso cuenten con biometría hemática completa, medición sérica de transaminasas, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, creatinina, sodio, potasio, creatin fosfoquinasa, deshidrogenasa láctica y depuración de creatinina con medición de proteínas en orina de 24 horas. La monitorización de estudios de laboratorio debe realizarse al menos 2 veces por semana mediante biometría hemática, medición sérica de transaminasas, deshidrogenasa láctica y estudios específicos dependiendo de si se encontró daño a órgano específico (4).

En caso de encontrarse afectación a órganos internos severa o insuficiencia de estos, deberá consultarse con el especialista apropiado e iniciar tratamiento específico y de sostén, e incluso deberá evaluarse el requerimiento del ingreso del paciente a la unidad de cuidados intensivos o unidad de quemados, dependiendo de cada caso individual (4).

2.9 Pronóstico.

El pronóstico del síndrome de DRESS es bueno si se diagnostica y trata de forma temprana, sin embargo, en algunos pacientes pueden presentarse complicaciones severas que pueden ocasionar su muerte y también se han observado en algunos casos, secuelas que durarán toda la vida (4).

La mortalidad en el síndrome de DRESS es del 2-10% (1), principalmente a causa de necrosis hepática, aunque también el choque séptico asociado a bacteriemia (*E. coli*, *S.aureus*, *A.baumannii*) y fungemia (*Candida albicans*) (4).

Como indicadores de mal pronóstico para este síndrome, y que deben de alertar al clínico, se encuentran la eosinofilia >6000/ul, trombocitopenia, pancitopenia, insuficiencia renal crónica previa, múltiple comorbilidad previa, afección a múltiples

aparatos y sistemas, edad avanzada del paciente, coagulopatía, sangrado gastrointestinal y respuesta inflamatoria severa (4).

Las secuelas habituales en piel por síndrome de DRESS son manchas hiperpigmentadas y cicatrices (4).

En cuanto a otros órganos, la necrosis hepática puede requerir trasplante hepático. Y el deterioro de la función renal intenso y crónico, requerir tratamiento sustitutivo de por vida (5).

En raras ocasiones se ha presentado diabetes mellitus tipo 1 severa e incluso fulminante durante el desarrollo de síndrome de DRESS, o bien diabetes mellitus de 1 a 2 meses después, así como disfunción tiroidea crónica hasta en el 4.8% de los pacientes (5).

Otras secuelas observadas en estos pacientes incluyen el desarrollo de enfermedades inmunitarias, meses a años después, como lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, artritis reactiva, alopecia areata y vitiligo (5).

Se desconoce la patogenia de estas secuelas, sin embargo, se ha sugerido una inflamación crónica secundaria a disfunción de linfocitos T, posterior al síndrome de DRESS (5).

3.- Justificación

Decidimos realizar este trabajo de investigación al tratarse el síndrome de DRESS de una reacción grave a fármacos que se atiende en nuestro hospital, con incremento gradual en su frecuencia, y del cual se desconoce su prevalencia en México, sus causas más frecuentes en nuestra población, evolución y pronóstico.

Además, el síndrome de DRESS es motivo de hospitalización en dermatología y con riesgo de mortalidad y/o de secuelas, por lo que su estudio podría ser de utilidad para proponer un algoritmo de estudio y manejo.

4.- Planteamiento del problema

El síndrome de DRESS es frecuente en el servicio de dermatología y se asocia a complicaciones graves por lo que requiere de su conocimiento y tratamiento oportuno.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia del síndrome de DRESS en los pacientes atendidos en el servicio de Dermatología del HE CMN Siglo XXI?

5.- Objetivos

Objetivo General:

Determinar la prevalencia del síndrome de DRESS en los pacientes atendidos en el servicio de Dermatología del HE CMN Siglo XXI.

Objetivos específicos:

- a) Determinar en pacientes con síndrome de DRESS sus variables sociodemográficas, fármacos implicados en su origen, complicaciones, evolución, tratamiento y pronóstico.

6.- Hipótesis

En el servicio de dermatología de nuestro hospital son atendidos frecuentemente pacientes con síndrome de DRESS, los cuales requieren un tratamiento oportuno, prevenir y/o atender sus complicaciones.

7.- Material y métodos

Tipo de investigación

El presente trabajo es un estudio de tipo:

- Según el proceso de causalidad o tiempo de ocurrencia de los hechos y registros de la información.

Retrospectivo.

- Según el número de una misma variable o el periodo y secuencia del estudio.

Transversal.

- Según la intención comparativa de los resultados de los grupos estudiados.

Comparativo.

- Según el control de las variables o el análisis y alcance de los resultados.

Descriptivo.

- De acuerdo con la inferencia del investigador en el fenómeno que se analiza.

Observacional.

Población y muestra:

Se incluirán todos los pacientes mayores de 18 años de edad, de ambos géneros con diagnóstico de síndrome de DRESS, que cuenten con expediente clínico completo, que hallan sido valorados por el servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS en un periodo comprendido de julio de 2004 a marzo de 2021.

Tamaño de muestra: Se incluirán todos los pacientes con diagnóstico de síndrome de DRESS que hallan sido valorados por el servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS en el periodo de julio de 2004 a marzo de 2021.

Criterios de selección del estudio

Criterios de inclusión:

Pacientes de ambos géneros mayores de 18 años con diagnóstico definitivo según criterios de RegiSCAR de síndrome de DRESS que cuenten con expediente electrónico y/o físico completo.

Criterios de no inclusión:

Pacientes menores de 18 años, que no tengan diagnóstico definitivo de síndrome de DRESS según los criterios de RegiSCAR y que no tengan valoración por el servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

Criterios de exclusión:

Pacientes que no cuenten con la información necesaria completa en su expediente físico y/o electrónico para aplicar los criterios diagnósticos de RegiSCAR para síndrome de DRESS.

Metodología:

De los pacientes con diagnóstico de síndrome de DRESS atendidos en los últimos diecisiete años, según la base de datos del servicio de Dermatología, se obtendrá la información clínica necesaria comprendida en el expediente físico y/o electrónico.

En una hoja de recolección de datos (anexo 2) se registrará la siguiente información: género, edad, lugar de nacimiento y residencia, enfermedades concomitantes, fármaco asociado a la dermatosis y tiempo transcurrido entre su ingesta y presentación clínica, hallazgos clínicos dermatológicos, estudios de laboratorio especialmente biometría hemática completa, glucosa, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos y pruebas de función hepática. Biopsia de piel, evolución clínica y tratamiento.

Al contar con la información necesaria de cada paciente, los investigadores realizarán el análisis de resultados.

Control de calidad

La información obtenida y el análisis de resultados será revisada por cada uno de los investigadores por separado y discutida de manera conjunta.

Análisis estadístico

- El análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa Statistical Product and Service Solutions 26 (SPSS) de Windows. Para el análisis de los resultados se utilizó medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y medidas de dispersión (desviación estándar, valor mínimo y valor máximo), estimación de medias y proporciones con intervalos de confianza. Además de distribución de frecuencias y porcentajes. Se considerará a una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

DISEÑO ESTADÍSTICO

ANÁLISIS DESCRIPTIVO	<ul style="list-style-type: none">• Reporte de medias y desviación estándar.• Reporte de frecuencias.• Valores mínimo y máximo
ANÁLISIS INFERENCIAL	<ul style="list-style-type: none">• Para la evaluación de normalidad se utilizará la prueba de Kolmogorov-Smirnov• Para comparación de medias en cuanto a escalas cuantitativas: Se utilizará la t de Student para pruebas independientes (por ejemplo, edad)• En caso de tener curva no normal, se realizará la prueba de U de Mann-Whitney• Para la correlación entre variables numéricas se utilizará la prueba de Pearson o Spearman
SIGNIFICANCIA	<ul style="list-style-type: none">• Se considerará a una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa
PAQUETE ESTADÍSTICO	<ul style="list-style-type: none">• SPSS versión 26

Definición operacional y conceptual de variables

Variable dependiente	Prevalencia Edad Sexo Comorbilidad Fármaco causal Dermatosis Estudios de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática) Biopsia
Variables independientes	Síndrome de DRESS

Ver anexo 1

Aspectos éticos:

En el presente estudio de tipo retrospectivo se recabará información clínica relacionada con el síndrome de DRESS a través de expedientes clínicos y se conducirá de manera confidencial.

La selección de los pacientes será abierta de tal manera de incluir todos los casos sin distinción que cuenten con el diagnóstico de síndrome de DRESS y que cumplan con los criterios de inclusión señalados.

El estudio no implica riesgo alguno para el paciente puesto que solo se recabará información de su expediente clínico y será de manera confidencial asignando un número o clave en lugar de nombre. Así mismo no representa u ofrece algún beneficio directamente al paciente puesto que se recabará únicamente información de tipo retrospectiva. Sin embargo, se espera que dicho estudio proporcione información útil para la elaboración de algoritmos de estudio y/o manejo para pacientes que lleguen a presentar este problema.

Riesgo de investigación.

Este estudio no confiere riesgo para el paciente, ya que la información necesaria para la realización del presente protocolo se recolectará a través del expediente clínico electrónico o físico en una hoja de captación de datos.

El tipo de riesgo se encuentra plasmado en la LEY GENERAL DE SALUD, ARTICULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad: la presente investigación puede ampliar el conocimiento relacionado con la prevalencia de esta reacción adversa grave a fármacos en nuestra población, así como los fármacos asociados, hallazgos clínicos e histopatológicos más frecuentes. Con la información recabada y analizada se propondrá un algoritmo de estudio y manejo.

Confidencialidad: en cuanto al paciente, no se identificarán sus datos personales y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (artículo 21, Fracción VIII de la Ley General de Salud).

Recursos humanos, financiamiento y factibilidad.

Recursos humanos.

Un médico adscrito y un médico residente de quinto año del servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.

Materiales y equipo.

Material de oficina y equipo de cómputo de los propios investigadores.

Recursos físicos.

Las instalaciones del hospital como área de captura de los datos clínicos y expedientes clínicos.

Recursos financieros.

El material de oficina requerido estará a cargo de los investigadores. No se solicitará financiamiento.

Cronograma de actividades:

- 1.- Recolección de datos (Anexo 1).
- 2.- Análisis descriptivo y estadístico de la información.
- 3.- Redacción de los resultados, conclusiones y discusión.

Cronograma de actividades

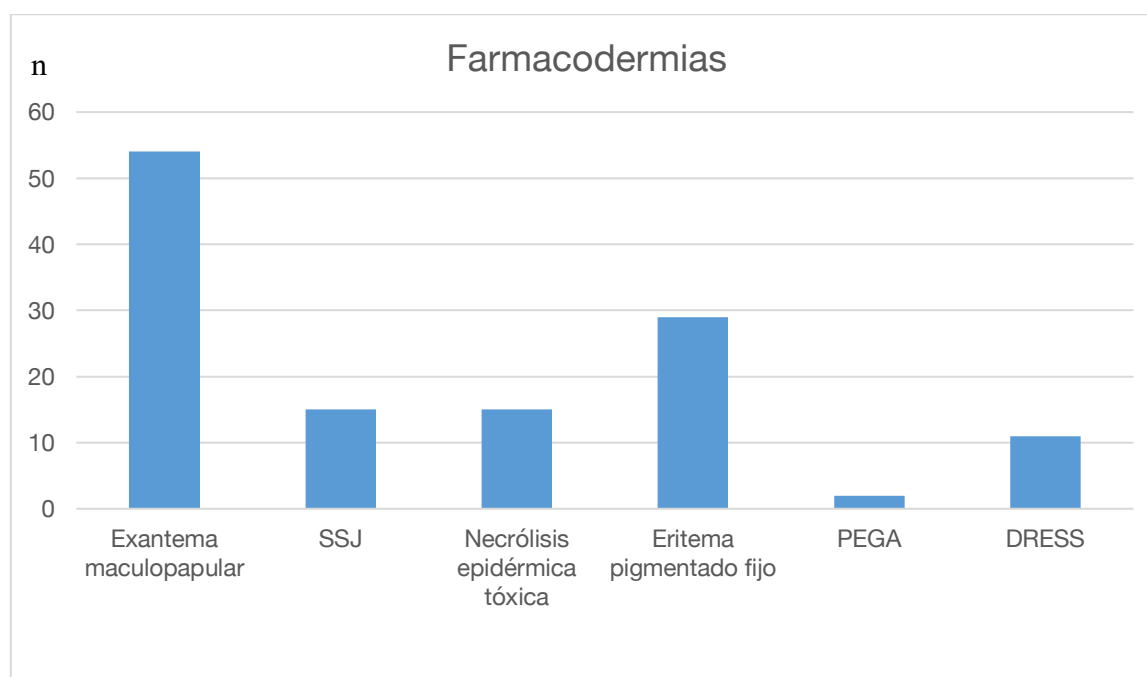
Actividades	Meses del 2020-2021																	
	Diciembre 2020- julio 2021											Agosto 2021			Septiembre 2021			
Elaboración del protocolo	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█							
Recolección de datos	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█							
Análisis de resultados												█	█	█	█			
Presentación del proyecto de tesis																█	█	█

8. Resultados

Se encontraron reportados un total de 536 pacientes que contaban con biopsia de piel y entre ellos se encontraron 133 pacientes con farmacodermias, entre ellas: exantema maculopapular medicamentoso (cincuenta y cuatro casos), síndrome de Stevens-Johnson (quince casos), necrólisis epidérmica tóxica (quince casos), eritema pigmentado fijo (veintinueve casos), pustulosis exantemática generalizada aguda (dos casos) y síndrome de DRESS (once casos). En 113 casos se consideró inicialmente el diagnóstico de síndrome de DRESS o hipersensibilidad a medicamentos, sin embargo, sólo 11 pacientes cumplieron criterios de RegiSCAR (Gráfica 1) (3).

De un total de 536 biopsias de piel, 11 (2.05%) pacientes fueron compatibles con síndrome de DRESS y además contaron con criterios diagnósticos, estimándose una prevalencia de 2 por 100 pacientes.

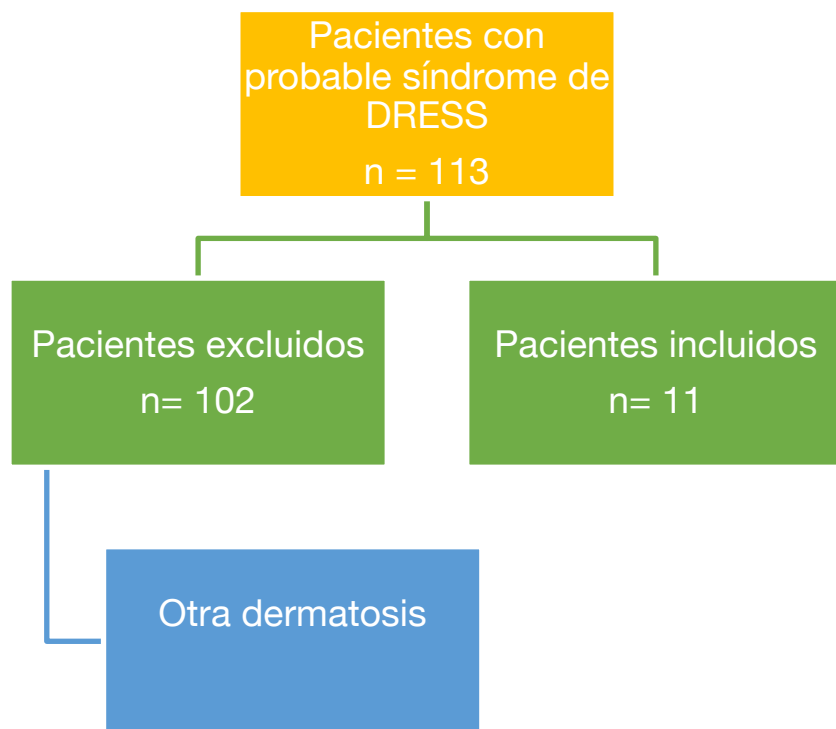
Gráfica 1. Frecuencia de farmacodermias.



Abreviaturas: SSJ= Síndrome de Stevens-Johnson, PEGA= Pustulosis exantemática generalizada aguda.

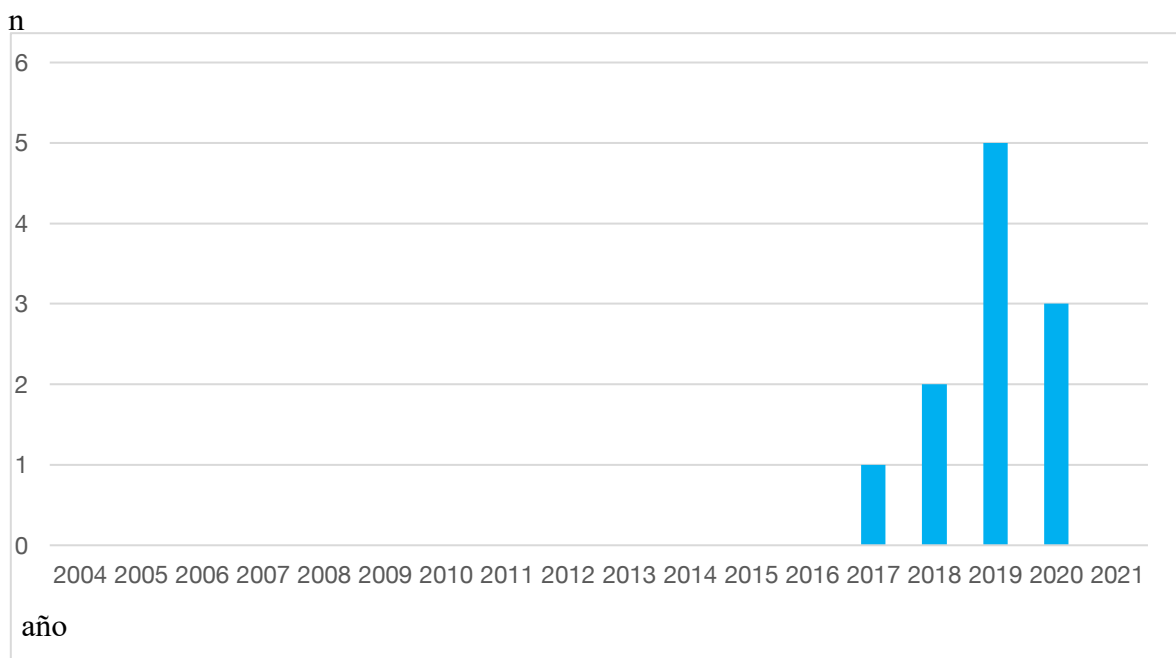
De un total de 103, 953 pacientes atendidos en 17 años, once casos correspondieron a síndrome de DRESS estimándose una frecuencia de 1.05 por 10,000 casos.

Figura 1. Flujograma de selección de pacientes.



En cuanto a la distribución de los casos en el tiempo, no se encontraron casos de pacientes con diagnóstico de síndrome de DRESS de 2004 al 2016, en 2017 se encontró un caso, en 2018 dos pacientes, en 2019 cinco casos, siendo la frecuencia más alta, y en 2020, tres casos (Gráfica 2).

Gráfica 2. Número de casos por año de síndrome de DRESS

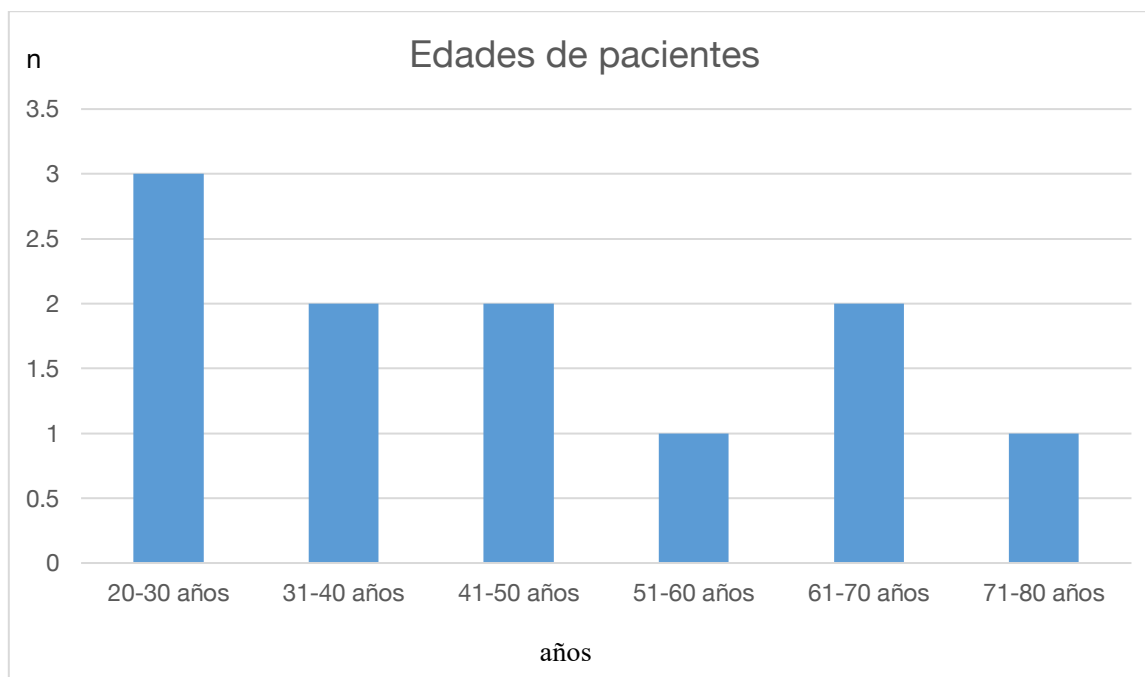


El total de los pacientes con síndrome de DRESS eran residentes de la Ciudad de México (CDMX) y sólo dos de ellos (18%) eran originarios de otros estados de la República Mexicana. En la tabla 3 se aprecia el sitio de origen y residencia de los pacientes.

Tabla 3 Características sociodemográficas de pacientes con síndrome de DRESS

Número de paciente	Edad (años)	Sexo	Lugar de origen	Lugar de residencia
1	62	Masculino	CDMX	CDMX
2	50	Femenino	CDMX	CDMX
3	75	Femenino	Puebla	CDMX
4	66	Masculino	CDMX	CDMX
5	40	Masculino	Hidalgo	CDMX
6	27	Masculino	CDMX	CDMX
7	59	Masculino	CDMX	CDMX
8	20	Masculino	CDMX	CDMX
9	50	Masculino	CDMX	CDMX
10	28	Masculino	CDMX	CDMX
11	33	Femenino	CDMX	CDMX

Gráfica 3. Edad (años) de los pacientes con síndrome de DRESS



De los 11 casos con síndrome de DRESS, tres de ellos se encontraron con edades de 20 a 30 años, en los grupos de 31 a 40, 41 a 50 y 61 a 70 años se encontraron dos pacientes en cada uno, y sólo un paciente por grupo de 51 a 60 años y de 71 a 80 años (Gráfica 3).

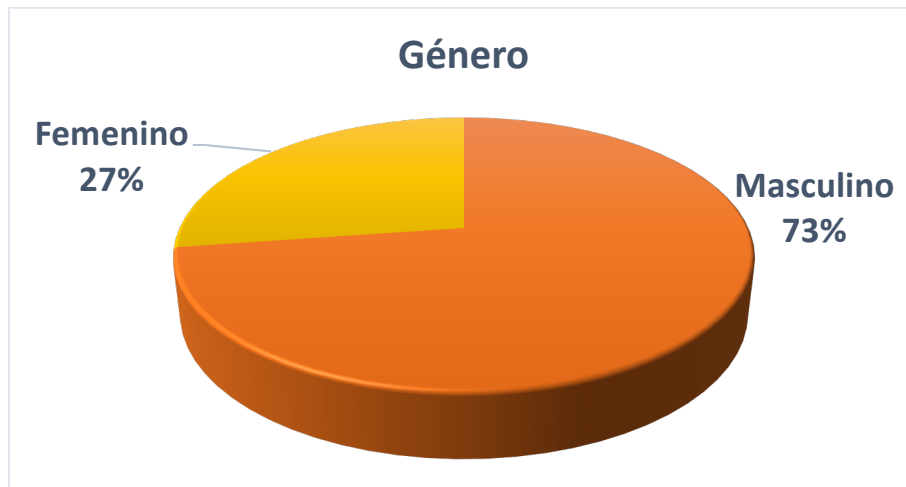
La edad promedio fue de 46.3 años \pm 18, con una edad mínima de 20 y máxima de 75 años, con una moda de 50 años, no se encontró diferencias en cuanto al género (Tabla 4).

En los pacientes con síndrome de DRESS, el género que predominó fue el masculino con ocho pacientes (72.7%) (Gráfica 4).

Tabla 4. Edad de los pacientes, media, moda, desviación estándar, mínima y máxima.

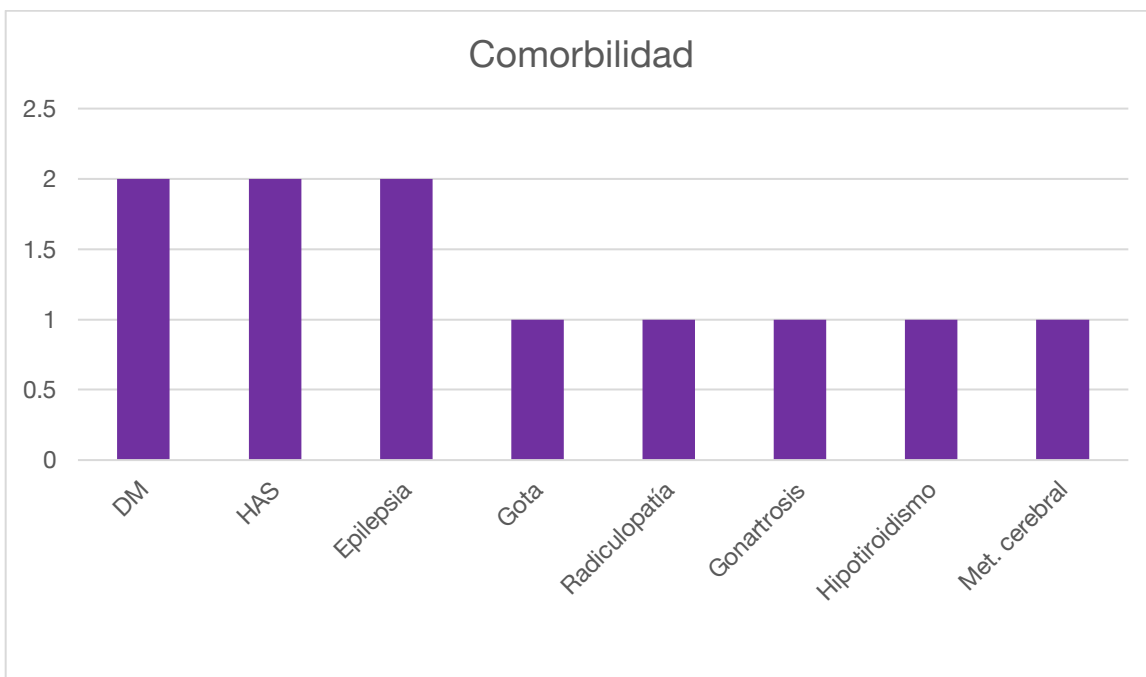
Parámetro	Edad
N	11
Media	46.36
Moda	50
Desviación estándar	18.063
Mínimo	20
Máximo	75

Gráfica 4. Género de los pacientes investigados



La comorbilidad mas frecuente fue diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y epilepsia en 18.2% cada una (Gráfica 5).

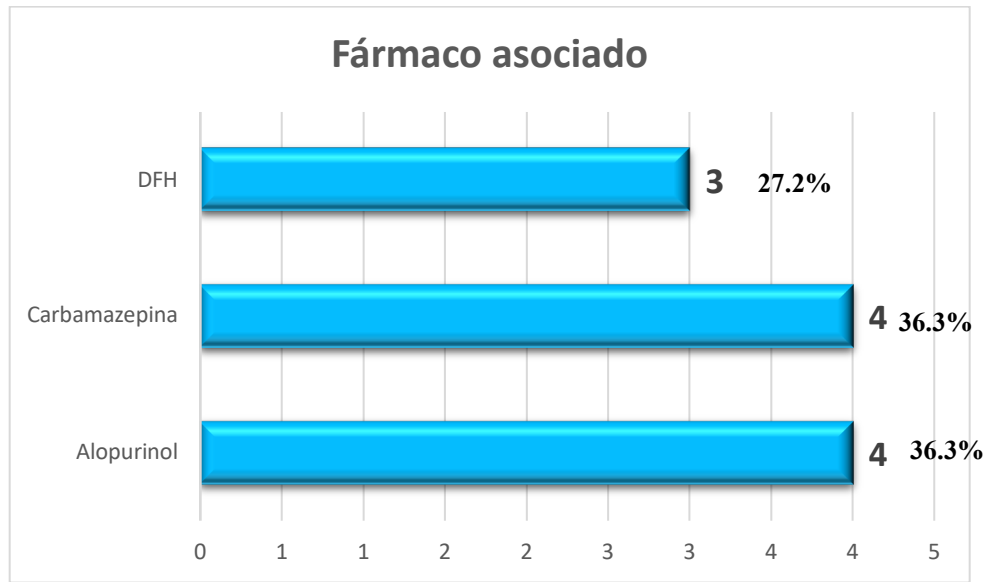
Gráfica 5. Comorbilidad en pacientes con síndrome de DRESS



Abreviaturas: DM= Diabetes mellitus tipo 2, HAS= Hipertensión arterial sistémica, Met.cerebral= metástasis cerebral

Los medicamentos asociados al síndrome de DRESS fueron el alopurinol y la carbamazepina con cuatro casos cada uno y la difenilhidantoína (DFH) con 3 casos (Gráfica 6).

Gráfica 6. Fármacos asociados al síndrome de DRESS



Abreviaturas: DFH= difenilhidantoína

Tabla 5. Tiempo entre la ingesta del fármaco e inicio de la dermatosis y pródromo.

Parámetro	Tiempo entre la ingesta del fármaco e inicio de la dermatosis	
	Semanas	Pródromo Días
N	11	11
Media	5.273	5.727
Moda	4.0	3.0
Desviación estándar	4.1253	4.4965
Mínimo	1.0	1.0
Máximo	16.0	14.0

En cuanto al tiempo transcurrido entre la ingesta del fármaco y el inicio de la dermatosis tuvo una media de 5.2 semanas, con un rango de 1 a 16 semanas y una moda de 4 semanas.

Se encontró un pródrómo con media de 5.7 días, con rango de 1 a 14 días y una moda de 3 días (Tabla 5).

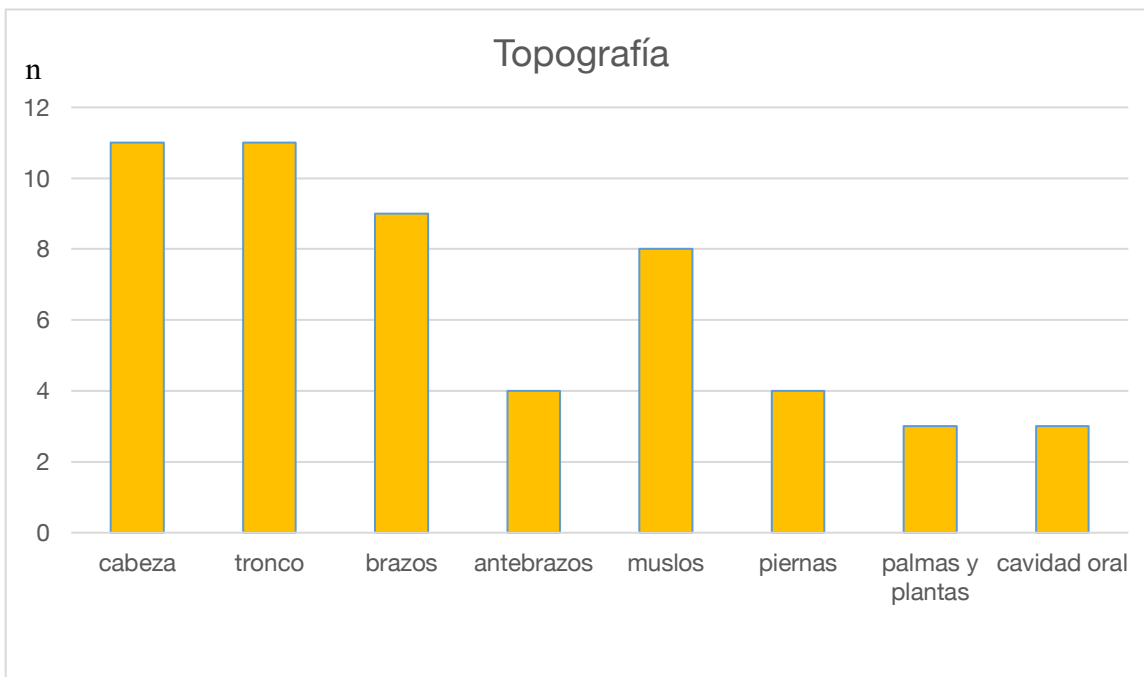
Los síntomas durante el periodo prodrómico y el cuadro clínico fueron prurito y odinofagia de forma simultánea en cinco casos (45.5%) y prurito como síntoma único en 36.4% de los casos.

Tabla 6. Síntomas que antecedieron el exantema en síndrome de DRESS

Síntoma	Frecuencia n=11	%
Prurito y Odinofagia	5	45.5
Prurito	4	36.4
Odinofagia	1	9.1
Dolor	1	9.1
Total	11	100.0

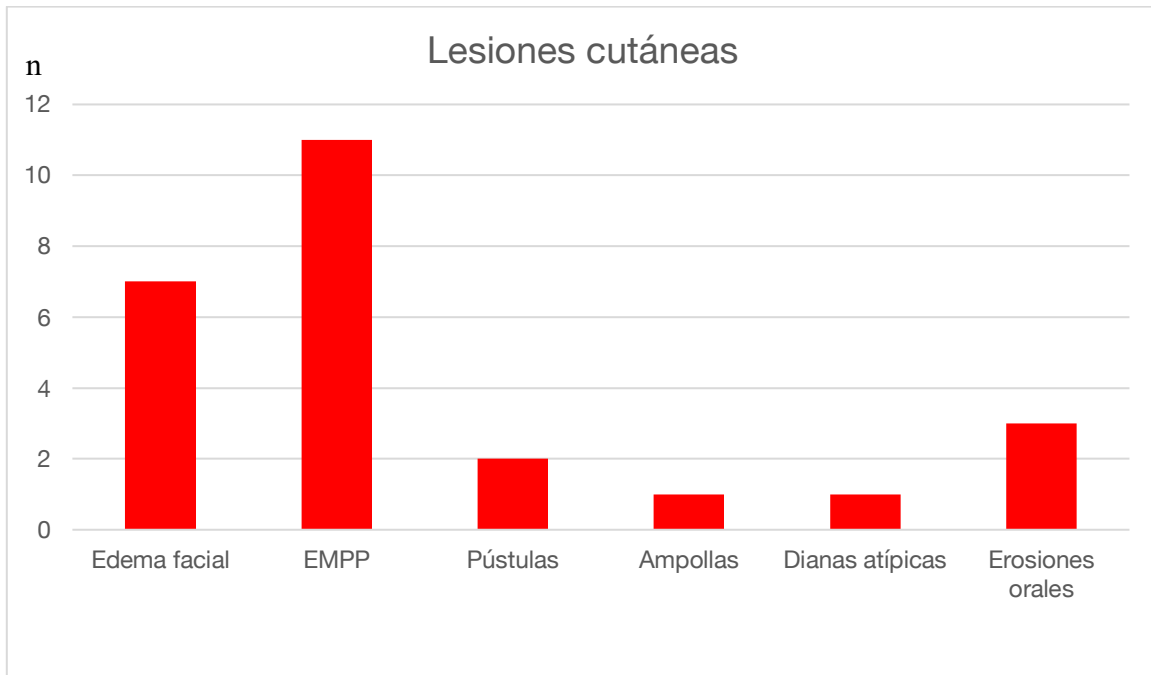
Con respecto a la distribución de las lesiones cutáneas, la topografía más afectada fue la cabeza y tronco en 100% de los pacientes. En 9 pacientes, además, se documentó el exantema en los brazos, en 8 pacientes en muslos, antebrazos y piernas y sólo 3 casos tuvieron afección palmo-plantar y oral (Gráfica 7).

Gráfica 7. Topografía de la dermatosis en síndrome de DRESS



En cuanto al tipo de lesiones cutáneas, todos los pacientes presentaron exantema maculopapular purpúrico, 7 pacientes edema facial (63%) y sólo 3 afección a mucosa oral (27%), como las manifestaciones cutáneas más frecuentes, 2 pacientes tuvieron pústulas, uno además presentó ampollas y otro paciente cursó con dianas atípicas (Gráfica 8).

Gráfica 8. Lesiones cutáneas en pacientes con síndrome de DRESS



Abreviaturas: EMMP= exantema maculopapular purpúrico.

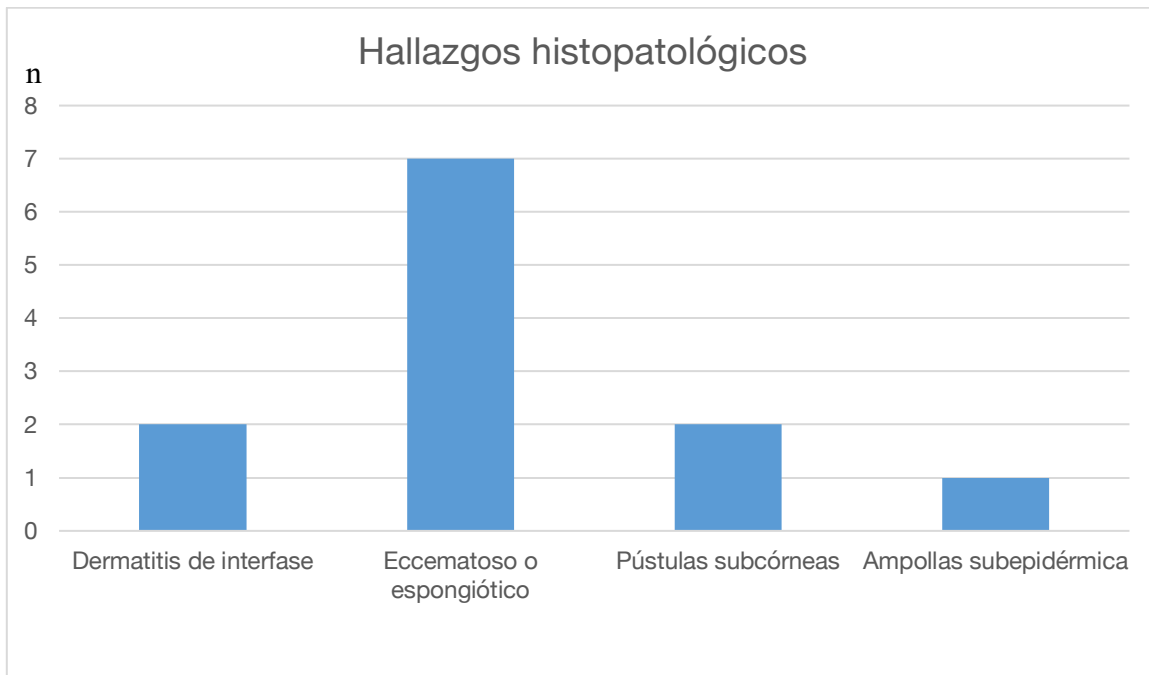
La frecuencia de los criterios para el diagnóstico del síndrome de DRESS según RegiSCAR mostró que todos los casos presentaron: adenopatías, eosinofilia, superficie corporal con >50% de afección, exantema sugerente de síndrome de DRESS, biopsia sugerente de síndrome de DRESS, afección hepática, y resolución > 15 días; y en 8 casos (72.7%) fiebre (tabla 7). El puntaje del Score RegiSCAR en los 11 casos, fue en promedio de 7.7 ± 1 , con una calificación mínima de 6 y máxima de 9.

Tabla 7. Criterios diagnósticos más frecuentes según RegiSCar para el síndrome de DRESS

Parámetro	Frecuencia n=11	%
Fiebre	8	72.7
Adenopatías	11	100
Eosinofilia	11	100
Linfocitos atípicos	2	18.2
Superficie >50% afectada	11	100
Exantema sugerente de DRESS	11	100
Biopsia sugerente de DRESS	11	100
Afección hepática	11	100
Afección renal	3	27.3
Afección muscular y miocárdica	1	9.1
Afección a páncreas	1	9.1
Afección a otros órganos	1	9.1
Resolución > 15 días	11	100
Negativo a otras causas	5	45.5

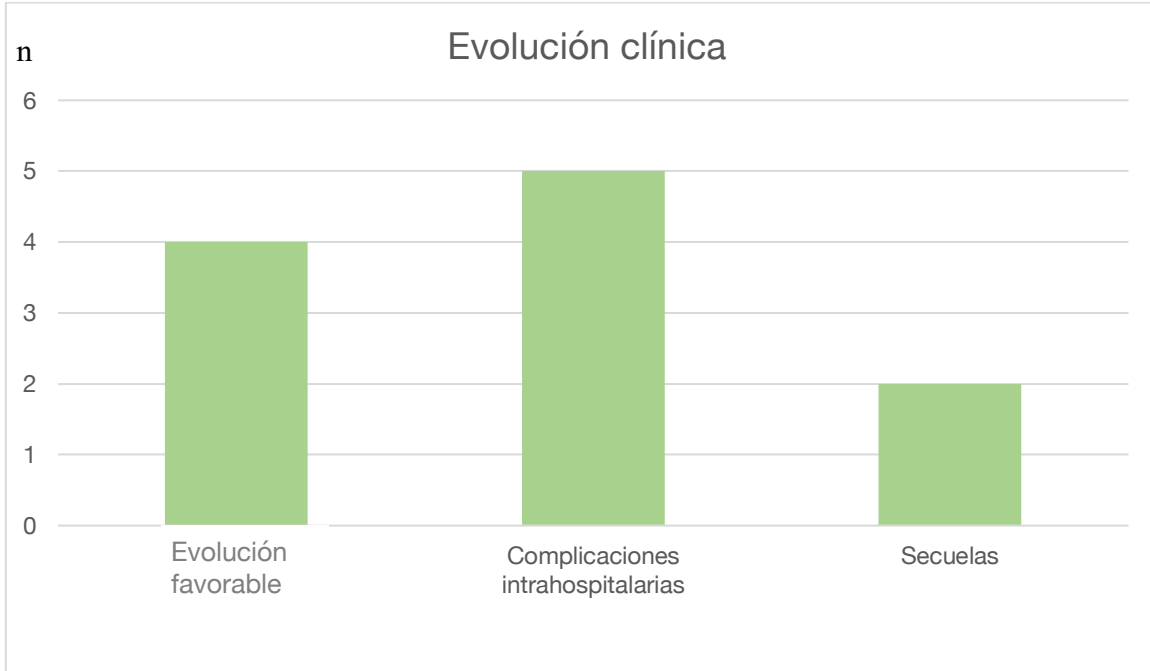
Los hallazgos principales en la biopsia de piel: dermatitis de interfase en el 18.2% (dos pacientes), patrón eccematoso o espongiótico en el 63.6% (siete casos), pústulas subcórneas en 2 casos y un paciente se reportó con ampollas subepidérmicas (Gráfica 9).

Gráfica 9. Hallazgos histopatológicos en la biopsia de piel de pacientes con síndrome de DRESS

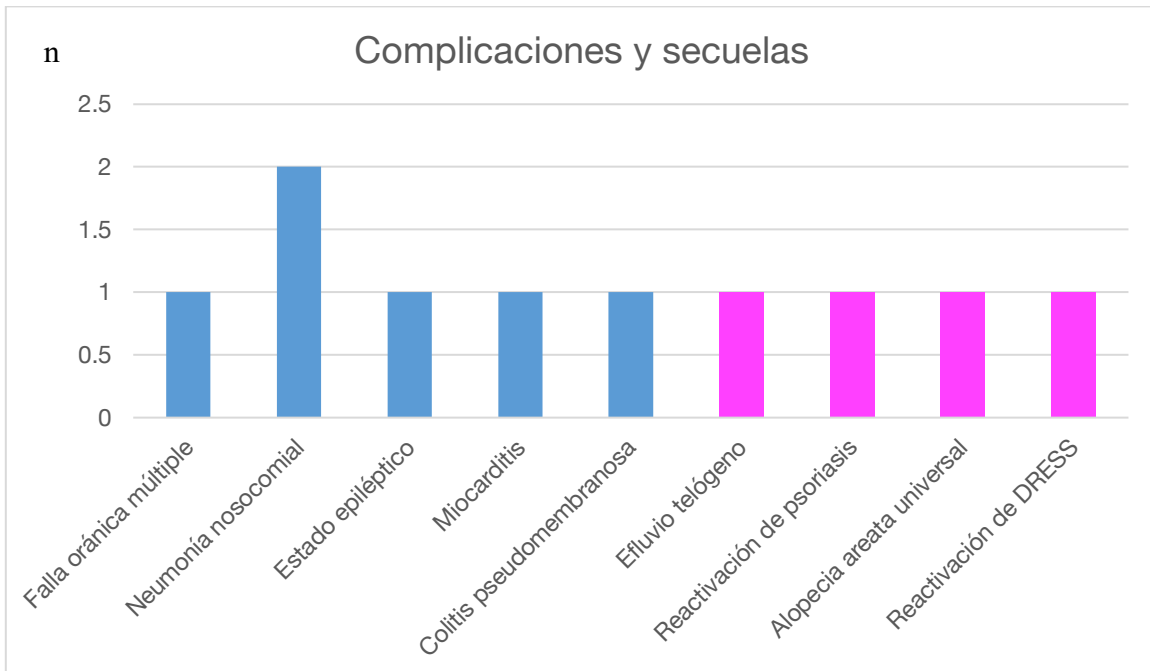


El tratamiento de todos los casos fue con corticoides sistémicos y en 8 casos (72.7%) además, se administró un antihistamínico. El corticoide sistémico fue hidrocortisona por vía intravenosa y posteriormente se cambió por prednisona oral.

Gráfica 10. Evolución clínica en pacientes con síndrome de DRESS



Gráfica 11. Complicaciones y secuelas en pacientes con síndrome de DRESS



Azul. Complicaciones intrahospitalarias. Rosa. Secuelas al egreso hospitalario

En la evolución clínica de estos pacientes, se observó que cinco casos (45.5%) tuvieron complicaciones intrahospitalarias, entre ellas neumonía nosocomial en 2

casos, miocarditis en un caso, colitis pseudomembranosa en un caso y dos pacientes requirieron estancia en la UCI por falla orgánica múltiple y estado epiléptico respectivamente, los cuales requirieron sedación y apoyo ventilatorio mecánico invasivo (gráficas 10 y 11).

El 36.4% (cuatro casos) tuvieron una evolución a la mejoría sin presencia de complicaciones intrahospitalarias o secuelas a su egreso hospitalario.

Tres casos presentaron secuelas a largo plazo, entre ellas efluvio telógeno, alopecia areata universal y reactivación de psoriasis, respectivamente (Gráficas 10 y 11).

El pronóstico para los pacientes con síndrome de DRESS se encontró bueno para la vida y función de órganos vitales a mediano y largo plazo.

En las siguientes tablas 8 y 9 se muestran los valores obtenidos en los exámenes de laboratorio, a saber: glucosa, urea, creatinina, AST, ALT, BT, hemoglobina, plaquetas, leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos y eosinófilos.

La hemoglobina, plaquetas y linfocitos no mostraron alteración en la mayoría de los pacientes, encontrándose en las tablas medias dentro del rango de normalidad según los estándares del laboratorio. Todos los demás estudios mostraron anormalidades, entre ellas la glucosa sérica se reporta con una media de 123 mg/dl, siendo el valor máximo de 220 mg/dl; la prueba de funcionamiento renal se encontró anormal con media para la urea de 68.6mg/dl, máximo valor de 248mg/dl, y una media para la creatinina de 1.7 mg/dl, con máximo valor de 7.9 mg/dl. Se encontró hipertransaminasemia con una media en AST de 110.2 mg/dl, máximo valor de 198mg/dl y ALT con media de 223.5 mg/dl y máximo de 604, con una predominancia de ALT sobre AST para el 100% de los pacientes. La bilirrubina total tuvo una media de 1.4 mg/dl, con valor máximo de 3.7 mg/dl.

En la Biometría hemática se encontró alteración en el 100% de los casos destacando leucocitosis con media de $16.1 \times 10^3/uL$ con una máxima de $40.61 \times 10^3/uL$, con media de neutrófilos $8.1 \times 10^3/uL$ y máxima de $15.2 \times 10^3/uL$, con eosinófilos con una media de $3.25 \times 10^3/uL$, máxima de $11.2 \times 10^3/uL$.

Tabla 8. Valores de laboratorio en pacientes con síndrome de DRESS

Valores	Glucosa	Urea	Creatinina	AST	ALT	BT
N	11	11	11	11	11	11
Media	123.000	68.645	1.7336	110.273	223.545	1.4845
DE	44.2131	68.4943	2.15512	50.6085	151.9897	1.24872
Mínimo	78.0	21.4	.60	40.0	66.0	.20
Máximo	220.0	248.0	7.90	198.0	604.0	3.79

Tabla 9. Valores de laboratorio en pacientes con síndrome de DRESS

Valores	Hemoglobina	Plaquetas	Leucocitos totales	Neutrófilos	Linfocitos	Eosinófilos
N	11	11	11	11	11	11
Media	14.427	191.455	16.191	8.127	3.509	3.25
DE	2.9152	92.1785	9.3289	4.1161	2.9163	3.3553
Mínimo	8.3	28.0	6.4	2.2	.2	0.6
Máximo	17.9	347.0	40.6	15.2	11.0	11.2

Se encontró que sólo ALT tuvo un valor estadísticamente significativo 0.05.

Tabla 10. Correlación entre género, edad y hallazgos de laboratorio principales en pacientes con síndrome de DRESS

Género/Valores		Edad	Score	Glucosa	Urea	Creatinina	AST	ALT
Masculino	Media	44.00	7.875	136.750	77.763	2.1188	108.375	236.750
	Mínimo	20	7.0	97.0	21.4	.78	40.0	66.0
	Máximo	66	9.0	220.0	248.0	7.90	198.0	604.0
	Desviación estándar	17.752	.8345	44.4932	79.5378	2.45175	53.8064	175.3118
Femenino	Media	52.67	7.333	86.333	44.333	.7067	115.333	188.333
	Mínimo	33	6.0	78.0	33.0	.60	59.0	105.0
	Máximo	75	8.0	95.0	50.0	.77	159.0	243.0
	Desviación estándar	21.127	1.1547	8.5049	9.8150	.09292	51.1892	73.3303
Total	Media	46.36	7.727	123.000	68.645	1.7336	110.273	223.545
	Mínimo	20	6.0	78.0	21.4	.60	40.0	66.0
	Máximo	75	9.0	220.0	248.0	7.90	198.0	604.0
	Desviación estándar	18.063	.9045	44.2131	68.4943	2.15512	50.6085	151.9897

Las tablas 10 y 11 muestran que el género femenino tuvo una media de edad 8 años mayor que el género masculino. En cuanto a los estudios de laboratorio, se encontró que el sexo masculino tenía valores elevados de glucemia sérica, creatinina, urea, ALT, AST y neutrófilos. El género femenino tuvo valores mayores en la bilirrubina total, leucocitos totales, linfocitos y eosinófilos en sangre.

Tabla 11. Correlación entre género, edad y hallazgos de laboratorio principales en pacientes con síndrome de DRESS

Género/Valores		BT	Hemoglobina	Plaquetas	Leucocitos totales	Neutrófilos	Linfocitos	Eosinófilos
Masculino	Media	1.1550	14.575	195.375	15.113	8.438	3.025	2.486
	Mínimo	.30	8.3	28.0	10.0	2.2	.2	.6
	Máximo	2.50	17.9	347.0	23.0	15.2	4.9	6.9
	Desviación estándar	.85769	3.3868	98.0757	4.3659	3.7973	1.7111	2.1606
Femenino	Media	2.3633	14.033	181.000	19.067	7.300	4.800	5.033
	Mínimo	.20	12.4	92.0	6.4	3.6	1.6	.8
	Máximo	3.79	15.0	277.0	40.6	13.9	11.0	11.2
	Desviación estándar	1.90500	1.4224	92.6984	18.7450	5.7297	5.3703	5.4629
Total	Media	1.4845	14.427	191.455	16.191	8.127	3.509	3.250
	Mínimo	.20	8.3	28.0	6.4	2.2	.2	.6
	Máximo	3.79	17.9	347.0	40.6	15.2	11.0	11.2
	Desviación estándar	1.24872	2.9152	92.1785	9.3289	4.1161	2.9163	3.3553

9. Discusión

En el servicio de Dermatología y Micología Médica del HE CMN siglo XXI, se encontró que la prevalencia del síndrome de DRESS es de 1.05 por 10,000 pacientes, 2 por cada 100 biopsias realizadas, tratándose de una reacción adversa a fármacos poco frecuente, similar a lo reportado en otros países donde se menciona que su prevalencia es de 1 por 1000 a 1 por 10, 000 casos (4,5).

En nuestro hospital, este síndrome se empezó a encontrar en nuestra población en 2017 y se ha visto un incremento en su frecuencia de forma anual, a excepción de los años 2020 e inicio de 2021 (gráfica 2) probablemente debido a la actual pandemia por SARS COV-2, siendo tomado nuestro hospital para la atención de estos pacientes.

Entre las farmacodermias graves que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes se encuentran el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de DRESS, encontrándose una menor frecuencia de los 2 primeros según Shiohara y col.(12), sin embargo en nuestro estudio se encontró que en 17 años se han presentado 15 casos de SSJ y 15 casos con NET, a comparación de sólo 11 casos de síndrome de DRESS, que contrasta con el artículo realizado en población mexicana (22) donde se encontró también una menor frecuencia que SSJ/NET, sugiriendo una diferencia en la población mexicana en comparación de Estados Unidos de América y Europa, ya que además la media de edad que se menciona en la literatura internacional (12) es de 51.4 años en hombres y 55.7 años en mujeres, en nuestra población se encontró una media para los hombres de 44 años y para las mujeres de 52 años, por lo que la edad de presentación es menor en ambos casos, sobretodo en los hombres. En cuanto al estudio mexicano referido (22) se encontró un rango de edad desde los 17 a 99 años, con una media de 41.29 años, con una predominancia en el grupo de 21 a 30 años que es muy similar a lo encontrado en nuestro servicio. Es posible que en nuestra población se encuentre susceptibilidad genética, aun no estudiada, por la

que en México se presenten reacciones a farmacodermias severas a edades más tempranas.

No se ha encontrado una predominancia en cuanto al género en este síndrome (9,12). En nuestro estudio encontramos que 73% de nuestros pacientes correspondieron al género masculino, sin embargo, en otro estudio en población mexicana (22), se encontró una predominancia en el sexo femenino en 59%. Cabe señalar que nuestro estudio contó solamente con 11 pacientes, pudiéndose tratar de un sesgo con respecto al número limitado de la muestra.

Todos nuestros pacientes eran residentes de la Ciudad de México, probablemente debido a que la mayoría de nuestros pacientes provienen de esta ciudad.

Todos los pacientes de nuestro estudio tuvieron comorbilidad, algunas de estas no se asociaron a los fármacos causales con el síndrome de DRESS como diabetes mellitus, hipotiroidismo y gonartrosis degenerativa, sin embargo, son enfermedades frecuentes en nuestra población (ENSANUT 2018-2019), por lo que es importante su mención. Entre la comorbilidad que sí se relacionaron con la ingesta de fármacos causales fueron epilepsia, metástasis cerebrales, radiculopatía y gota. En la literatura se menciona como factor de riesgo la enfermedad reumática (12), y la epilepsia (18). En nuestro estudio sólo un paciente tenía afección reumatológica y no se relacionó con la ingesta de un fármaco causal de este síndrome, sin embargo, la epilepsia sí se encontró como factor de riesgo. Los medicamentos asociados a esta farmacodermia fueron el alopurinol y anticomiciales, como la carbamazepina y la difenilhidantoína, por lo que es importante el riesgo para los pacientes con enfermedad neurológica para presentar una farmacodermia de este tipo. En comparación con otro estudio en mexicanos (22), se encontró que la primera causa eran los antimicrobianos de tipo sulfas y en segundo lugar los anticomiciales difenilhidantoína, carbamazepina y lamotrigina. El periodo de tiempo entre la ingesta del fármaco y la presentación del cuadro clínico tuvo una media de 5 semanas, a comparación de lo encontrado en el estudio de Díaz-Molina y col. (22) y de 3 semanas en comparación con la literatura internacional (12), por lo que en nuestra población se observó un periodo más prolongado. El periodo prodrómico no se

refiere en la mayoría de los artículos consultados (3), en cuanto a su duración, sin embargo, sí se comenta la misma sintomatología que se encontró en nuestros pacientes (18); en nuestra población el periodo prodrómico tuvo una media de 5 días con la presencia de fiebre, prurito y odinofagia.

Cualquier órgano puede verse involucrado en la respuesta a esta reacción adversa a fármacos. La piel es un órgano frecuentemente afectado (3), de ahí su importancia para nuestro servicio de Dermatología el poder reconocer la dermatosis y solicitar estudios de extensión para valorar afección a órganos internos, con el fin de prevenir mayor daño.

En nuestro estudio fue un requisito que los pacientes tuvieran manifestaciones cutáneas por lo que el 100% de los pacientes la presentaron, sin embargo cabe mencionar que Cho et al.(4) mencionó la presencia de dermatosis en 73-100% de los casos caracterizada por polimorfismo lesional, con manchas y pápulas purpúricas en 81.5% que afecta la cara, tronco y extremidades, 7.4% con eritrodermia, 7.4% pústulas, 7.4% dianas, lesiones urticariales y ampollas, con afección a mucosa oral en 29.6%, edema facial en 33.3% (3).

En nuestra población, la afección facial se caracterizó por edema palpebral y centrofacial se encontró en 72% de los pacientes, por lo que se encontró más frecuentemente este hallazgo, siendo importante para los dermatólogos descartar este síndrome en pacientes con una farmacodermia con edema facial. A parte de la cabeza, la topografía mas afectada en nuestros pacientes fue el tronco, brazos y muslos, y con menor frecuencia en partes distales de las extremidades, sobretodo palmas y plantas, que no difiere a lo encontrado en los artículos (3,4), también se encontró un involucro de la mucosa oral similar a lo encontrado en dicho estudio, en 27% de los casos.

En cuanto a la morfología de la dermatosis, se encontró que el patrón principal fue el exantema maculopapular purpúrico, que en algunos casos tenía acentuación folicular, siendo este hallazgo muy sugestivo de esta farmacodermia (1).

En pocos casos se encontró la presencia de pústulas (dos casos), ampollas (un caso) y dianas atípicas (un caso), que concuerda con los casos informados donde se han encontrado en menos del 20% de los pacientes (1).

Otros hallazgos importantes en cuanto a la exploración física en nuestros pacientes fueron la presencia de fiebre en 72%, siendo similar a lo encontrado por otros autores (3,5,7), sin embargo el 100% de nuestros pacientes tenían linfadenopatía, encontrándose con mayor frecuencia a lo reportado en otras poblaciones como Estados Unidos con 45-75% de los casos (3), por lo que es importante la búsqueda intencionada de estas como un criterio diagnóstico de RegiSCAR.

No notamos diferencias significativas en cuanto al involucro de órganos internos, a comparación de otras poblaciones como Estados Unidos donde Husain et al encontró principalmente afección a hígado en 70% de los casos y a riñones en 11% (3). También en nuestro estudio se encontró que el órgano más afectado fue el hígado, seguido por afección renal y hematológica, siendo rara la afección al miocardio o pulmonar, los cuales se describen a continuación.

En cuanto a la afección hepática en nuestros pacientes, el 100% la presentaron, por lo que en nuestra población se encontró con más frecuencia a lo referido en otras poblaciones como Estados Unidos donde Husain et al encontró una frecuencia de afección del 70% (3), con una elevación de transaminasas más del doble de lo normal, con predominio de ALT, así como leve elevación de la bilirrubina total, sin tener ictericia clínica, no se encontró una insuficiencia hepática aguda grave, coagulopatía o encefalopatía asociada a falla hepática, que también son hallazgos poco frecuente en otras poblaciones, y que conllevan a un mal pronóstico con un incremento de la mortalidad de los afectados (3,4). En comparación con ambos géneros, no se encontró una diferencia significativa, ya que ambos presentaron un incremento más de 2 veces los valores normales de transaminasas, con predominio de ALT.

El 100% de nuestros pacientes mostraron afección hematológica con leucocitosis y neutrofilia y se encontró eosinofilia en el 100% de los pacientes (con una media más

alta en mujeres que en hombres), que concuerda con lo referido en otras literaturas como el estudio de Husain et al (3), y sólo un paciente mostró alteración en cuanto a la fórmula roja con anemia, una hemoglobina de 8g/dl, sin embargo este paciente tenía el diagnóstico de enfermedad renal crónica, estadio IV de KDOQI, que cursaba con anemia crónica, por lo que no se tomó como asociado a la farmacodermia. En estudio comparativo con ambos géneros, no se encontró una diferencia entre hombres y mujeres, encontrando la fórmula roja y plaquetas normales. La presencia de linfocitos atípico fue escasa debido a que sólo se solicitaron en 2 pacientes, los cuales fueron positivos, por lo que es importante su determinación como parte de los criterios diagnósticos de RegiSCAR. Cabe señalar que la mayoría de estos pacientes ingresaron por admisión médica continua donde este estudio no se encuentra entre los considerados como estudios urgentes, teniéndose que tomar en cuenta para establecer el diagnóstico de síndrome de DRESS criterios clínicos y de estudios de laboratorio permitidos en el servicio de urgencias. Recomendamos que este estudio se anote como pendiente en las valoraciones de Dermatología para ser realizado una vez que el paciente se encuentre hospitalizado en su piso correspondiente.

En Estados Unidos se ha encontrado una afección renal en 12-40% de los casos (3,4) en la mayoría de los casos leve, con incremento en cuanto a los niveles de urea y creatinina, y pocos pacientes han requerido hemodiálisis temporal, nosotros encontramos en nuestros pacientes una afección aguda leve en 27%, lo que concuerda con otras poblaciones y ninguno de nuestros pacientes requirió terapia sustitutiva de la función renal. Cabe señalar que uno de nuestros pacientes tenía enfermedad renal crónica terminal y estaba ya en tratamiento crónico con hemodiálisis. Se encontró que en el sexo masculino las medias de urea y creatinina fueron superiores a comparación del sexo femenino, esto posiblemente asociado a la mayor masa muscular de los primeros.

La afección miocárdica fue poco frecuente, similar a lo encontrado en Estados Unidos (3), encontrándose sólo en un paciente.

La afección a otros órganos fue poco común, como se ha descrito en otras investigaciones, sin embargo, en nuestros pacientes encontramos afección pancreática endócrina con descontrol de la glucemia en 6 pacientes, con una media mayor en el género masculino, similar a lo reportado por Díaz-Molina y col. (22) En 2 pacientes se encontró una neumonía, que contrasta con la frecuencia de afección pulmonar a comparación de otras poblaciones como Estados Unidos (3), sin embargo, es indispensable un monitoreo integral de los pacientes para descartar su afección, ya que una de las causas principales de defunción en estos pacientes, después de la necrosis hepática, es la sepsis (3).

La biopsia cutánea que se realizó al 100% de los pacientes y a diferencia de la literatura mundial, que encuentra como patrón predominante la dermatitis de interfase en 74%, seguido por patrón eccematoso en 40%, pustuloso en 20% y similar a eritema multiforme en 20% (9), encontramos que el patrón más predominante fue el del tipo eccematoso o espongiótico (63%), seguido por el de dermatitis de interfase (18%) y en pocos casos con pústulas subcórneas o ampollas. No se ha encontrado una histopatología patognomónica de esta farmacodermia o un patrón que predomine de acuerdo a la severidad del involucro a órganos internos (3,9) y en nuestro estudio tampoco se encontró alguna de estas características.

Para esta investigación se utilizaron los criterios diagnósticos de RegiSCAR, siendo un requerimiento para la inclusión de los pacientes que fueran un caso definitivo con un número mayor o igual a 6 puntos, encontrándose en nuestros casos que en un promedio contaban con 7 puntos. Nuestros pacientes tuvieron una frecuencia similar en cuanto a la presencia de los siguientes criterios a comparación de otras poblaciones como Estados Unidos (3): dermatosis sugestiva de DRESS en más del 50% de superficie corporal y con duración de más de 15 días y afección hepática, así como fiebre en 72% de los casos y se encontró un incremento en la presencia de linfadenopatía y eosinofilia, donde encontramos una mayor frecuencia (100% de los casos), así como una menor frecuencia en cuanto a la presencia de linfocitos atípicos debido a la escasa medición de los mismos.

En cuanto al tratamiento, no encontramos diferencias en cuanto al manejo de estos pacientes, siendo utilizado en el 100% de los casos glucocorticoides sistémicos (3,5,22). Ninguno de nuestros pacientes mostró resistencia al tratamiento con corticoide no requiriendo el uso de inmunoglobulina o de inmunosupresores.

Cabe señalar que dos (18%) de nuestros pacientes requirieron estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), uno de ellos previamente epiléptico, por estado epiléptico y el segundo por falla orgánica múltiple, que es similar con lo descrito por Díaz-Molina y col. (22) donde 11% de sus pacientes requirieron estancia en la UCI.

Las complicaciones intrahospitalarias en nuestros pacientes fueron neumonía nosocomial, miocarditis, y colitis pseudomembranosa. No hubo defunciones, similar a otro estudio de población mexicana donde tampoco se reportan (22), no así en la literatura internacional donde se reportan hasta 5%, mencionando como principal causa de muerte la necrosis hepática (5).

Como factores de mal pronóstico en Estados Unidos y en la nuestra población (3), se encontraron eosinofilia $>6000/\mu\text{l}$, trombocitopenia, pancitopenia, insuficiencia renal crónica previa, múltiple comorbilidad previa, afección a múltiples aparatos y sistemas, así como una respuesta inflamatoria severa, todos estos factores encontrados en nuestro paciente con falla orgánica múltiple que requirió estancia la unidad de cuidados intensivos. En la literatura (3) se mencionan como factor de mal pronóstico la edad avanzada, sin asociarse a nuestros casos, debido a que este paciente contaba con 20 años de edad.

Se desconoce la patogenia de las secuelas a largo plazo en los pacientes de síndrome de DRESS, sin embargo, se ha sugerido una inflamación crónica secundaria a disfunción de linfocitos T, reportándose en hasta 4.8% de los pacientes con predominio en la disfunción tiroidea, inclusive después de 2 años (3). En nuestros pacientes encontramos como secuelas: alopecia areata universal y reactivación de psoriasis en 2 casos, respectivamente. Cabe señalar que nuestro servicio sólo ha dado seguimiento a los pacientes con alguna secuela de dermatosis, siendo otros servicios los encargados de dar seguimiento a los pacientes, como es el caso de medicina interna e inmunología y alergia, quienes no

han reportado secuelas. De los 11 casos, uno de ellos mostró recurrencia de la dermatosis (11%) asociado a la suspensión de la prednisona oral a los 3 meses, debiéndose reiniciar el tratamiento.

Debido a la importancia de esta farmacodermia y sus potenciales complicaciones graves, es importante que los residentes de Dermatología conozcan su existencia, la topografía y morfología más afectada y tener con ello una alta sospecha diagnóstica que obligue a descartar compromiso a órganos internos, ya que la suspensión del fármaco afectado y el inicio del tratamiento precoz influye en el pronóstico de estos pacientes, por ello se propone el siguiente algoritmo de diagnóstico y tratamiento (Algoritmo 1).

A todo paciente sospechoso de tener esta reacción a medicamentos se debe realizar un interrogatorio completo, poniendo especial atención en los medicamentos que el paciente toma y que ha tomado por las últimas cinco semanas, haciendo hincapié en cuanto a la ingesta de AINE, antimicrobianos, anticonvulsivantes y alopurinol; documentar el tiempo transcurrido entre la ingesta del fármaco e inicio del cuadro clínico, ya que esta es una respuesta inmunológica retardada, en la que puede diferirse el cuadro clínico varias semanas, con excepción de si ya se ha tenido una reacción adversa previa a dicho fármaco. Se documentará el tiempo de pródromos, el cual puede ser de horas a días, siendo más frecuente el prurito generalizado y fiebre (3).

Es importante una exploración física de cuerpo completo del paciente prestando, sobretodo, atención a la presencia de edema facial con predominio periorbitario y centrorfacial, un exantema maculopapular en cara, tronco y extremidades proximales, principalmente, siendo más sugestivo del diagnóstico si es notoria la acentuación folicular. Pueden encontrarse en algunos casos pústulas foliculares y no foliculares, ampollas y dianas. Se debe incluir la exploración de mucosas, sobretodo la cavidad oral y la presencia de adenomegalias (3).

A todos los pacientes se les solicitará biometría hemática, química sanguínea con glucosa, urea y creatinina séricas, así como prueba de funcionamiento hepático y medición de electrolitos séricos.

Si el paciente tiene antecedentes de importancia o factores de riesgo, así como un cuadro clínico que sugiera afección a otros órganos, será necesario solicitar, según el caso, amilasa y lipasa séricas, perfil tiroideo, enzimas cardíacas y musculares, electrocardiograma, radiografía de tórax (3,4).

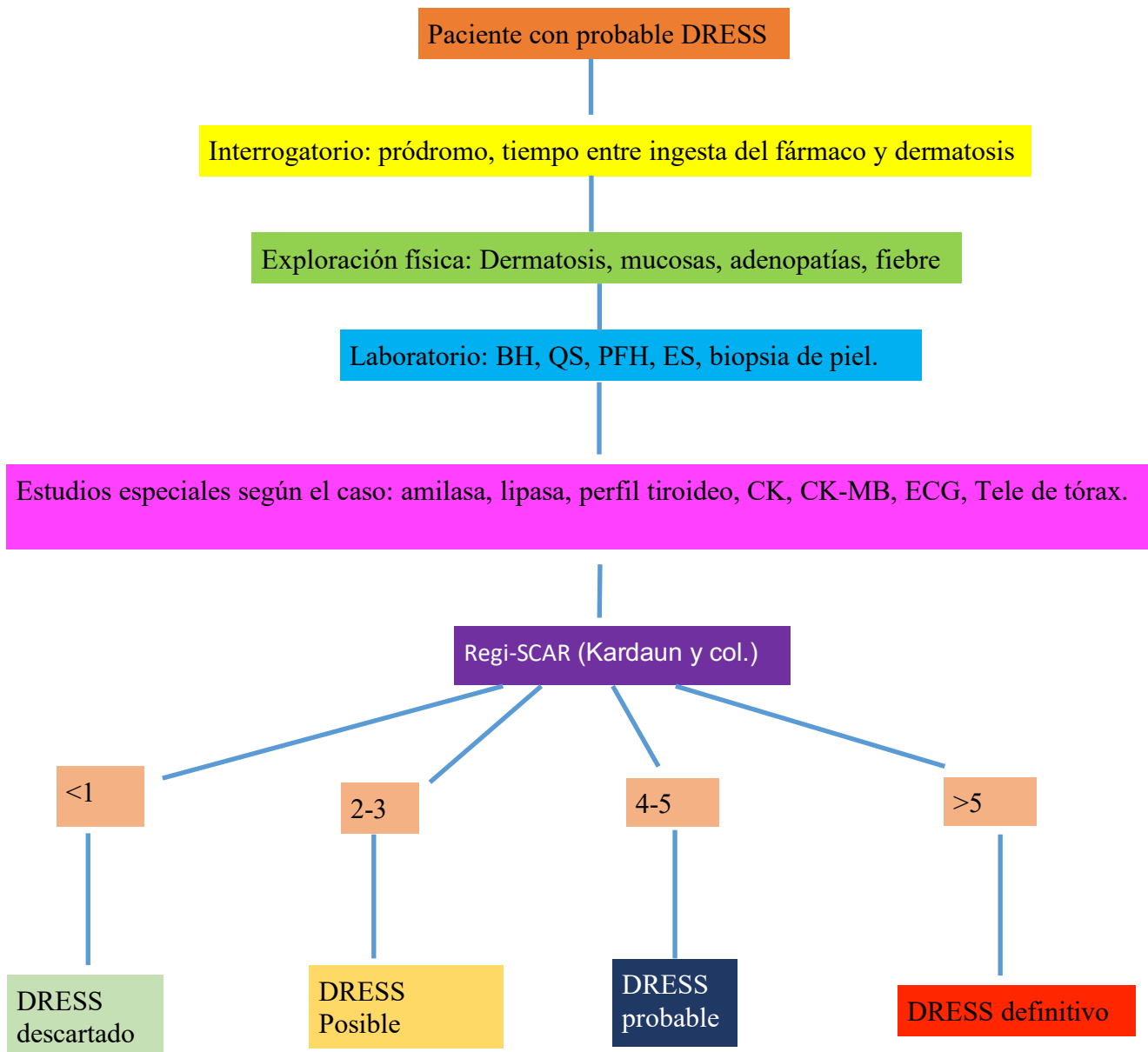
Todos los casos deberán contar con una biopsia de piel.

La cuantificación de criterios de RegiSCAR es importante para determinar si es un caso descartado, que obliga a descartar otras dermatosis, si el paciente cumple menos de 3 criterios, será necesario descartar otras farmacodermias graves y completar los estudios faltantes para poder descartar este síndrome. Si el paciente tiene más de 4 puntos, con probable síndrome de DRESS o más de 5 puntos siendo un caso definitivo, es necesario hospitalizar al paciente a cargo de Medicina Interna si se encuentran datos de severidad como un incremento de 5 veces el valor normal de las transaminasas, compromiso renal, neumonía, síndrome hemofagocítico y afección cardíaca, y en caso de encontrarse signos que pongan en peligro la vida del paciente como falla medular con hemofagocitosis, encefalitis, hepatitis severa, falla renal y falla respiratoria, el paciente deberá ser hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos (3).

En cuanto al tratamiento, en todos los casos en donde se sospeche de una farmacodermia grave, es importante que el primer paso sea suspender el fármaco asociado y dar soporte vital mediante adecuado aporte de líquidos y electrolitos, así como interconsultar al especialista en caso de afección a órganos internos (3).

Si la dermatosis es extensa o hay compromiso de órganos internos, el paciente requerirá inicio de esteroides sistémicos intravenosos, con equivalente a prednisona de 1mg/kg/día.

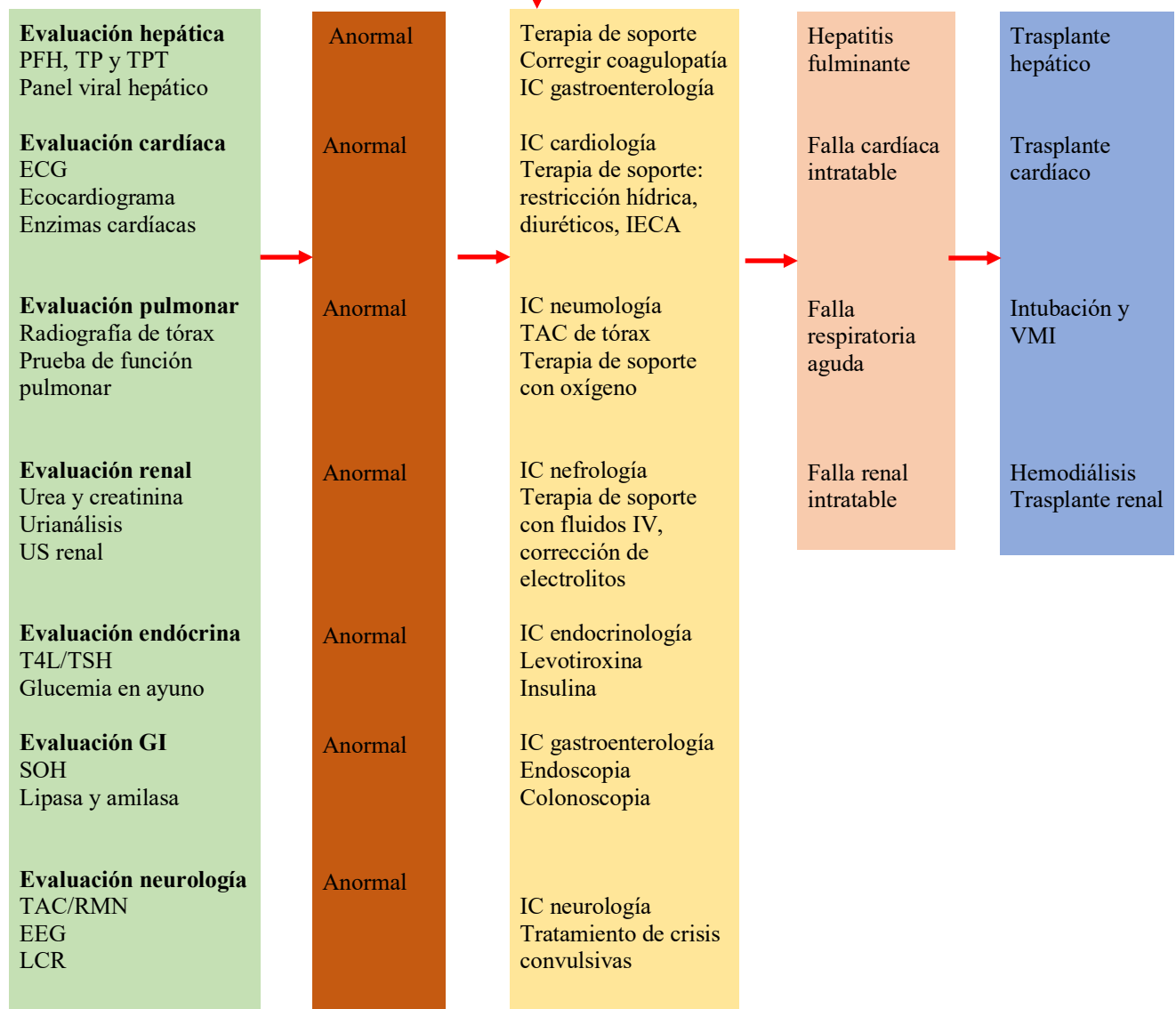
Algoritmo 1: diagnóstico del síndrome de DRESS (Del Valle y Vázquez)



Algoritmo 2: tratamiento del síndrome de DRESS y complicaciones (Husain et al).

Diagnóstico de Síndrome de DRESS

Manejo y tratamiento inicial
 Retiro del fármaco asociado
 Admisión hospitalaria, reposición de fluidos, corrección de anomalías electrolíticas, proveer una alta ingesta calórica, cubrir erosiones con los apósitos apropiados.
 Complemento de estudios de laboratorio: CPK, DHL, ferritina, triglicéridos, Calcio, TSH, perfil TORCH, hemocultivo y ANA.
 Inicio de esteroides sistémicos 1mg/k/día



10. Conclusiones

El síndrome de DRESS tiene una prevalencia en el servicio de Dermatología del HE CMN Siglo XXI de 1 por 10,000 pacientes y 2 por cada 100 biopsias, con un incremento progresivo en la frecuencia en los últimos años.

En estos pacientes, se encontró un amplio rango en cuanto a edad de los 20 a 75 años, con una mayor afección en el grupo de 20 a 30 años y una mayor prevalencia en el sexo masculino.

Los fármacos más asociados con esta farmacodermia fueron el alopurinol y los anticomiciales aromáticos; carbamazepina y difenilhidantoína.

La presentación clínica fue: exantema maculopapular purpúrico, edema facial y adenopatías, acompañado de prurito generalizado, con afección hepática, hematológica y renal.

Todos los pacientes fueron tratados con esteroides sistémicos, presentándose en 36% una evolución favorable y sin complicaciones, en 45% de los casos hubo complicaciones por neumonía y falla orgánica múltiple, además en 3 casos se observó reactivación de dermatosis preexistentes (psoriasis), efluvio telógeno y alopecia areata universal.

11.- Referencias bibliográficas.

1. Bologna JL, Schaffer JV and Cerroni L. Reacciones a fármacos. Dermatología. 4a Edición, Vol. 1. Elsevier, 2019: 354-357.
2. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Dermatología en Medicina General [de] Fitzpatrick: 8ª Edición. Medica panamericana, 2012: 450-452.
3. Hussain Z, Reddy BY and Schwartz RA. DRESS syndrome. Part I. Clinical perspectives. J Am Acad Dermatol 2013;68: 693.e1-693.e14.
4. Yung-Tsu Cho, Che-Wen Yang and Chia-Yu Chulnt. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System J Mol Sci 2017: 18; 1243; doi:10.3390/ijms18061243
5. Cacoub P et al. DRESS Syndrome: A literature review. The Am J of Med 2011; 124: 588-597.
6. Nam YH, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome is not uncommon and shows better clinical outcome than generally recognised. Allergol Immunopathol (Madr). 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2013.08.003>
7. Hiransuthikul A, et al., Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS): 11 years retrospective study in Thailand, Allergology International (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.alit.2016.04.001>
8. Silva-Tirado MP. Síndrome DRESS. Med Int Méx. 2019 marzo-abril;35(2):325- 331.
9. N. Ortonne et al, Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study British Journal of Dermatology (2015) 173, pp50–58.
10. Córdoba S, Navarro-Vidal B, Martínez Morán C, Borbujo J. Reactivación de las lesiones cutáneas por pruebas epicutáneas en el estudio de un síndrome de DRESS. Actas Dermosifiliogr. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2016.05.006>
11. De Santiago F, Goncalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). Contact Dermatitis. 2010;62:47---53.

12. T. Shiohara, Y. Mizukawa Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019 *Allergology International* 68 (2019) 301-308.
13. Da Woon Sim et al. Variation of clinical manifestations according to culprit drugs in DRESS síndrome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28:840–848
14. Borroni G, Torti S, Pezzini C, Vassallo C, Rosso R, D'Ospina RM, *et al.* Histopathologic spectrum of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A diagnosis that needs clinico-pathological correlation. *G Ital Dermatol Venereol* 2014;149:291-300.
15. Sasidharanpillai S, Riyaz N, Rajan U, Binitha MP, Khader A, Mariyath OK, *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Observations from a tertiary care institution. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014;80:221-8.
16. Ardern-Jones M.R. Mockenhaupt M. Making a diagnosis in severe cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019; 19: 283-293
17. Shiohara T. Inaoka M. Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int.* 2006; 55: 1-8
18. Kardaun S.H. Sekula P. Valeyrie-Allanore L. *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013; 169: 1071-1080
19. Chen Y.C. Chang C.Y. Cho Y.T. Chiu H.C. Chu C.Y. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68: 459-465
20. Natkunarajah J. Goolamali S. Craythorne E. *et al.* Ten cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) treated with pulsed intravenous methylprednisolone. *Eur J Dermatol.* 2011; 21: 385-391
21. Ben m'rad M. Leclerc-Mercier S. Blanche P. *Et al* Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine (Baltimore).* 2009; 88: 131-140
22. Díaz-Molina VL, *et al.* Clinical, aetiological and therapeutic findings in Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome, four years experience in a third-level Mexican hospital. *Rev Med Hosp Gen Méx.* 2016.

12.- Anexos.

Anexo No 1. Variables

Variables dependientes:

1. Prevalencia.

Definición conceptual: Proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una característica o evento determinado, en un tiempo determinado.

Definición operacional: Proporción de pacientes con Síndrome de DRESS atendidos en nuestro servicio de dermatología en los últimos 16 años.

Tipo de variable: cuantitativa

Escala de medición: ordinaria

Unidad de medición: porcentaje.

2. Edad.

Definición conceptual: Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento del individuo hasta el momento de referencia.

Definición operacional: Periodo de tiempo que ha vivido el paciente desde su nacimiento hasta su inclusión en el estudio.

Tipo de variable: cuantitativa

Escala de medición: ordinaria

Unidad de medición: años.

3. Sexo.

Definición conceptual: expresión fenotípica de la presencia de los cromosomas XX o XY para designar a una mujer o un hombre respectivamente.

Definición operacional: femenino, masculino.

Tipo de variable: cualitativa dicotómica

Escala de medición: nominal

Unidad de medición: mujer=1, hombre=2

4. Comorbilidad:

Definición conceptual: coexistencia en el mismo individuo de uno o más trastornos o enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario.

Definición operacional: se interroga a los pacientes sobre la existencia de hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, obesidad, etc.

Tipo de variable: cualitativa y politómica

Escala de medición: nominal

Unidad de medición: No= 0, Hipertensión arterial sistémica =1, Diabetes mellitus=2, hiperuricemia= 3, epilepsia=4, otro=5.

5. Fármaco:

Definición conceptual: sustancia que sirva para curar o prevenir una enfermedad.

Definición operacional: medicamento asociado a la presentación de Síndrome de DRESS en los pacientes.

Tipo de variable: cualitativa y politómica

Escala de medición: nominal

Unidad de medición: Ninguna

6. Dermatitis:

Definición conceptual: es toda afección de la piel.

Definición operacional: signos observables en la piel asociados al síndrome de DRESS.

Tipo de variable: cualitativa y politómica

Escala de medición: nominal

Unidad de medición: Ninguna

7. Estudios de laboratorio:

Definición conceptual: Investigación realizada en el laboratorio. Mediante un equipo altamente especializado se determinará en muestras de sangre la cantidad de células hemáticas por μ , nivel de glucosa expresada en mg/dL y cantidad de enzimas hepáticas medidas en U/L.

Definición operacional: se investigarán resultados de biometría hemática, química

sanguínea y prueba de funcionamiento hepático.

Tipo de variable: cuantitativa

Escala de medición: ordinaria

Unidad de medición: mg/dl, $10^3/\mu\text{L}$

8. Biopsia:

Definición conceptual: examen microscópico de un fragmento de tejido cutáneo que se extrae de un ser vivo.

Definición operacional: examen microscópico de un fragmento de la dermatosis.

Tipo de variable: cualitativa y politómica

Escala de medición: nominal

Unidad de medición: Ninguna

Variables independientes:

1. Síndrome de DRESS

Definición conceptual: reacción adversa a distintos fármacos que en algunos casos puede poner la vida de los pacientes en peligro. Además de tener afección cutánea, estos pacientes presentan una reacción adversa de múltiples órganos y sistemas.

Definición operacional: reacción adversa a fármacos que cumple con un número mayor o igual a 5 criterios según la escala de evaluación de RegiSCAR.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal

Unidad de medición: 1=caso definitivo, 2= caso no definitivo

Anexo 2. Hoja de recolección de datos

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
Servicio de Dermatología y Micología Médica

Estudio de investigación:

“Prevalencia del Síndrome de DRESS en el Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.”

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No.- _____

1.- Identificación

Edad: _____ Sexo: ____ Lugar de origen: _____ Residencia _____

2.- Comorbilidad: _____

3.- Fármaco sospechoso: _____

Tiempo entre de ingesta del fármaco y cuadro clínico _____

Pródromos: tiempo _____ sintomatología _____

Aspectos clínicos:

Topografía: _____

Morfología: _____

Adenopatías: _____

4.-Estudios de laboratorio

Glucosa: _____ Urea _____ Creatinina: _____ AST: _____ ALT: _____

FA: _____ BT: _____ HB _____ Plaquetas: _____

Leucocitos : _____ Neutrófilos: _____ Linfocitos _____ Eosinófilos: _____

Linfocitos atípicos _____

Otros estudios con anomalías: _____

Biopsia de piel: Folio: _____ Fecha: _____

Hallazgos histopatológicos: _____

Tratamiento: _____

Evolución: _____

Anexo 3: Imágenes clínicas.



Imagen a. Edema facial con predominio palpebral y centrofacial, además de eritema difuso. **Imagen b.** Exantema maculopapular purupúrico.



Imagen c. Exantema maculopapular purpúrico. **Imagen d.** Exantema maculopapular con acentuación folicular.

Anexo 4 Consentimiento informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “BERNARDO SEPÚLVEDA” CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Lo (a) estamos invitando a participar en el estudio de investigación titulado: “Prevalencia del Síndrome de DRESS en el Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.” que se llevara a cabo en el servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades en el Centro Médico Nacional Siglo XXI.

El propósito del estudio es conocer la prevalencia de esta farmacodermia en nuestra población, usted está siendo invitado porque se encuentra en tiene esta enfermedad. Al igual que Usted, otras personas, derechohabientes del IMSS, serán invitadas. Su participación es completamente voluntaria. Por favor, lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que juzgue pertinentes antes de decidir si desea o no participar.

Si usted acepta participar en proporcionarlo los datos necesarios.

La evaluación clínica que realizaremos no causará ninguna molestia, debido a que sólo se utilizará la información contenida en su expediente, usted no será sometido a ningún procedimiento adicional. Es importante que sepa que no recibirá un pago por su participación y que el estudio no implica gasto alguno para Usted, **de la misma manera, es importante que sepa que conserva el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto.**

Usted no recibirá ningún beneficio directo por su participación, sin embargo los resultados permitirán conocer la prevalencia de esta farmacodermia en nuestra población.

La información que nos proporcione para identificarlo(a) con número de seguridad social, al igual que los resultados de sus pruebas clínicas y de laboratorio, serán guardados de manera confidencial en un archivo especial por los investigadores para garantizar su privacidad.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual será protegida al asignarle un número que utilizaremos para identificarle en nuestras bases de datos.

Si tiene dudas sobre su participación puede comunicarse con la Dra. Claudia del Valle en el servicio de Dermatología del HE CMN Siglo XXI.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56276900 extensión 21230, correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

Declaración de Consentimiento

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer

preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Dra. Claudia Edith del Valle Trigueros

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del encargado de obtener el CI

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre del Testigo 1

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Nombre del Testigo 2

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha