



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.**

**“EVALUACIÓN DE LAS CAUSAS, HALLAZGOS CLÍNICOS Y RESPUESTA TERAPÉUTICA
DEL SÍNDROME DRESS Y OTRAS FARMACODERMIAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

P R E S E N T A :

DRA. VALERIA LYZZETE DÍAZ MOLINA

**ASESOR DE TESIS: DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA**



MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TÍTULO

**“EVALUACIÓN DE LAS CAUSAS, HALLAZGOS CLÍNICOS Y RESPUESTA TERAPÉUTICA
DEL SÍNDROME DRESS Y OTRAS FARMACODERMIAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS
EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

Dr. Francisco González Martínez

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Hospital General de México, O.D.

Dra. Rosa María Ponce Olivera

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO Y JEFA DE SERVICIO

Dermatología

Hospital General de México, O.D.

AUTOR DE TESIS

DRA. VALERIA LYZZETE DÍAZ MOLINA

TUTOR DE TESIS

DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ

Médico adscrito al Servicio de Dermatología

Hospital General de México

COTUTOR DE TESIS

DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA

Jefa del Servicio de Dermatología

Hospital General de México

A mis padres:

*Por su amor y apoyo, por siempre confiar en mí, por enseñarme a luchar y
hacerme ver que los alcances que se pueden tener en la vida son solo los
límites que uno mismo decide.*

A mi hermano, por su cariño, apoyo y compañía de siempre.

A Enrique, por su amor y apoyo incondicionales.

Al resto de mi familia y amigos, por su cariño, confianza y apoyo.

Agradecimientos

A la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y el Hospital General de México, por ser mi casa y escuela.

Al Dr. Amado Saúl Cano, por sus enseñanzas y excelencia como dermatólogo y persona.

A la Dra. Rosa María Ponce Olivera, por permitirme ser parte de su equipo de trabajo, su amistad y enseñanzas, y sobre todo por confiar en mí.

A mis queridos maestros, del Servicio de Dermatología y Dermato-oncología, así como a Dermatopatología y Micología por sus enseñanzas, amistad y confianza.

A mis amigos residentes, por su amistad y compañerismo.

Al personal del Servicio de Dermatología, por su apoyo en cada momento.

A cada uno de mis pacientes, por confiar en mí y permitirme aprender de cada uno de ellos.

ÍNDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	1
ABREVIATURAS	3
INTRODUCCIÓN	4
PARTE I. ANTECEDENTES	
1. FARMACODERMIAS	5
1.1 Definición	5
1.2 Epidemiología	5
1.3 Patogenia	6
1.4 Manifestaciones clínicas	7
1.5 Diagnóstico	12
1.6 Tratamiento	13
1.7 Importancia de las farmacodermias	14
2. SÍNDROME DRESS	14
2.1 Epidemiología	15
2.2 Manifestaciones clínicas	15
2.3 Etiopatogenia	20
2.4 Fármacos asociados	22
2.5 Diagnóstico	23
2.6 Diagnóstico diferencial	26
2.7 Tratamiento	26
PARTE II. MATERIAL Y MÉTODO	
1. Planteamiento del problema	30
2. Justificación	30
3. Objetivo general	31
4. Objetivos específicos	31
5. Metodología	32
a) Tipo y diseño del estudio	32
b) Población y tamaño de la muestra	32
c) Cálculo de muestra	32
d) Criterios de inclusión	33
e) Criterios de no inclusión	33
f) Variables evaluadas	34
g) Procedimiento	35
6. Análisis de resultados.....	36
7. Aspectos éticos y de bioseguridad	36
8. Resultados	36
9. Discusión	54
10. Conclusiones	61
PARTE III. REFERENCIAS	63

PARTE IV. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos generales	69
Anexo 2. Hoja de recolección de datos por paciente	70

PARTE V. ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Farmacodermias en relación a posibles fármacos causales más comúnmente asociados	12
Tabla 2. Fármacos asociados a síndrome DRESS	24
Tabla 3. Criterios diagnósticos para síndrome DRESS	24
Tabla 4. Concentrado de datos generales de los pacientes incluidos	37
Tabla 5. Distribución por grupos etarios y género	38
Tabla 6. Distribución por género	38
Tabla 7. Distribución por grupos etarios	39
Tabla 8. Distribución por tipo de farmacodermia	40
Tabla 9. Distribución por diagnóstico	41
Tabla 10. Relación entre número de casos y fármaco asociado	42
Tabla 11. Distribución por grupo de fármaco causal	43
Tabla 12. Distribución del grupo de fármaco causal por farmacodermia	43
Tabla 13. Número de grupos de fármacos relacionados a la farmacodermia	44
Tabla 14. Casos con esquemas multifármaco	45
Tabla 15. Relación entre el tiempo de exposición al fármaco de acuerdo al grupo farmacológico e inicio de la farmacodermia	45
Tabla 16. Desglose de la relación entre el tiempo de exposición al fármaco e inicio de la farmacodermia, fármacos causales y diagnóstico	46
Tabla 17. Hallazgos clínicos y laboratoriales encontrados en los pacientes con síndrome DRESS	49
Tabla 18. Hallazgos clínicos y laboratoriales encontrados en los pacientes con farmacodermias diferentes del síndrome DRESS	51
Tabla 19. Resumen del tratamiento farmacológico y evolución de los casos estudiados ..	53
Gráfico 1. Distribución por género	38
Gráfico 2. Distribución por grupos etarios	39
Gráfico 3. Tipo de farmacodermia	40
Gráfico 4. Distribución por Diagnóstico	41
Gráfico 5. Distribución por grupo de fármaco causal	43
Gráfico 6. Distribución del grupo de fármaco causal por farmacodermia	44
Gráfico 7. Número de grupos de fármacos involucrados	44
Gráfico 8. Relación entre el tiempo de exposición al fármaco e inicio de la farmacodermia	47
Gráfico 9. Comportamiento promedio de las enzimas hepáticas	48

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: Las farmacodermias constituyen el evento adverso a medicamentos más frecuente. Son uno de los principales motivos de interconsulta. Se manifiestan a través de un multiespectro de formas clínicas, que incluyen desde reacciones leves y autolimitadas, hasta formas graves y potencialmente mortales. El síndrome DRESS es una de las formas más graves de farmacodermia, puede ser potencialmente mortal. Sin embargo, no existen actualmente guías internacionalmente aceptadas sobre la caracterización adecuada de algunas de las farmacodermias, así como esquemas de tratamiento, en particular para el síndrome DRESS y otras farmacodermias graves; así como tampoco se cuenta con bases epidemiológicas adecuadas sobre las farmacodermias en general si tomamos en cuenta que la mayoría son sub-diagnosticadas o sub-reportadas en los sistemas de salud.

Material y método: Estudio retrolectivo y descriptivo. La muestra se seleccionó de los expedientes de pacientes registrados en la consulta externa y hospitalización del Servicio de Dermatología del Hospital General de México. Una vez seleccionados los expedientes se procedió al llenado de las hojas de recolección de datos. Se seleccionaron 27 expedientes; evaluándose en cada caso tipo de farmacodermia, fármaco sospechoso como causal, presentación clínica, complicaciones, respuesta terapéutica y mortalidad.

Resultados: Los pacientes se encontraban comprendidos entre edades de los 17 a los 99 años (media, 41.29 años). Se observó una predilección por el sexo femenino, con una relación mujer:hombre 1.45:1. El síndrome de Stevens-Johnson fue la farmacodermia más frecuente encontrada, seguida por el síndrome DRESS. El grupo de fármacos más asociado a farmacodermias fueron los antibióticos, seguido del grupo de anticonvulsivantes. El tiempo de exposición al fármaco y el inicio de la farmacodermia fue variable. El 100% de los pacientes con síndrome DRESS cursó con afección hepática y el 71.42% curso con eosinofilia. La totalidad de los pacientes respondió satisfactoriamente al tratamiento instituido, con una mortalidad del 0%.

Conclusiones: La identificación de los diferentes patrones de las farmacodermias, constituye la base para el diagnóstico y una intervención oportuna. Algunos de los datos no concordaron con la literatura consultada, probablemente relacionado con el tamaño de la muestra. Sin embargo el conocimiento obtenido de este estudio debe ser tomado en cuenta como base para realizar un estudio a mayor escala incluyendo pacientes de otras instituciones de salud, para ampliar el conocimiento que se tiene de la entidad.

Palabras clave: Farmacodermia, síndrome DRESS, fármaco, tratamiento.

ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

IgE: Inmunoglobulina E

DRESS: *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*

SSJ: Síndrome de Stevens-Johnson

NET: Necrosis Epidérmica Tóxica

EPF: Eritema Pigmentado Fijo

VHH-6: Virus Herpes Humano tipo 6

HLA: Antígeno Leucocitario Humano

M: Masculino

F: Femenino

DFH: Difenilhidantoína

ASA: Acido Acetil Salicílico

AINE's: Antiinflamatorios No Esteroideos

IECA's: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

TMP/SMX: Trimetoprim/Sulfametoxazol

DDS: Diamino-Difenil-Sulfona

TGO: Transaminasa Glutámico Oxaloacética

TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica

GGT: Gamma Glutamil Transpeptidasa

DHL: Lactato Deshidrogenasa

USG: Ultrasonografía

INTRODUCCIÓN

El empleo de fármacos como parte del manejo de una determinada condición médica, conlleva inevitablemente a un potencial riesgo de reacciones adversas; las cuales pueden ser desde leves e incluso pasar de manera subclínica, hasta comprometer la vida del paciente en algunas ocasiones.¹ La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las reacciones adversas a medicamentos como cualquier efecto perjudicial no deseado ocasionado por un medicamento administrado para la profilaxis, diagnóstico, terapéutica o modificación de alguna función del organismo.² Las reacciones adversas a fármacos son frecuentes, se presentan en el 10% a 20% de los pacientes hospitalizados y en aproximadamente el 7% de la población general.³ Y se sabe, además, que los individuos con historia personal de reacción adversa por medicamentos, tienen un riesgo de presentar una nueva reacción adversa a fármacos de 14%, comparado con el 1.2% para aquellos con historia negativa.¹ Por otra parte, estadísticas en Estados Unidos, refieren que más de 100,000 muertes al año son atribuidas a efectos adversos por medicamentos.⁴

Las reacciones adversas a fármacos pueden involucrar cualquier órgano, sin embargo, una tercera parte de todas ellas se manifiesta por afección mucocutánea.¹ De esta manera, se puede decir, que las manifestaciones de piel y/o mucosas representan la forma más frecuente de reacción adversa por fármacos.¹⁻³ Se sabe que la piel es un órgano con actividad metabólica e inmunológica, y se cree que es este doble papel la razón de ser el órgano más frecuentemente afectado por reacciones adversas a fármacos.⁵

La identificación de los diferentes patrones clínicos de las farmacodermias, cuya severidad varía desde formas leves y autolimitadas hasta aquellas potencialmente letales, constituye la base para el diagnóstico y una intervención oportuna.

PARTE I. ANTECEDENTES

1. FARMACODERMIAS

1.1 DEFINICIÓN

Una farmacodermia constituye una reacción cutánea adversa producida por un fármaco; y las reacciones cutáneas adversas provocadas por medicamentos se pueden definir como cualquier cambio indeseable que se presenta en la piel, mucosas y/o anexos, inducido por la administración de un medicamento.¹

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Aunque es indudable que las farmacodermias constituyen un problema muy común, existe una serie de limitaciones metodológicas y en materia de administración de servicios de salud, que hacen poco confiable la información sobre la incidencia de estas reacciones. Aún en los países que cuentan con sistemas de notificación, se ha calculado que incluso el reporte de las reacciones severas es menor al 10% de los casos;¹ es decir, en más del 90% de los casos, las farmacodermias no son reportadas.

La estimación de la frecuencia de las farmacodermias, habitualmente se basa en reportes de casos y en estudios retrospectivos, que únicamente permiten establecer una estimación en torno al problema.¹ Se estima que la incidencia de reacciones cutáneas adversas por medicamentos varía del 1 al 3%.² De manera general se considera que estas reacciones son más frecuentes en el medio hospitalario, ya sea como motivo de ingreso o como una complicación intrahospitalaria.¹ Se estima que las farmacodermias afectan alrededor del 2% a

3% de todos los pacientes hospitalizados; pero solo el 2% de las farmacodermias que se presentan son severas e incluso mortales.⁶

De todos los fármacos, los que más frecuentemente se vinculan a farmacodermias son los antibióticos (41%), principalmente los derivados penicilínicos y sulfonamidas; seguidos por los antiinflamatorios no esteroideos (11%) y los anticonvulsivantes (10%).⁷

Se sabe también que las farmacodermias, y en general las reacciones adversas a medicamentos, son cien veces más frecuentes en los enfermos con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y que por lo tanto constituyen un grupo especial de riesgo.⁵

1.3 PATOGENIA

La susceptibilidad para presentar una farmacodermia está determinada por diferentes factores de riesgo. La mayoría de estos son inherentes a los individuos expuestos,¹ tal es el caso de la edad, predisposición genética, enfermedades preexistentes, idiosincrasia, interacciones farmacológicas, dosis del fármaco, entre otras.

En general, se considera que las reacciones adversas a fármacos se pueden producir a través de mecanismos inmunológicos y no inmunológicos;^{1,3} sin embargo, no en todas las farmacodermias se ha identificado el mecanismo de producción. Las farmacodermias que están mediadas por fenómenos inmunológicos, se producen a través de los diferentes tipos de hipersensibilidad, que involucran la participación de efectores como IgE específica, autoanticuerpos, formación de complejos inmunes y linfocitos T sensibilizados. Este tipo de

reacciones requieren de una fase de sensibilización, lo que hace obligada una exposición previa, por cualquier vía de administración, y un periodo de latencia que suele ser de una a dos semanas; con la excepción de un fenómeno de sensibilización cruzada. Por otra parte, las farmacodermias producidas por mecanismos no inmunológicos, son consideradas la forma más frecuente, pueden ser predecibles o impredecibles; y de este grupo de reacciones destacan aquellas producidas por un fenómeno de interacción medicamentosa, y las que se producen por una respuesta idiosincrática, en donde los defectos enzimáticos en los sistemas de detoxificación pueden jugar un papel fundamental.¹

Por otra parte, en los últimos años y con el apoyo de la farmacogenética, se han identificado importantes marcadores de susceptibilidad genética para el desarrollo de reacciones adversas a los medicamentos. Se han demostrado asociaciones significativas entre las farmacodermias, los genes implicados en las vías metabólicas de detoxificación de fármacos y el complejo mayor de histocompatibilidad.²

1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las farmacodermias se manifiestan a través de un multiespectro de formas clínicas, que incluyen desde reacciones leves y autolimitadas, hasta formas graves y potencialmente mortales. Dentro de este espectro de manifestaciones clínicas, hay algunas dermatosis que pueden considerarse como específicamente causadas por medicamentos, entre éstas se encuentran como mejores ejemplos el eritema pigmentado fijo y la necrolisis epidérmica tóxica.¹

Dentro de las manifestaciones morfológicas de las farmacodermias, los principales cuadros clínicos presentados son el exantema morbiliforme, la urticaria, el eritema pigmentado fijo, las reacciones de fotosensibilidad (fotoalergia y fototoxicidad), el eritema polimorfo, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica.

Exantema morbiliforme: es la farmacodermia más frecuentemente reportada.⁴ Se presenta en el 2% de los pacientes hospitalizados.³ Existe evidencia de la relación entre su presentación y la participación de mecanismos inmunológicos, ello mediante estudios de inmunohistoquímica y pruebas epicutáneas e intradérmicas,¹ sugiriendo la evidencia encontrada en estudios clínicos y experimentales que en su patogenia se involucran reacciones de hipersensibilidad mediada por células T (hipersensibilidad tipo IV).³ Se manifiesta por una dermatosis diseminada con tendencia a la simetría, constituida por máculas y algunas pápulas eritematosas que tienen tendencia a confluir. Puede haber prurito, fiebre y síntomas generales. Suele tener una evolución autolimitada al suspender el fármaco causal, pero puede progresar a eritrodermia. Predomina en tronco y raíces de extremidades. Al involucionar tiende a acompañarse de escama fina que aparece donde previamente estaban las lesiones iniciales.

Urticaria: se caracteriza por ronchas de tamaños y formas variables, las cuales son fugaces (duración menor a 24 horas), se acompañan de prurito y tiene diversos grados de severidad. Puede o no acompañar al angioedema y/o anafilaxia.^{1,3} Se produce tanto por mecanismos inmunológicos (reacciones de

hipersensibilidad tipo I o III) como no inmunológicos (degranulación inespecífica de mastocitos).¹

Eritema pigmentado fijo: se caracteriza por lesiones eritemato-violáceas, redondeadas u ovals, de tamaño variable, las cuales pueden presentar edema o incluso ampolla, la mayoría de las veces solitarias, pueden aparecer en cualquier topografía. Es de carácter autolimitado. Al resolverse dejará una mancha hiperpigmentada de color parduzco. Si el paciente es nuevamente expuesto al fármaco causal, la dermatosis aparecerá en el mismo sitio en que originalmente se situó, independientemente de la aparición de otras nuevas lesiones.

Eritema polimorfo: esta dermatosis puede tener además otras etiologías, principalmente infecciosas, especialmente infecciones virales. Se presenta como lesiones con característica morfología en “tiro al blanco”, las cuales habitualmente predominan en zonas acrales.

Síndrome de Stevens-Johnson: Constituye una forma grave de farmacodermia, la cual se caracteriza por lesiones cutáneas polimorfas ampollosas con afección de dos o más mucosas, característicamente la mayoría de los casos con menos del 10% de la superficie corporal afectada. Presenta una mortalidad cercana al 10%.³

Síndrome de sobreposición Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica: se caracteriza por afección de la superficie corporal entre 10 a 30%, con las

características clínicas entre un Síndrome de Stevens-Johnson y una Necrolisis epidérmica tóxica.³

Necrolisis epidérmica tóxica: Es una de las formas más severas de farmacodermia, si no es que la más severa. Tiene una mortalidad cercana al 30%, pero afortunadamente una frecuencia baja que oscila entre 0.4 a 1.2 casos por millón de personas por año.^{1,3} La afección cutánea se caracteriza por eritema difuso, edema, aparición de vesículas y ampollas, generalmente con afección igual o mayor del 30% de la superficie corporal, extensas exulceraciones por desprendimiento epidérmico, signo de Nikolsky positivo, y afección de dos o más mucosas. Generalmente se acompaña de síntomas generales, y puede dejar secuelas graves e incapacitantes, principalmente a nivel ocular.

Fotosensibilización por fármacos: representan aproximadamente el 8% de las farmacodermias.¹ En este tipo de farmacodermia se requiere además de la exposición al fármaco la exposición a radiación ultravioleta, principalmente de tipo A. Las reacciones de fototoxicidad no requieren de sensibilización previa, y en la mayoría de las ocasiones adquieren el aspecto de una quemadura solar exagerada y son debidas a una reacción fotoquímica. Mientras que las reacciones fotoalérgicas se deben a mecanismos de hipersensibilidad tipo IV, la mayoría de los casos requieren sensibilización previa, y clínicamente la mayoría de las veces adquieren un patrón ecematoso.

Algunas otras formas especiales de farmacodermia son la pustulosis exantemática aguda, la erupción acneiforme, el síndrome de Sweet, el síndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), el exantema simétrico intertriginoso y flexural relacionado a fármacos, la erupción liquenoide, el síndrome purpúrico, alteraciones en pelo y uñas, entre otras.

Debe además considerarse que el espectro de las farmacodermias severas incluye no solo al Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET), sino también al eritema pigmentado fijo ampolloso generalizado, la pustulosis exantemática aguda generalizada y el síndrome DRESS. Y debe tomarse en cuenta que estos tipos de farmacodermia difieren de las otras en cuanto a su presentación clínica, severidad, evolución, pronóstico y tratamiento.⁸

Aunado al gran polimorfismo del cuadro clínico que presentan las farmacodermias, deben tenerse en cuenta además otros factores que le confieren mayor complejidad al diagnóstico, como lo es el no haber una especificidad entre la relación de una determinada morfología y un fármaco causal; es decir, un mismo fármaco puede causar diversas morfologías de las dermatosis, y viceversa, un mismo patrón clínico de farmacodermia puede presentarse por diversos fármacos.

En la tabla 1 se representan los patrones morfológicos de las farmacodermias más comunes en relación a los fármacos comúnmente involucrados a dicha presentación.

Tabla 1. Farmacodermias en relación a posibles fármacos causales más comúnmente asociados

Farmacodermia	Fármaco comúnmente asociado
Exantema morbiliforme	Penicilina y derivados, AINE's, IECA's, sales de oro, difenilhidantoína, carbamazepina, vancomicina
Urticaria	Penicilina y derivados, sulfonamidas, AINE's, vancomicina
Eritema pigmentado fijo	Sulfas, anticonvulsivos, tetraciclinas, benzodicepinas, AINE's
Eritema polimorfo, SSJ y NET	Sulfas, carbamazepina, lamotrigina, difenilhidantoína, AINE's, alopurinol, pirazonas
Fotosensibilización por fármacos: fotoalergia y fototoxicidad	AINE's, fenotiazinas, tetraciclinas, tiazidas, sulfonamidas, amiodarona, antidepresivos tricíclicos, sulfonilureas

1.5 DIAGNÓSTICO

Para efectuar el diagnóstico de una farmacodermia es de especial importancia la sospecha de esta entidad, la cual debe ser mayor con la aparición de una dermatosis principalmente en el periodo de las dos primeras semanas de iniciado un determinado fármaco, aunque en algunas ocasiones dicho periodo puede ser mayor. Es importante recordar que la aparición de la farmacodermia puede presentarse desde la primera dosis de un determinado medicamento, o bien, incluso con exposiciones repetidas al mismo.

Debe examinarse cuidadosamente la totalidad de la superficie cutánea y las mucosas, evaluar síntomas generales, presencia o no de adenopatías, complementar el estudio del paciente con biometría hemática y perfil bioquímico completos;^{3,9} esto último con la finalidad de identificar daño a otros órganos.

Durante la evaluación del paciente, en algunos casos, puede resultar de particular importancia el estudio con pruebas epicutáneas, ya que son fáciles de realizar y pueden resultar de ayuda en la identificación del fármaco causal.^{3,10,11} La mayoría de los autores, recomienda realizarlas del primero al sexto mes posterior al evento agudo.^{3,12} Se pueden también realizar algunas pruebas *in vitro* para la evaluación de los casos e identificación del agente causal, tales como IgE específica, activación de basófilos, transformación de linfocitos, entre otras.^{3,9}

También, en algunos casos la biopsia de piel puede ser requerida, sobre todo al momento de sustentar diagnósticos diferenciales.

1.6 TRATAMIENTO

En general, ninguna de las diferentes farmacodermias tiene un tratamiento específico, y en gran manera depende de la severidad de la dermatosis. Pero cual sea el tipo de farmacodermia, es imprescindible identificar y retirar el fármaco agresor.

En los casos de reacción leve o de evolución autolimitada, se utiliza un tratamiento sintomático, incluyendo el uso de antihistamínicos, y en algunos casos esteroides ya sea por vía tópica o sistémica. En contraste, los casos con una reacción grave como la necrolisis epidérmica tóxica, ameritan hospitalización en una unidad de terapia intensiva o en unidad de pacientes quemados; además de las medidas de sostén que incluyen reposición de líquidos y electrolitos, tratamiento de las complicaciones y promoción de la reepitelización como manejo básico.¹

La eficacia del tratamiento farmacológico de las farmacodermias es difícil de evaluar; existen reportes de uso de corticoesteroides, inmunoglobulina humana,

ciclosporina, ciclofosfamida, pentoxifilina, talidomida, entre otros, con resultados variables.^{3,13}

Pero en general, como se mencionó anteriormente, el tratamiento básico de una farmacodermia consiste en la identificación y suspensión del fármaco causal, así como evitar reexposiciones al mismo, y proporcionar al paciente medidas generales de cuidado cutáneo, tratamiento de los síntomas generales y apoyo vital básico en caso de que dicha atención sea requerida.

1.7 IMPORTANCIA DE LAS FARMACODERMIAS

Las farmacodermias constituyen el evento adverso a medicamentos más frecuente. Puede en ocasiones comprometer la vida del paciente. Constituyen uno de los principales motivos de interconsulta para el dermatólogo. Y, la identificación de los diferentes patrones clínicos de las farmacodermias, cuya severidad varía desde formas leves y autolimitadas hasta aquellas potencialmente letales, constituye la base para el diagnóstico y una intervención oportuna.

2. SÍNDROME DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)

Este síndrome constituye una forma severa de farmacodermia debido al importante compromiso sistémico al cual se asocia. El término DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) fue propuesto en 1996 por Bocquet y colaboradores,^{5,14,15} con la finalidad de eliminar la ambigüedad del término “síndrome de hipersensibilidad a medicamentos”. Este síndrome también es conocido como síndrome de hipersensibilidad a fármacos,^{16,17} síndrome de

hipersensibilidad retardada a fármacos,¹⁸ síndrome de hipersensibilidad retardada multiorgánica inducida por fármacos,¹⁸ síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (*drug induced hypersensitivity syndrome*, DIHS),¹⁹⁻²¹ o síndrome de hipersensibilidad por anticonvulsivantes.^{12,17,22} Este síndrome fue también conocido como síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes, debido a que las primeras descripciones fueron hechas en relación a la administración de este tipo de fármacos, y a que dichos fármacos son los más frecuentemente asociados a su presentación.

2.1 EPIDEMIOLOGÍA

Su presentación es rara, y la incidencia exacta con la que ocurre es desconocida.²³ Se calcula que se presenta en una de cada 1000 a 10,000 exposiciones a fármacos.^{5,17,22} Se sabe que en niños, el síndrome DRESS es raro y probablemente subdiagnosticado.²⁴

Por otra parte, se ha estimado que el riesgo de desarrollar síndrome DRESS puede ser mayor al 25% en individuos que tienen familiares de primer grado con antecedente de haber presentado síndrome DRESS en comparación con la población general.⁴

2.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Este síndrome se presenta en la mayoría de los casos entre la primera a la octava semana de la administración del fármaco causal,^{25,26} e incluso algunos autores consideran su inicio hasta más de 12 semanas posteriores a la ingesta del fármaco causal;^{5,22} lo que supone un periodo de latencia mucho más largo que

para otras farmacodermias.²⁷ Sin embargo, también se ha reportado inicio de la afección dentro de los primeros días de administración del fármaco causal.¹⁸ Es precisamente este intervalo poco preciso entre la administración del fármaco y el inicio de las manifestaciones de la enfermedad, lo que contribuye a que sea subdiagnosticada.⁶

El síndrome DRESS se caracteriza por la presencia de afección cutánea, eritema y edema facial, fiebre, malestar general, alteraciones hematológicas, adenopatías e involucro de uno o más órganos internos.^{3,14,28-33}

La fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) suele ser la primera manifestación de este síndrome,^{27,34} y se acompaña con regularidad de malestar general y en algunas ocasiones de conjuntivitis y faringitis, por lo que en un inicio puede ser confundido incluso con una faringitis viral.^{5,34,35} Posteriormente, aproximadamente 24 a 48 horas después,²⁷ aparece la dermatosis, la cual se presenta en el 85% a 90% de los casos.^{5,36} En estos momentos, suele iniciar o ya ser evidente el eritema y edema facial característicos de esta entidad; predominando el edema facial en la región periorbitaria.⁴

La mayoría de las ocasiones, la afección cutánea corresponde a una farmacodermia de tipo exantema morbiliforme, el cual tiene un patrón diseminado con tendencia a la generalización, es confluyente, de distribución cefalocaudal, la mayoría de las veces pruriginoso y que posteriormente inicia una etapa de fina descamación al comenzar a resolverse.^{5,6,18,36} Puede llegar a la eritrodermia en cerca del 50% de los casos.³⁶ Generalmente la afección de mucosas es poco frecuente en los casos típicos de síndrome DRESS, y puede manifestarse como

conjuntivitis, queilitis, exulceraciones en la cavidad oral y mucosa genital.^{34,36} Pero hay que recordar que, aunque el exantema morbiliforme sea la forma más frecuente de afección cutánea en esta entidad, este síndrome puede presentarse con afección cutánea de morfología diversa, ya que pueden aparecer ampollas, pústulas, lesiones en “tiro al blanco” atípicas, púrpura, afección a mucosas, e incluso puede manifestarse como Síndrome de Stevens-Johnson o Necrolisis Epidérmica Tóxica;³⁵ siendo las presentaciones más raras de este síndrome DRESS las asociadas a Síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica.^{5,18,35} Y, cuando la afección cutánea en el síndrome DRESS corresponde a síndrome de Stevens-Johnson o Necrolisis Epidérmica Tóxica, esta condición es definida como Síndrome DRESS con reacción cutánea severa,^{35,37} y corresponde a aproximadamente el 9% de los casos de síndrome de DRESS;³⁵ sin embargo no es una definición aceptada por la totalidad de los autores, y se recomienda la adecuada clasificación de los pacientes con la finalidad de no superponer estos síndromes. Para este efecto, debe tenerse en cuenta que a diferencia del Síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica que se presentan fuera del contexto de un síndrome DRESS, en éste último destacan las linfadenopatías, el edema facial, la afección hepática con valores más altos de transaminasemia, un recuento normal de neutrófilos o neutrofilia (a diferencia del Síndrome de Stevens-Johnson y la Necrolisis Epidérmica Tóxica, que suelen presentar neutropenia), eosinofilia (a diferencia del Síndrome de Stevens-Johnson y la Necrolisis Epidérmica Tóxica, que mantienen valores normales o son discretamente elevados) y linfocitos atípicos.¹⁸

Además, debe hacerse siempre hincapié en que la severidad del compromiso cutáneo no guarda relación con la severidad de la afección de órganos internos.^{7,36}

La alteración hematológica más frecuente es la eosinofilia, y en menor grado también puede presentarse linfocitosis atípica,^{14,38,39} incluso similar a la de la mononucleosis.²⁷ Más del 70% a 80% de los casos se presentan con una marcada eosinofilia.^{3,7,34} Siendo la eosinofilia definida como una cuenta de eosinófilos en sangre periférica $\geq 450-500$ eosinófilos por microlitro,⁴⁰ sin embargo en los estudios relacionados a síndrome DRESS y en los criterios propuestos para su diagnóstico la eosinofilia es considerada como una cifra de eosinofilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$.^{27,41} Y es de particular interés comentar, que cuando se alcanzan cifras de eosinofilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$, puede producirse un efecto tóxico en el endotelio vascular con alteraciones a nivel cardiaco, gastrointestinal, neurológico, pulmonar y renal.²⁷ Otras alteraciones hematológicas que se presentan más raramente en el síndrome DRESS son anemia aplásica, anemia hemolítica, trombocitopenia, trombocitosis, leucocitosis y neutropenia.^{5,18}

La linfadenopatía ocurre en más del 75% de los casos.⁴ La afección de órganos internos habitualmente comienza en la primera a segunda semana después del inicio de la dermatosis (aunque puede aparecer al inicio), y puede ser asintomática.^{5,7,39} Se calcula que esta entidad se asocia a hepatitis en el 50% a 64% de los casos,^{34,42} nefritis tubulointersticial en el 10% de los casos,⁴² y más raramente se asocia a neumonitis intersticial, carditis, colitis y pancreatitis.^{3,14} Otras afecciones orgánicas menos frecuentemente reportadas en el síndrome DRESS son pericarditis y miocarditis,¹⁶ síntomas neurológicos,⁴³ epididimitis,⁵

tiroiditis,^{5,27,34} hipertiroidismo,⁴⁴ hipotiroidismo,^{34,44} así como afección oftálmica,^{5,42} orquitis,³⁴ artritis,³⁴ miositis,³⁴ síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética,^{4,44} sialoadenitis,⁴⁵ meningoencefalitis,^{27,34}, encefalitis³⁹ y parotiditis.³⁴ Prácticamente cualquier órgano puede estar comprometido, y es precisamente el compromiso multiorgánico el que caracteriza y diferencia a esta farmacodermia de otras.⁴⁶ Debe considerarse que el hígado es el órgano interno que se afecta con más frecuencia en este síndrome,^{5,27,38,47} y que la afección hepática puede ir desde un leve aumento de las transaminasas, hepatomegalia y hepatitis tóxica aguda hasta la necrosis hepática masiva fulminante.^{5,27,39,47}

Otra alteración frecuentemente encontrada en el síndrome DRESS es la hipogammaglobulinemia,^{43,48,49} la cual es probablemente debida a la depleción de células B con la que cursan los pacientes con síndrome DRESS al inicio del padecimiento,⁴⁸ sin embargo, debe tenerse en cuenta que no se presenta en todos los pacientes.

Las manifestaciones de este síndrome pueden persistir incluso varias semanas después de haber suspendido el fármaco causal.³ Esta patología presenta una mortalidad del 10%;^{3,14,21,22,50-53} aunque algunos autores la refieren incluso entre el 10% a 20%;^{42,43} y en la mayoría de estos casos la muerte sobreviene por falla hepática fulminante,^{3,5,34,36,39,52} la cual se caracteriza por una necrosis hepática extensa.^{30,39,54} A la afección hepática le sigue la falla renal como causa de mortalidad en este síndrome.⁵

2.3 ETIOPATOGENIA

La patogenia del síndrome DRESS es compleja y aun no se conoce con exactitud.^{4,10,15,18,27,48} Se considera actualmente que es una reacción mediada inmunológicamente,^{26,47} y para explicar su patogenia numerosas hipótesis se han desarrollado, entre las cuales se incluyen un posible mecanismo de hipersensibilidad retardada,¹⁸ la acumulación de metabolitos tóxicos, la producción de anticuerpos e infección viral (principalmente virus humano de herpes tipo 6, VHH-6),^{18,22} así como la liberación de una gran cantidad de citocinas proinflamatorias.⁴³ Y, en ciertas poblaciones, la susceptibilidad a la hipersensibilidad a fármacos también ha sido vinculada a determinados haplotipos HLA, incluyendo HLA-B*1502 y HLA-B*5801.⁴⁴

Dentro de los posibles mecanismos de la patogenia de este síndrome se plantea que se deba a un desequilibrio por el exceso de metabolitos tóxicos originados por alteraciones en las vías de detoxificación farmacológica (principalmente las mediadas por desintoxicación enzimática por el sistema microsomal hepático),^{18,27,34} las cuales son influenciadas tanto por factores constitucionales (determinados genéticamente) como adquiridos (principalmente medioambientales).^{27,34} Es decir, para que todo esto ocurra, se sabe que la exposición al fármaco es necesaria, sin embargo no es suficiente en sí misma, hace falta además que ocurra en un individuo predispuesto, ya que los pacientes muestran una susceptibilidad incrementada a los efectos tóxicos de los metabolitos de los fármacos implicados.⁵ Estos metabolitos tóxicos desencadenan una respuesta inmune celular al actuar como haptenos (teoría del hapteno), o al

ocasionar un daño oxidativo a las células, que se convierten en señales que activan la producción de citocinas (teoría de señalización).²⁷ También se ha reportado que dichos metabolitos tóxicos, pueden generar cambios en proteínas celulares y desencadenar una respuesta autoinmune contra la piel y otros órganos;⁴⁷ ya que pueden actuar como neoantígenos e iniciar una reacción autoinmune sobre los órganos que producen enzimas del citocromo P450, como la piel, hígado, estómago, intestinos y pulmones; y también ocasionan daño oxidativo a las células con la consiguiente activación de la producción de citocinas y apoptosis.³⁴ Pueden también causar disminución de la actividad citotóxica, inducción de hipogammaglobulinemia transitoria, disminución en el número de células B CD19 e incremento de respuesta TH2 de los linfocitos T.¹⁷

En este contexto, se ha documentado en los pacientes que presentan DRESS fenotipo enzimático acetilador lento⁵ y deficiencia de la enzima epóxido hidrolasa (enzima crítica para la detoxificación);¹⁷ siendo estas alteraciones enzimáticas las responsables del desequilibrio metabólico con la consecuente acumulación de metabolitos tóxicos. Siendo el fenotipo acetilador lento el mecanismo metabólico afectado más frecuentemente reportado en los pacientes que presentan este síndrome asociado a ingesta de fármacos del tipo sulfonamida; mientras que el defecto en la enzima epóxido hidrolasa es el más reportado en los pacientes que presentaron esta entidad asociada al uso de anticonvulsivantes. Un hecho de importancia si consideramos que los anticonvulsivantes y las sulfonamidas son los fármacos más frecuentemente asociados a síndrome DRESS.

Como se menciono anteriormente, también se ha implicado a la reactivación de infecciones víricas latentes en la patogenia de este síndrome;^{17,49} particularmente el virus humano de herpes tipo 6, virus de Epstein-Barr y citomegalovirus,^{3,38,39,42} siendo el virus de herpes humano tipo 6 (VHH-6) el más frecuentemente reportado y estudiado al respecto. Se considera que esta infección o reactivación viral pudiera ser favorecida por el estado de inmunosupresión transitoria con el que cursan los pacientes con síndrome DRESS en algún momento de la enfermedad.¹⁷ Sin embargo, el papel del mecanismo patogénico exacto de los virus en la enfermedad es aún desconocido.^{27,42} Se ha sugerido que la reactivación viral podría inducir alteraciones en el metabolismo de fármacos,⁴² rompiendo la tolerancia inmune y amplificando la respuesta del sistema inmune a los medicamentos,¹⁷ resultando en un curso prolongado y recaída de la enfermedad aun incluso después de haber suspendido el fármaco causal.⁴² Cabe mencionar que ante los numerosos reportes que relacionan reactivaciones virales por virus de herpes humano tipo 6, autores japoneses recientemente han propuesto la reactivación del virus de herpes humano tipo 6 como uno de los criterios diagnósticos para esta entidad.⁴³ Hecho que no es aceptado por la mayoría de los autores al no demostrarse en todos los pacientes que cursan con síndrome DRESS la presencia de dicho agente.

2.4 FÁRMACOS ASOCIADOS

El síndrome DRESS es más frecuentemente asociado a anticonvulsivantes,^{18,23,24,30,53} principalmente anticonvulsivantes aromáticos,^{18,23,51,52,55} entre los que se incluyen a la carbamazepina, fenitoína,

fenobarbital, lamotrigina y oxcarbazepina;¹⁸ los cuales presentan de manera frecuente reacción cruzada entre ellos,¹⁷ incluso hasta en más del 80%.⁴ Así como también es frecuente su asociación con sulfonamidas,^{6,18,28,52,53,55} alopurinol,^{6,10,18,31,52,53,55} AINE's,^{34,56} IECA's,^{6,34} minociclina,^{18,34,39,44,51,52,57} algunos otros antibióticos sobre todo derivados penicilínicos, y recientemente se ha asociado frecuentemente este síndrome a anti-retrovirales como nevirapina^{18,52,55,58,59} y abacavir.^{18,52}

Otros fármacos reportados en asociación con síndrome DRESS son: doxiciclina,^{60,61} sulfasalazina,^{29,46,50,53,54} celecoxib,²⁸ etambutol,²⁸ vancomicina,^{54,62} fenilbutazona,⁶³ nitrofurantoína,⁶⁴ efalizumab,⁶⁵ atorvastatina,⁶⁶ hidroxicloroquina,⁶⁷ dapsona,^{35,39} betabloqueadores,^{6,34} zonisamida,^{20,39} antimoniales pentavalentes,⁶⁸ clorambucilo,⁵¹ mitoxantrona,⁶⁹ terbinafina,^{35,45,52} azatioprina,^{35,52} bupropión,⁷⁰ moxifloxacino,¹⁷ bosentan,²¹ sales de oro³⁶ y linezolid.⁷¹

En la tabla 2 se enlistan los fármacos más frecuentemente asociados a síndrome DRESS, así como algunos otros reportados en la literatura con menor frecuencia.

2.5 DIAGNÓSTICO

Al realizar la descripción original de DRESS, Bocquet y colaboradores (1996),^{5,14} propusieron los criterios diagnósticos para este síndrome, los cuales continúan siendo la base del diagnóstico del mismo.

Cabe mencionar que algunos autores al paso de los años, han considerado agregar la fiebre como un criterio diagnóstico más,^{34,36} sin embargo esta posición no es aceptada por todos los autores.

Tabla 2. Fármacos asociados a síndrome DRESS

Fármacos frecuentemente asociados	Otros fármacos reportados	
<ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepina • Fenitoína (Difenilhidantoína) • Lamotrigina • Sulfonamidas • Alopurinol • Fenobarbital • Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA's) • Antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) • Minociclina • Antirretrovirales (nevirapina y abacavir) 	<ul style="list-style-type: none"> • Doxiciclina • Dapsona • Sulfasalazina • Fenilbutazona • Vancomicina • Celecoxib • Etambutol • Nitrofurantoína • Efalizumab • Atorvastatina • Hidroxicloroquina • Betabloqueadores 	<ul style="list-style-type: none"> • Zonisamida • Antimoniales pentavalentes • Clorambucilo • Mitoxantrona • Terbinafina • Azatioprina • Bupropión • Moxifloxacino • Bosentan • Sales de oro • Linezolid

Para realizar el diagnóstico de síndrome DRESS es necesaria la presencia de tres criterios. En la tabla 3 se encuentran los criterios diagnósticos para este síndrome.

Tabla 3. Criterios diagnósticos para síndrome DRESS

<ol style="list-style-type: none"> 1) Erupción cutánea secundaria a fármacos 2) Anormalidades hematológicas: <ol style="list-style-type: none"> i) eosinofilia $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ii) presencia de linfocitosis atípica 3) Compromiso sistémico: <ol style="list-style-type: none"> i) adenopatías ($\geq 2cm$) ii) hepatitis (transaminasas ≥ 2 veces el valor normal) iii) nefritis intersticial iv) neumonitis intersticial v) carditis vi) otros órganos afectados

El diagnóstico es fundamentalmente clínico al reconocer las manifestaciones clínicas que presenta el paciente, el antecedente de la ingesta de medicamentos y la documentación de la afección orgánica en estudios de laboratorio y gabinete. Las pruebas complementarias obligatorias ante la sospecha de un síndrome DRESS son biometría hemática completa, pruebas funcionales hepáticas y renales, examen general de orina, radiografía de tórax y estudios específicos serológicos y de gabinete que pudieran apoyar la afección de órganos internos de acuerdo al contexto de cada paciente.^{4,27} En el caso de las pruebas de función tiroidea, estas deben repetirse a los tres meses posteriores de presentada la afección para descartar compromiso a este nivel de acuerdo a las manifestaciones que presente el paciente.⁴

Existen reportes de que la proteína catiónica eosinofílica sérica se encuentra elevada en estos pacientes, e incluso se ha utilizado como un método para monitorizar el curso de la enfermedad.³³

El estudio histopatológico de piel es inespecífico.^{22,34} La biopsia de los ganglios linfáticos puede mostrar dos patrones histológicos definidos; el de una hiperplasia linfoide benigna, o el aspecto de un pseudolinfoma con presencia de células atípicas, plasmocitos, histiocitos y eosinófilos, con áreas de necrosis, edema y mitosis pero sin células de Reed-Sternberg o invasión capsular.^{5,27}

Las pruebas epicutáneas son positivas en el 80% de los casos,²² lo que las convierte en un auxiliar diagnóstico de importancia para identificar al fármaco causal. Se recomienda realizar dichas pruebas entre dos a seis meses después del cuadro agudo en los pacientes que cursaron con síndrome DRESS.¹² También

se han utilizado pruebas *in vitro* como la transformación de linfocitos en la evaluación de estos pacientes para identificar el fármaco causal.³⁵

2.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El síndrome DRESS puede confundirse con otras enfermedades sistémicas o infecciosas.¹⁷ Los diagnósticos diferenciales más comunes incluyen: otras farmacodermias, exantemas infecciosos, dermatosis exfoliativas, pustulosis exantemática aguda generalizada, síndrome de Sézary;⁶ síndrome hipereosinofílico, mononucleosis infecciosa, enfermedad del suero y pseudolinfomas,³⁹ así como infecciones virales, sepsis, síndrome hemofagocítico y enfermedad de Still.²⁶

2.7 TRATAMIENTO

El reconocimiento del fármaco causal y su suspensión inmediata constituyen la base del tratamiento; único hecho considerado como consenso general entre la literatura que se refiere al manejo del Síndrome DRESS,^{27,32} ya que numerosos tratamientos han sido referidos en la literatura internacional, todos ellos con resultados variables, sin existir actualmente guías de tratamiento propuestas como un consenso internacional.^{8,32,59}

Debe considerarse que el síndrome DRESS constituye una causa mayor de hospitalización,⁴⁷ ya que la monitorización debe ser estrecha. El control de los síntomas generales y las condiciones generales de la piel debe ser instituido, así como el tratamiento de los demás órganos afectados. El soporte vital básico y

avanzado; así como el manejo de complicaciones deben ser instituidos de manera oportuna.²⁷

La terapéutica con esteroides e inmunoglobulina intravenosa, frecuentemente se ha propuesto como tratamiento,²⁵ siendo los fármacos con mejor eficacia reportada en el tratamiento del síndrome DRESS. De los dos fármacos, son los esteroides sistémicos los considerados como tratamiento de primera línea por la mayoría de los autores, y son los fármacos con mayor número de experiencias clínicas favorables y estudios clínicos reportados en la literatura, así como con los que se tiene mayor experiencia en el manejo de este tipo de pacientes. Sin embargo, para algunos, el uso de corticoesteroides sistémicos permanece aun controvertido.³²

Los corticoesteroides sistémicos son prescritos a menudo, obteniéndose una dramática mejoría;¹⁴ recomendándose el uso de prednisona 0.5-2mg/kg/día,^{5,36} iniciando el descenso del medicamento luego de aproximadamente 4 semanas, recordando que se ha descrito la posibilidad de reaparición del síndrome durante el descenso o suspensión de los corticoides.³⁴ En casos graves, asociados a Necrosis Epidérmica Tóxica, se utilizan pulsos de metilprednisolona en dosis de 1g/día por tres días, los que ayudan a detener la progresión de los síntomas. Aunque, en algunas ocasiones los pacientes pueden continuar deteriorándose o presentar recidivas por períodos prolongados, a pesar de la medicación.⁵

Existen reportes de casos de difícil tratamiento, con resistencia a la corticoterapia, donde otros agentes como la inmunoglobulina intravenosa, ciclosporina y ciclofosfamida han sido usados con éxito.^{27,42} Cuando se decide utilizar inmunoglobulina intravenosa, ésta se administra a dosis de 1gr/kg/día por dos a

tres días.³⁴ Otras opciones de tratamiento farmacológico mencionadas en la literatura son talidomida e interferón alfa.^{27,34,36} Por otra parte, el beneficio de terapias encaminadas a acelerar la eliminación del agente causal debe aún ser evaluado en estudios futuros,³² tal es el caso de la N-acetilcisteína.

Los antihistamínicos y esteroides tópicos pueden ser utilizados,⁴ según sea el caso.

La recuperación inicia al suspender el fármaco causal, sin embargo los síntomas pueden persistir semanas y las alteraciones bioquímicas pueden persistir meses hasta su completa resolución.^{5,9,27} La mayoría de los pacientes se recupera sin secuelas.⁴⁷ Así, con el pronto reconocimiento y manejo apropiado de esta condición, incluyendo la inmediata y permanente suspensión del fármaco causal, el pronóstico es bueno.⁷² Aunque, es importante recalcar que el pronóstico va en relación a la severidad de la afección orgánica.²¹ En los casos con afección multiorgánica el pronóstico es menos favorable y la mortalidad elevada.²⁷ Cuentas elevadas de eosinófilos y múltiples enfermedades subyacentes son también consideradas factores de mal pronóstico en los pacientes con síndrome DRESS.⁷³ Por otro lado, las recaídas pueden ocurrir,^{4,14} la mayoría de las veces entre las semanas tres y cuatro de iniciada la afección, y se presentan con una sintomatología mucho más leve respecto a la afección inicial.⁴ Es importante recalcar, que la re-exposición al fármaco es extremadamente peligrosa, ya que es seguida de una rápida y severa reaparición de los síntomas, motivo por el cual se debe evitar nuevamente el uso del fármaco causal y sustancias químicamente relacionadas.^{4,5,27}

Es de suma importancia el saber reconocer esta entidad, ya que es una de las farmacodermias mas graves y que puede ser potencialmente mortal, además de que de su rápida sospecha y reconocimiento depende la rapidez con la que se suspenderá el fármaco causal y se iniciará el manejo oportuno.

Sin embargo, debe considerarse que a pesar de ser las farmacodermias la manifestación de efecto adverso a fármacos más frecuentemente reportada en la literatura internacional, es importante mencionar que no existen actualmente guías internacionalmente aceptadas como un consenso entre especialistas sobre la caracterización adecuada de algunas de las farmacodermias, así como esquemas de tratamiento definidos, en particular para el síndrome DRESS y otras farmacodermias graves; así como tampoco se cuenta con bases epidemiológicas adecuadas sobre las farmacodermias en general si tomamos en cuenta que la mayoría son subdiagnosticadas o subreportadas en los sistemas de salud de la gran mayoría de los países. Por lo que resulta de particular interés y necesario realizar estudios a fondo sobre esta entidad, principalmente en cuanto a su epidemiología, manifestaciones clínicas, y propuestas de tratamiento de acuerdo a la eficacia y seguridad de los mismos.

Motivo por el cual se propone el interés de realizar este estudio en el cual se hace hincapié a las formas de farmacodermia graves que ameritaron hospitalización, caracterizando en ellas la frecuencia de presentación, índices de mortalidad, fármacos causales más frecuentemente asociados, tratamiento aportado al paciente y respuesta terapéutica, así como las complicaciones presentadas en cada caso; para con ello ampliar el conocimiento al respecto en nuestro medio.

PARTE II. MATERIAL Y MÉTODO

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las farmacodermias representan el evento adverso a fármacos más común. Constituyen un motivo de interconsulta frecuente. Pueden presentarse de múltiples maneras, desde cuadros clínicos leves, autolimitados y de rápida resolución; hasta afecciones severas con daño multiorgánico y mortalidad significativa. La sospecha y el rápido reconocimiento de estas entidades es crucial para el manejo oportuno y adecuado del paciente; por lo que la caracterización y adecuada clasificación de cada una de ellas es fundamental. Sin embargo, el síndrome DRESS se encuentra poco caracterizado en nuestro medio en cuanto a su epidemiología, y debe considerarse que actualmente no existe un consenso internacional sobre el tratamiento del mismo.

2. JUSTIFICACIÓN

En algunas ocasiones las farmacodermias son susceptibles a ser subdiagnosticadas. Motivo por el cual resulta de particular interés que el médico y más aun el dermatólogo se encuentre familiarizado con los hallazgos característicos de los diferentes tipos de farmacodermias, cuales son los medicamentos más frecuentemente asociados, cuales son las potenciales complicaciones más frecuentes, así como el tratamiento que debe indicarse en cada situación; mas aun si se trata de una farmacodermia severa con potencial mortalidad como lo es el caso del Síndrome DRESS. Siendo además importante para el especialista dermatólogo el conocer dichas características de las

farmacodermias en el entorno en que se desenvuelve, estableciendo parámetros estadísticos, clínicos y terapéuticos al respecto.

3. OBJETIVO GENERAL

Determinar las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas del síndrome DRESS en comparación con otras farmacodermias en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México.

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer los fármacos más frecuentemente asociados a síndrome DRESS y otras farmacodermias diferentes del síndrome DRESS en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México del año 2007 al 2010.
- Comparar los fármacos causales entre el síndrome DRESS y otras farmacodermias en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México del año 2007 al 2010.
- Caracterizar el cuadro clínico de las principales farmacodermias que se presentaron en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México del año 2007 al 2010.
- Conocer los órganos internos más frecuentemente afectados en el síndrome DRESS que se presentaron en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México del año 2007 al 2010.

- Conocer la mortalidad de las farmacodermias en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México del año 2007 al 2010.
- Conocer las complicaciones más frecuentes que se presentaron en el síndrome de DRESS y otras farmacodermias diferentes del síndrome DRESS en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México del año 2007 al 2010.
- Comparar los esquemas terapéuticos utilizados en síndrome DRESS y otras farmacodermias diferentes del síndrome DRESS en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México del año 2007 al 2010.

5. METODOLOGÍA

a) Tipo y diseño de estudio

Estudio retrolectivo y descriptivo.

b) Población y tamaño de la muestra

La muestra se seleccionó de expedientes de pacientes registrados en la consulta externa y hospitalización del Servicio de Dermatología del Hospital General de México del año 2007 al 2010.

c) Cálculo de muestra

El tamaño de muestra se calculó en base a la siguiente fórmula:

- Fórmula de estimación de proporción

En este caso, se realiza la estimación con una precisión de 4% ($i = 0.04$) y una confianza de 95% ($1 - \alpha = 0.95$; $\alpha = 0.05$; con $Z_{\alpha} = 1.96$)

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 P(1-P)}{i^2}$$

$Z_{\alpha} = 1.96$ (ETipo1=5%)

$P =$ valor de la proporción que se supone existe en la población = 2% = 0.02

$i =$ Precisión del parámetro (amplitud) = ± 2 puntos = 4 puntos = 4% = 0.04.

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.02 (1 - 0.02))}{(0.04)^2} = \frac{(3.8416) (0.02 (0.98))}{0.0016} = \frac{(3.8416) (0.0196)}{0.0016} = \frac{0.0752}{0.0016} = 47$$

$n = 47$ expedientes de pacientes hospitalizados por farmacodermia

d) Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes ingresados al servicio de dermatología del Hospital General de México con el diagnóstico de ingreso de farmacodermia entre los años 2007 a 2010.
- Expedientes de pacientes hospitalizados en el servicio de dermatología del Hospital General de México en los que se documentó una farmacodermia como motivo de hospitalización entre los años 2007 a 2010.

e) Criterios de no inclusión

- Expedientes incompletos
- Expedientes de pacientes ingresados al servicio de dermatología del Hospital General de México con el diagnóstico de farmacodermia entre los años 2007 a 2010, pero que durante su internamiento se excluyó esta causa como motivo real de ingreso.

f) Variables evaluadas

- Porcentaje de frecuencia de síndrome de DRESS respecto a otras farmacodermias en pacientes hospitalizados en el servicio de dermatología del Hospital General de México. Variable cuantitativa.
- Fármacos más frecuentemente asociados a síndrome DRESS en pacientes hospitalizados en el servicio de dermatología del Hospital General de México. Variable nominal.
- Fármacos más frecuentemente asociados a otras farmacodermias diferentes al síndrome DRESS en pacientes hospitalizados en el servicio de dermatología del Hospital General de México. Variable nominal.
- Órganos internos más afectados en el síndrome DRESS en los pacientes hospitalizados en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México. Variable nominal.
- Características del cuadro clínico del síndrome DRESS en pacientes hospitalizados en el servicio de dermatología del Hospital General de México. Variable nominal.
- Características del cuadro clínico en otras farmacodermias diferentes al síndrome DRESS en pacientes hospitalizados en el servicio de dermatología del Hospital General de México. Variable nominal.
- Complicaciones más frecuentemente asociadas a síndrome DRESS en pacientes hospitalizados en el servicio de dermatología del Hospital General de México. Variable nominal.

- Complicaciones más frecuentemente asociadas a otras farmacodermias diferentes al síndrome DRESS en pacientes hospitalizados en el servicio de dermatología del Hospital General de México. Variable nominal.
- Porcentaje de mortalidad de las farmacodermias en pacientes hospitalizados en el servicio de dermatología del Hospital General de México. Variable cuantitativa.
- Respuesta terapéutica en el síndrome DRESS en pacientes hospitalizados en el servicio de dermatología del Hospital General de México. Variable nominal.
- Respuesta terapéutica en otras farmacodermias diferentes al síndrome DRESS en pacientes hospitalizados en el servicio de dermatología del Hospital General de México. Variable nominal.

g) Procedimiento

- Se realizó la búsqueda en el archivo del Servicio de Dermatología del Hospital General de México de los expedientes que cumplieran con los criterios de inclusión para su estudio.
- Una vez seleccionados los expedientes se procedió al llenado de las hojas de recolección de datos con los hallazgos encontrados en dichos expedientes.
- Mediante el contenido de las hojas de recolección de datos se procedió al análisis de los mismos.
- La presentación de los resultados se realizó mediante un análisis descriptivo presentado mediante tablas, gráficos y medidas de tendencia central y de dispersión.

6. ANÁLISIS DE RESULTADOS

El análisis de los resultados se realizó de la siguiente manera:

- El análisis descriptivo de los resultados se representó mediante tablas y gráficos, y utilizando medidas de tendencia central y de dispersión.

7. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

- El presente estudio cumple con los acuerdos de la declaración de Helsinki en materia de investigación en humanos.
- El presente es un estudio con riesgo menor al mínimo, es decir, no plantea en su estructura intervención alguna que ponga en riesgo al paciente.

8. RESULTADOS

Se incluyó un total de 27 expedientes en el estudio, los cuales cumplían con los criterios de selección. En la tabla 4 se resumen las características demográficas principales, el diagnóstico y fármaco sospechoso involucrado en la farmacodermia de los casos revisados.

De los datos encontrados se observó que los pacientes se encontraban comprendidos entre edades de los 17 a los 99 años, con una media de edad de 41.29 años, sin embargo, el grupo etario en el que se presentó el mayor número de casos está comprendido entre los 21 a 30 años. En cuanto a género se observó una discreta predilección por el sexo femenino (59.25%) respecto al sexo masculino (40.75%), con una relación mujer:hombre 1.45:1. (Ver tablas 5, 6 y 7; y gráficos 1 y 2).

Tabla 4. Concentrado de datos generales de los pacientes incluidos

# pac	Sexo/Edad (años)	Diagnóstico	Fármaco(s) causal(es)
1	M/53	SSJ	DFH
2	M/25	SSJ	TMP/SMX
3	F/18	SSJ	Carbamazepina
4	F/52	Exantema morbiliforme	Clindamicina
5	M/41	Eritrodermia	ASA
6	F/52	Eritrodermia	AINE
7	F/72	Exantema morbiliforme	Cinarizina
8	M/21	DRESS	TMP/SMX y amoxicilina/clavulanato
9	F/28	DRESS	DFH
10	F/72	EPF ampoloso diseminado	TMP/SMX
11	F/78	Eritema polimorfo	Carboxilasa
12	F/29	Sx transición SSJ/NET	Ampicilina
13	F/58	DRESS	TMP/SMX, ciprofloxacino, cloranfenicol, metamizol
14	F/28	Eritrodermia	Carbamazepina
15	F/77	Eritema polimorfo	Ampicilina, clindamicina, ciprofloxacino
16	M/41	SSJ	TMP/SMX
17	M/18	DRESS	DDS y limeciclina
18	F/30	SSJ	DFH
19	F/32	SSJ	Lamotrigina
20	M/17	DRESS	TMP/SMX, penicilina benzatínica, cefalosporina
21	M/21	SSJ	Lamotrigina
22	F/43	DRESS	DFH
23	M/34	SSJ	TMP/SMX
24	F/35	DRESS	ASA
25	M/18	SSJ	ASA
26	F/99	SSJ	Captopril
27	M/23	NET	Diclofenaco

Tabla 5. Distribución por grupos etarios y género

Grupo etario (edad en años)	n=27 (100%)	Género (n)	
		F	M
10-20	4 (14.81)	1	3
21-30	8 (29.62)	4	4
31-40	3 (11.11)	2	1
41-50	3 (11.11)	1	2
51-60	4 (14.81)	3	1
61-70	0 (0)	0	0
71-80	4 (14.81)	4	0
81-90	0 (0)	0	0
91-100	1 (3.70)	1	0
Media	41.29	50.18	28.36

Tabla 6. Distribución por género

Género	
F n (%)	M n (%)
16 (59.25)	11 (40.75)

Gráfico 1. Distribución por género

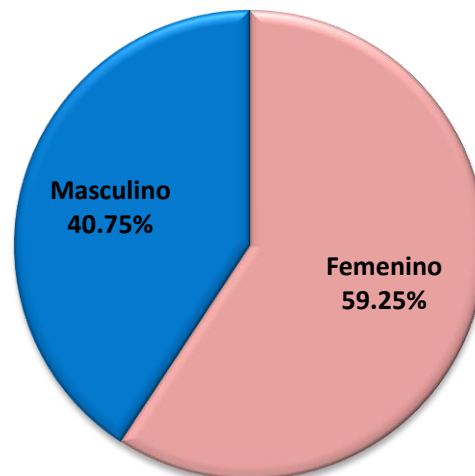
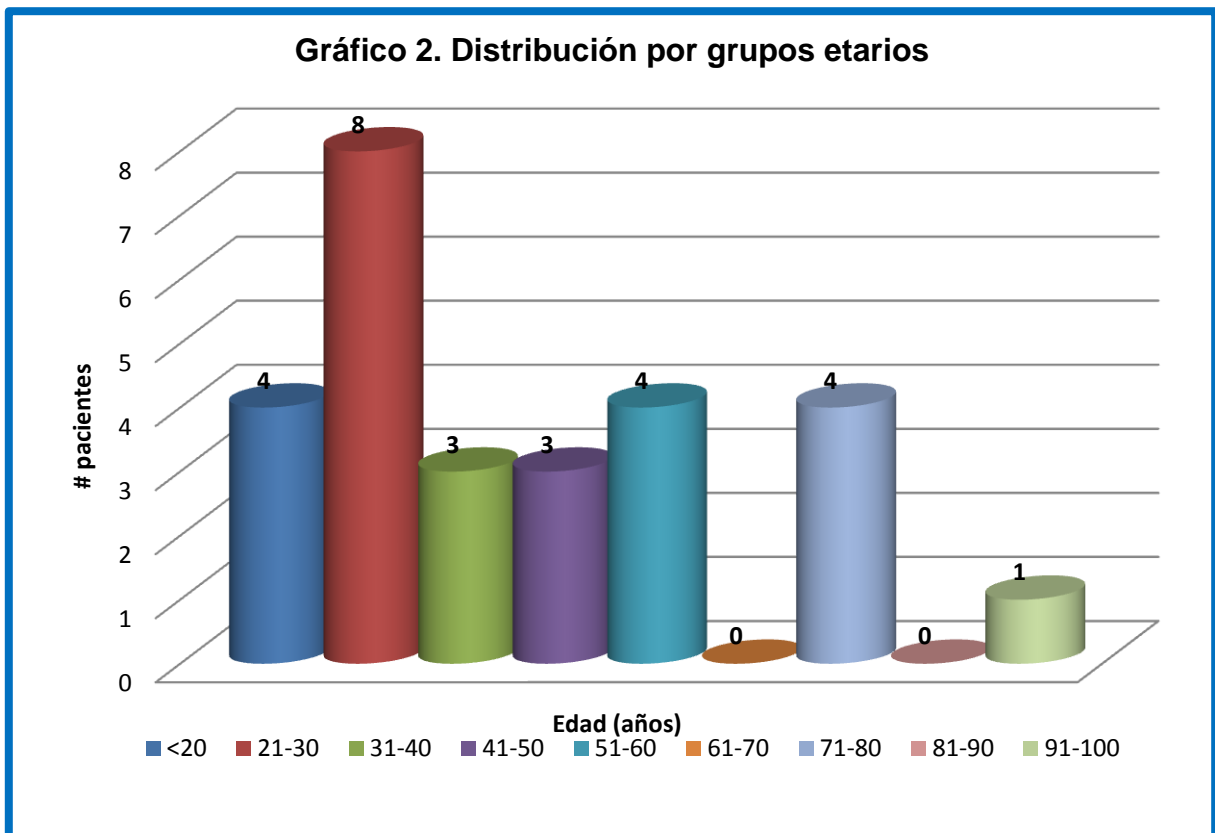


Tabla 7. Distribución por grupos etarios

Grupo etario (edad en años)	n=27 (100%)
10-20	4 (14.81)
21-30	8 (29.62)
31-40	3 (11.11)
41-50	3 (11.11)
51-60	4 (14.81)
61-70	0 (0)
71-80	4 (14.81)
81-90	0 (0)
91-100	1 (3.70)

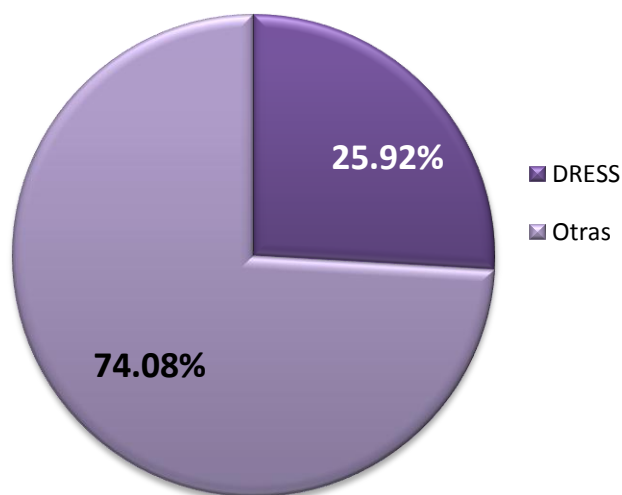


El síndrome DRESS correspondió al 25.92% de las farmacodermias estudiadas, mientras que el total de las otras farmacodermias encontradas correspondieron al 74.08% de los casos. (Ver tabla 8 y gráfico 3).

Tabla 8. Distribución por tipo de farmacodermia

Farmacodermia	Casos n=27 (100%)
DRESS	7 (25.92)
Otras	20 (74.08)

Gráfico 3. Tipo de farmacodermia

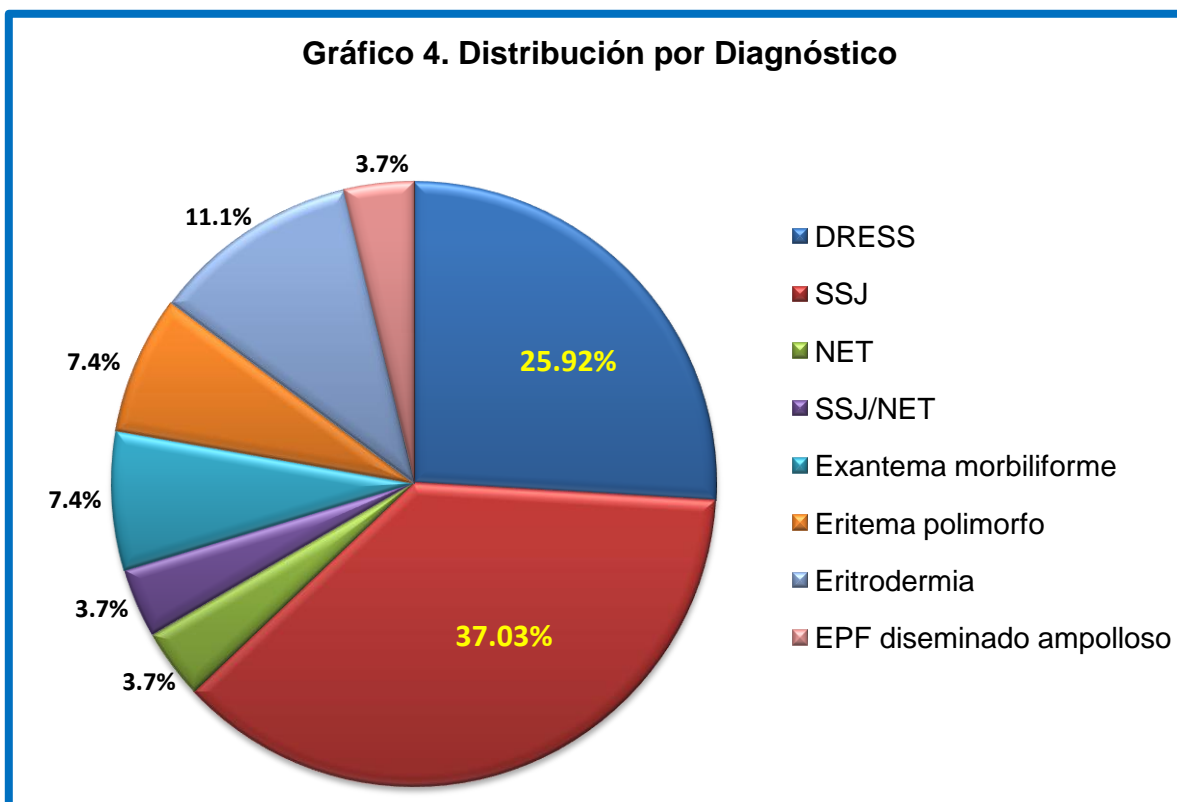


De acuerdo a la distribución por diagnóstico observada, el síndrome de Stevens-Johnson fue la farmacodermia más frecuente encontrada en los casos estudiados, ocupando el 37.03% de los casos. El síndrome DRESS se encontró en segundo lugar de frecuencia, ocupando el 25.92% de los casos estudiados, seguido de otras farmacodermias como eritrodermia (11.1%), exantema morbiliforme, (7.4%), eritema polimorfo (7.4%), síndrome de sobreposición Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica (3.7%), necrolisis epidérmica tóxica (3.7%) y eritema pigmentado fijo diseminado ampollosa (3.7%). (Ver tabla 9 y gráfico 4).

Tabla 9. Distribución por diagnóstico

Farmacodermia	# Casos n=27 (100%)
DRESS	7 (25.92)
Otras	20 (74.08)
• SSJ	10 (37.03)
• NET	1 (3.70)
• SJJ/NET	1 (3.70)
• Exantema morbiliforme	2 (7.40)
• Eritema polimorfo	2 (7.40)
• Eritrodermia	3 (11.1)
• Eritema pigmentado fijo diseminado ampoloso	1 (3.70)

Gráfico 4. Distribución por Diagnóstico



En cuanto al fármaco causal, se encontró que el grupo de los antibióticos fue el más frecuentemente asociado a farmacodermias, y de este las sulfas ocuparon el primer lugar. El segundo grupo en frecuencia fue el grupo de anticonvulsivantes, en este caso todos ellos anticonvulsivantes aromáticos (difenilhidantoína, carbamazepina y lamotrigina). El tercer grupo en frecuencia lo ocuparon los AINE´s. Hecho que se presentó de forma indistinta entre el síndrome DRESS y las otras farmacodermias. (Ver tablas 10, 11 y 12, y gráficos 5 y 6).

Tabla 10. Relación entre número de casos y fármaco asociado

Fármacos		# casos
Antibióticos	TMP/SMX	7
	Penicilina	1
	Amoxicilina/clavulanato	1
	Ampicilina	2
	Cefalosporinas	1
	Ciprofloxacino	2
	Clindamicina	2
	Cloranfenicol	1
	Limeciclina	1
Anticonvulsivantes	DFH	4
	Carbamazepina	2
	Lamotrigina	2
AINE´s	ASA	4
	Metamizol	1
	Diclofenaco	1
Otros	DDS	1
	Captopril	1
	Carboxilasa	1
	Cinarizina	1

Tabla 11. Distribución por grupo de fármaco causal

Grupo de fármacos	n=27 (100%)
Antibióticos	11 (40.74)
Anticonvulsivantes	8 (29.62)
AINE´s	5 (18.51)
Otros	3 (11.11)

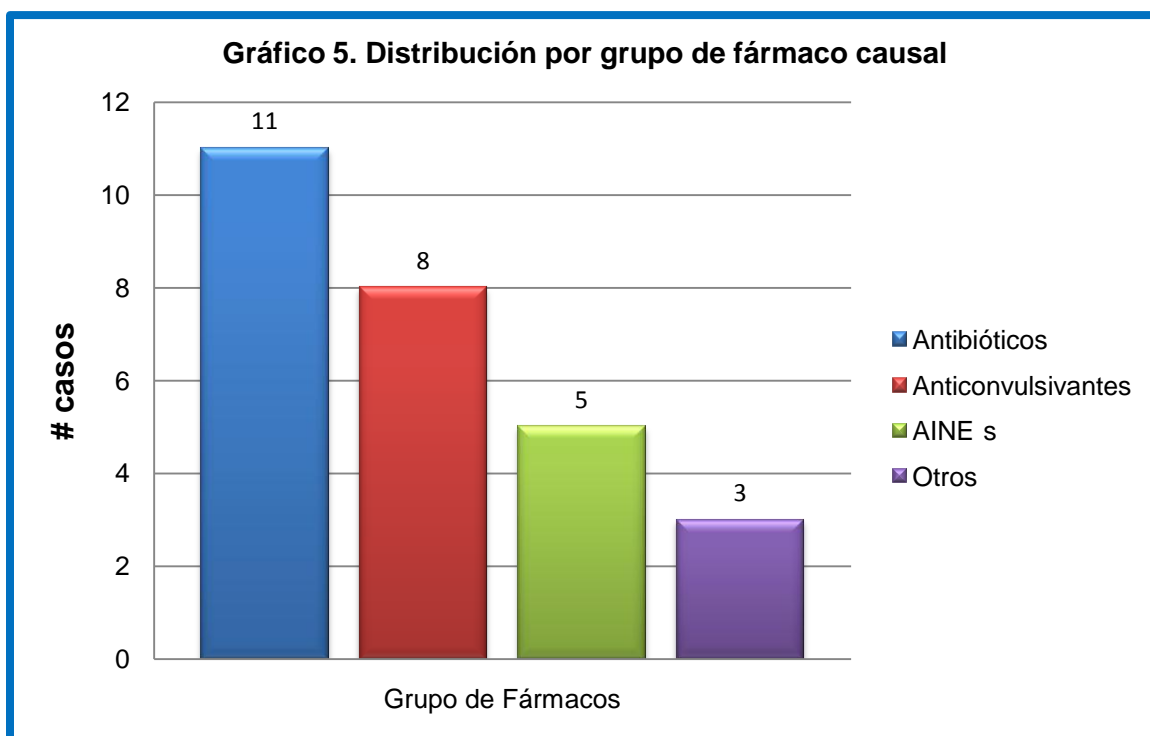
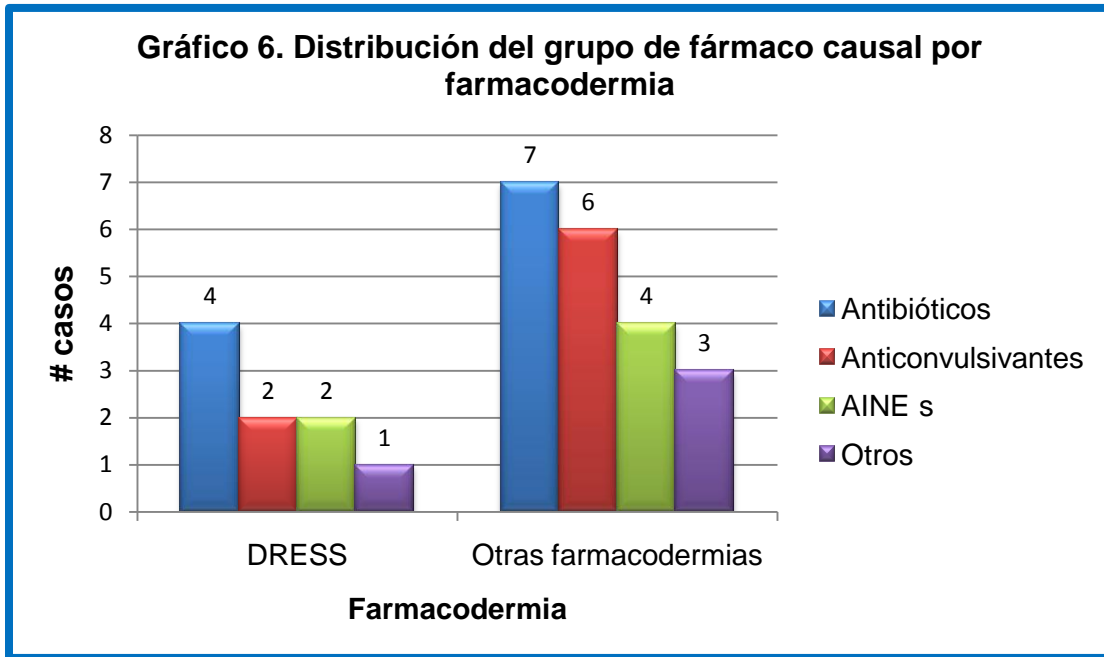


Tabla 12. Distribución del grupo de fármaco causal por farmacodermia

DRESS		Otras	
Grupo de fármacos	#	Grupo de fármacos	#
Antibióticos	4	Antibióticos	7
Anticonvulsivantes	2	Anticonvulsivantes	6
AINE´s	2	AINE´s	4
Otros	1	Otros	3



En el 81.5% de los casos (n=22), el paciente había sido expuesto solo a un fármaco que dio origen a la farmacodermia, sin embargo, en el 18.5% de los casos (n=5), los pacientes estuvieron expuestos a dos o más fármacos, ya sea del mismo o diferente grupo. Encontrándose que cuatro de estos cinco casos multifármaco presentaron síndrome DRESS en comparación con solo un paciente con diagnóstico de eritema polimorfo. (Ver tablas 13 y 14, y gráfico 7).

Tabla 13. Número de grupos de fármacos relacionados a la farmacodermia

# grupos de fármacos	n=27 (100%)
1	22 (81.5)
2 o más	5 (18.5)

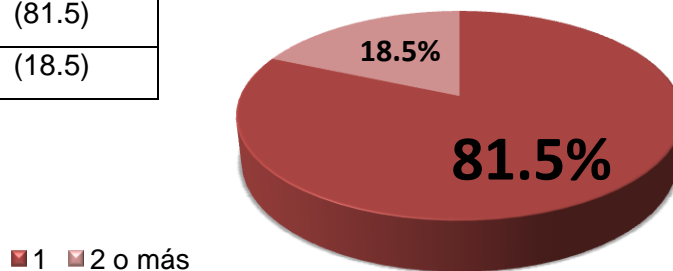


Gráfico 7. Número de grupos de fármacos involucrados

Tabla 14. Casos con esquemas multifármaco

# pac	Diagnóstico	Fármacos involucrados
8	DRESS	TMP/SMX y amoxicilina/clavulanato
13	DRESS	TMP/SMX, ciprofloxacino, cloranfenicol, metamizol
15	Eritema polimorfo	Ampicilina, clindamicina, ciprofloxacino
17	DRESS	DDS y limeciclina
20	DRESS	TMP/SMX, penicilina, cefalosporina

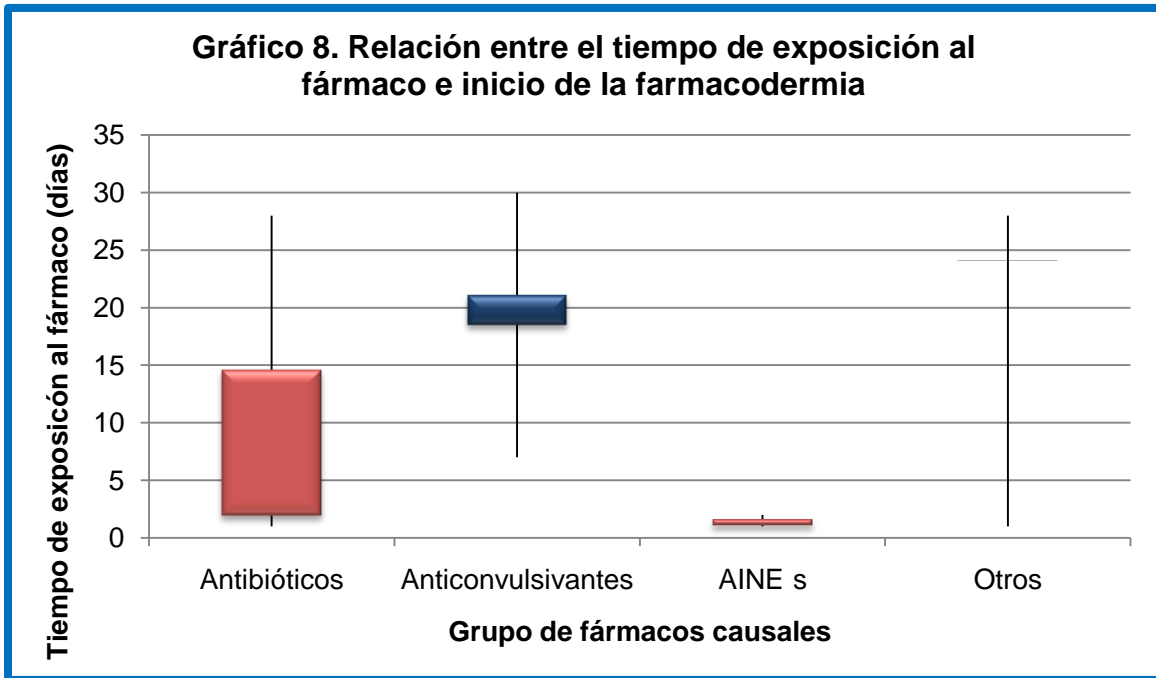
El tiempo de exposición al fármaco y el inicio de la farmacodermia fue variable, encontrándose en nuestros pacientes desde horas hasta 30 días, observándose que los tiempos de exposición fueron más prolongados para los anticonvulsivantes y más cortos para los AINE's. (Ver tablas 15 y 16, y gráfico 8).

Tabla 15. Relación entre el tiempo de exposición al fármaco de acuerdo al grupo farmacológico e inicio de la farmacodermia

Fármacos	Tiempo de exposición mínimo (días)	Tiempo de exposición máximo (días)	Tiempo de exposición promedio (días)	Moda (días)
Antibióticos	1	28	14.5	2
Anticonvulsivantes	7	30	18.5	21
AINE's	1	2	1.5	1
Otros	1	28	14.5	----

Tabla 16. Desglose de la relación entre el tiempo de exposición al fármaco e inicio de la farmacodermia, fármacos causales y diagnóstico

# pac	Diagnóstico	Fármaco(s) causal(es)	Tiempo de exposición (días)
1	SSJ	DFH	25
2	SSJ	TMP/SMX	14
3	SSJ	Carbamazepina	7
4	Exantema morbiliforme	Clindamicina	2
5	Eritrodermia	ASA	1
6	Eritrodermia	AINE	2
7	Exantema morbiliforme	Cinarizina	13
8	DRESS	TMP/SMX y amoxicilina/clavulanato	13
9	DRESS	DFH	21
10	EPF ampoloso diseminado	TMP/SMX	1
11	Eritema polimorfo	Carboxilasa	1
12	Sx transición SSJ/NET	Ampicilina	2
13	DRESS	TMP,SMX, ciprofloxacino, cloranfenicol, metamizol	3
14	Eritrodermia	Carbamazepina	28
15	Eritema polimorfo	Ampicilina, clindamicina, ciprofloxacino	6
16	SSJ	TMP/SMX	2
17	DRESS	DDS y limeciclina	28
18	SSJ	DFH	30
19	SSJ	Lamotrigina	16
20	DRESS	TMP/SMX, penicilina benzatínica, cefalosporina	10
21	SSJ	Lamotrigina	21
22	DRESS	DFH	21
23	SSJ	TMP/SMX	2
24	DRESS	ASA	1
25	SSJ	ASA	1
26	SSJ	Captopril	21
27	NET	Diclofenaco	1



En cuanto a la presentación clínica de las farmacodermias estudiadas se observó que de los siete pacientes diagnosticados con síndrome DRESS, la presentación de la farmacodermia varió considerablemente, predominando el exantema morbiliforme, ya que se presentó en 4 casos (57.14%); seguido por la presentación clínica de la farmacodermia como síndrome de Stevens-Johnson en dos casos (28.57%), y eritrodermia en un caso (14.28%). La totalidad de los pacientes con síndrome DRESS cursó con transaminasemia igual o mayor a dos veces el valor normal al momento del diagnóstico. De los siete pacientes, cinco cursaron con eosinofilia (71.42%), y dos con linfocitosis (28.57%); además de encontrarse como alteraciones hematológicas agregadas anemia en un paciente, trombocitosis en dos pacientes y trombocitopenia en un paciente.

El característico edema facial descrito en la literatura se presentó en todos los pacientes. También, todos los pacientes diagnosticados con síndrome de DRESS

presentaron fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ al inicio del padecimiento. La totalidad de los pacientes presentaron afección hepática, tres de los siete pacientes presentaron además adenomegalias $\geq 2\text{cm}$, y un paciente presentó además pancreatitis, esplenomegalia y derrame pleural. En la tabla 17 se resumen los hallazgos clínicos y laboratoriales encontrados en los casos estudiados con diagnóstico de síndrome DRESS.

De los pacientes con síndrome DRESS, se corroboró que la afección a órgano interno más común fue la afección hepática, la cual se presentó en la totalidad de los pacientes. La afección hepática fue monitorizada con estudios bioquímicos en suero mediante la medición en diversas ocasiones de TGO, TGP y GGT durante la hospitalización del paciente. Se observó que aunado a la resolución de la dermatosis se presentaba una disminución paulatina de los niveles de enzimas hepáticas en todos los pacientes afectados. El gráfico 9 muestra el comportamiento promedio de las enzimas hepáticas durante la hospitalización.

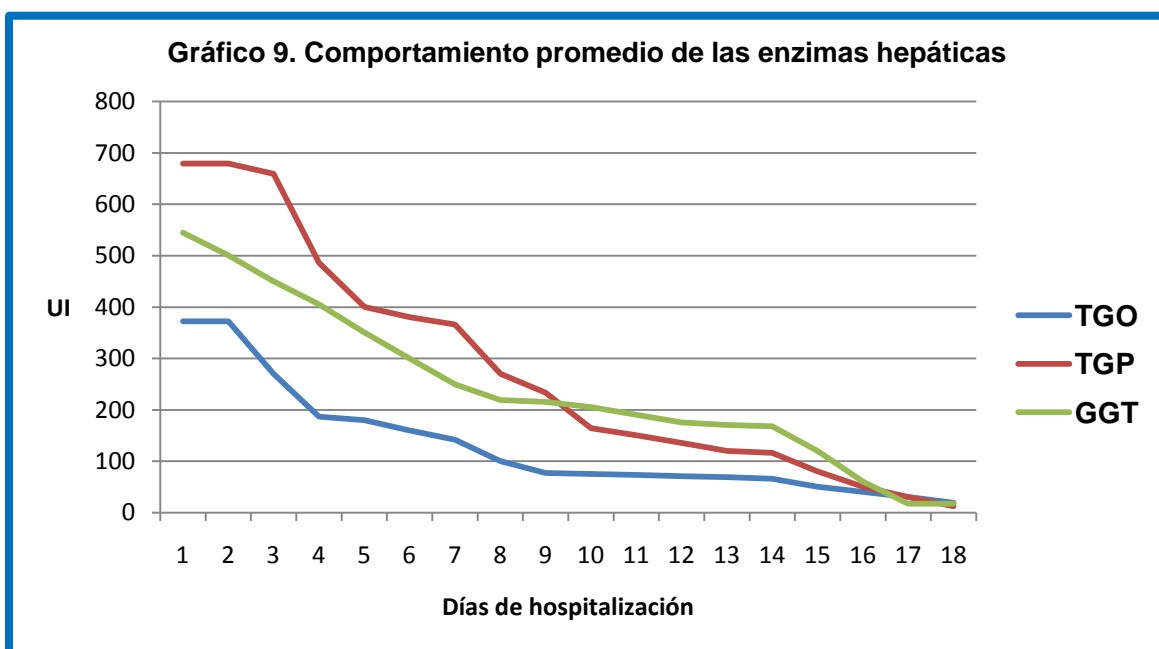


Tabla 17. Hallazgos clínicos y laboratoriales encontrados en los pacientes con síndrome DRESS

# pac	Manifestación cutánea	Alteraciones hematológicas		Transaminasas			DHL	Edema facial	Fiebre ≥38°C	Otras alteraciones encontradas	Síntomas
		Eosinofilia (≥1.5x10 ⁹ /L)	Linfocitosis y Otras	GGT	TGO	TGP					
8	Eritrodermia	5.57	---	280	574	756	1216	Sí	Sí	Hepatopatía Hepatoesplenomegalia Pancreatitis Balthazar C Derrame pleural derecho Exulceraciones orales	Prurito
9	SSJ	5.1	Trombocitosis 528,000	301	30	52	482	Sí	Sí	Hepatopatía Adenomegalias Exulceraciones orales Hiperemia conjuntival	Prurito
13	Exantema morbiliforme	8.9	---	176	76	158	322	Sí	Sí	Hepatopatía Exulceraciones orales Hiperemia conjuntival	Prurito Sensación urente Malestar general
17	Exantema morbiliforme	---	Linfocitosis 6.7 Anemia normocítica normocrómica	128	229	229	448	Sí	Sí	Hepatopatía Hepatomegalia (USG) Afección de mucosa oral	Prurito Astenia/adinamia Malestar general
20	SSJ	3.45	Trombocitopenia 91,000	343	508	156	594	Sí	Sí	Hepatopatía Adenomegalias Exulceraciones orales Eritema y edema genital Hiperemia conjuntival	Prurito Sensación urente Malestar general
22	Exantema morbiliforme	2.04	---	528	215	486	652	Sí	Sí	Hepatopatía Exulceraciones orales	Prurito
24	Exantema morbiliforme	0.5	Linfocitosis 4.2 Trombocitosis 527,000	561	179	483	360	Sí	Sí	Hepatopatía Adenomegalias	Prurito

*Niveles laboratoriales considerados normales: eosinófilos 0.1-0.3, linfocitos 1.0-3.0, plaquetas 150,000-450,000, GGT 7-50 UI, TGO 15-41 UI, TGP 14-45 UI, DHL 98-192 UI. Únicamente se encuentran en la tabla las alteraciones máximas encontradas en cada uno de los pacientes.

De los 20 pacientes restantes los cuales presentaron farmacodermias diferentes al síndrome DRESS, el 60% (doce pacientes) cursaron con fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, de los cuales el 75% (nueve pacientes) correspondieron al espectro síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica. Once de los pacientes (55%), se presentaron con eosinofilia $\leq 1.5 \times 10^9/\text{L}$. Nueve de los 20 pacientes (45%), cursaron tanto con fiebre como con eosinofilia leve; y tres de los 20 pacientes (15%), cursó con transaminasemia, la mayoría sin superar dos veces el valor normal. Solo el 25% (cinco de los 20 pacientes con farmacodermia diferente al síndrome DRESS), cursó con edema facial. En la tabla 18 se enlistan los hallazgos clínicos y laboratoriales encontrados en los 20 pacientes con farmacodermias diferentes del síndrome DRESS.

En cuanto al manejo de los pacientes, todos ellos fueron monitorizados estrechamente en cuanto a sus constantes vitales; se otorgó manejo hidroelectrolítico en caso de ser necesario y medidas generales de cuidados cutáneos, basadas principalmente en la administración frecuente de emolientes, así como fomentos antisépticos-secantes y esteroide tópico en caso de ser necesario ante la presencia de exulceraciones. Además de la administración de antihistamínicos, medidas antipiréticas y analgésicos en caso necesario.

De los siete pacientes con síndrome DRESS, solo uno (14.28%) recibió manejo con pentoxifilina 1200 mg en infusión continua para 24 horas como monoterapia, la cual posteriormente fue administrada vía oral hasta su suspensión. Los seis pacientes restantes (85.71%), recibieron tratamiento con esteroide sistémico a dosis de 0.5-1mg/kg/día, con posterior esquema de reducción; de los cuales solo

Tabla 18. Hallazgos clínicos y laboratoriales encontrados en los pacientes con farmacodermias diferentes del síndrome DRESS

# pac	Farmacodermia	Edema facial	Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Otras alteraciones encontradas	Síntomas
1	SSJ		♦	Eosinofilia 2.3 Afección a mucosa oral, genital y conjuntival	Prurito Dolor urente en exulceraciones
2	SSJ		♦	Exulceraciones orales y genitales. Hiperemia conjuntival	Dolor urente en exulceraciones
3	SSJ			Exulceraciones orales y genitales	Dolor urente en exulceraciones
4	Exantema morbiliforme		♦	Eosinofilia leve 0.8	Prurito intenso y ardor
5	Eritrodermia	♦	♦	Eosinofilia 1.9 Exulceraciones orales y genitales. Hiperemia conjuntival	Prurito
6	Eritrodermia	♦		Eosinofilia 4.3	Prurito intenso Sensación urente y Disestesias
7	Exantema morbiliforme		♦		Prurito
10	EPF ampoloso diseminado			Eosinofilia leve 0.4 Afecta mucosa oral	Dolor en exulceraciones
11	Eritema polimorfo				Prurito
12	Sx transición SSJ/NET	♦	♦	Eosinofilia leve 0.6 Transaminasemia: TGO 123, TGP 404, GGT 151 Exulceraciones orales y genitales. Hiperemia conjuntival	Prurito
14	Eritrodermia				Prurito y Sensación urente
15	Eritema polimorfo			Eosinofilia leve 0.6 y Trombocitosis leve 484,000	Prurito y Malestar general
16	SSJ		♦	Eosinofilia 1.26 y Transaminasemia: TGP 125, GGT 285 Exulceraciones orales. Hiperemia conjuntival	Prurito
18	SSJ	♦	♦	Eosinofilia 1.2 y Transaminasemia: TGO 98, TGP 54, GGT 362, DHL 694. Afección oral y conjuntival	Prurito Dolor urente en exulceraciones
19	SSJ		♦	Afección oral y conjuntival	Prurito, dolor en exulceraciones
21	SSJ		♦	Afección oral y conjuntival	Prurito, dolor en exulceraciones
23	SSJ			Afección oral, genital y conjuntival	Dolor urente en exulceraciones
25	SSJ		♦	Eosinofilia leve 0.7 y Trombocitosis leve 471,000 Afección oral y conjuntival	Prurito Dolor urente en exulceraciones
26	SSJ			Eosinofilia leve 0.7. Afección oral y conjuntival	Prurito, dolor en exulceraciones
27	NET	♦	♦	Eosinofilia leve 0.59 y Trombocitosis 523,000 Afección oral, genital y conjuntival	Prurito y Dolor urente Malestar general

*Niveles considerados normales: eosinófilos 0.1-0.3, linfocitos 1.0-3.0, plaquetas 150,000-450,000, GGT 7-50UI, TGO 15-41UI, TGP 14-45UI. Únicamente se encuentran en la tabla las alteraciones máximas encontradas en cada uno de los casos.

uno recibió manejo con esteroide sistémico como monoterapia, y en los cinco pacientes restantes se combinó el esteroide sistémico con pentoxifilina 1200mg/kg/día por cinco a 14 días, para posteriormente ser continuada vía oral hasta su suspensión gradual.

De los 20 pacientes que cursaron con farmacodermias diferentes al síndrome DRESS, 17 (85%) fueron manejados con pentoxifilina 1200mg en infusión continua para 24 horas por cinco a 14 días y posteriormente la continuaron vía oral, o bien desde un inicio empezaron la administración del fármaco vía oral. De estos 17 pacientes que recibieron pentoxifilina como tratamiento, 13 (65%) se manejaron como monoterapia y cuatro (20%) como terapia combinada con esteroide sistémico. Mientras que los tres pacientes restantes (15%) fueron manejados con esteroide sistémico como monoterapia, de los cuales, dos de los casos correspondieron a diagnósticos de eritrodermia y uno a síndrome de Stevens-Johnson.

De los 27 pacientes totales, tres (11.11%) de ellos ameritaron manejo en la unidad de cuidados intensivos, de los cuales, dos (66.66%) de ellos tuvieron diagnóstico de síndrome DRESS y uno (33.33%) tuvo el diagnóstico de necrolisis epidérmica tóxica. El resto de los pacientes fueron manejados en el área de hospitalización del Servicio de Dermatología del Hospital General de México durante su estancia hospitalaria y hasta su egreso. No se reportó la muerte de ningún paciente.

En la tabla 19 se muestra un resumen del tratamiento farmacológico que recibieron los casos estudiados y su evolución.

Tabla 19. Resumen del tratamiento farmacológico y evolución de los casos estudiados.

# pac	Diagnóstico	Tratamiento farmacológico			Evolución
		Pentoxifilina	Esteroides sistémico	Esteroides tópico	
1	SSJ	IV →VO		♦	Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
2	SSJ	IV →VO		♦	Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
3	SSJ	VO	VO	♦	Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
4	Exantema morbiliforme	VO			Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
5	Eritrodermia		IV →VO		Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
6	Eritrodermia		VO		Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
7	Exantema morbiliforme	IV →VO			Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
8	DRESS		IV →VO		Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
9	DRESS	IV →VO	VO		Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
10	EPF ampoloso diseminado	IV →VO		♦	Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
11	Eritema polimorfo	IV →VO			Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
12	Sx transición SSJ/NET	IV →VO	VO	♦	Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
13	DRESS	IV →VO	VO		Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
14	Eritrodermia		VO		Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
15	Eritema polimorfo	IV →VO			Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
16	SSJ	IV →VO	VO		Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
17	DRESS	VO	VO		Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
18	SSJ	IV →VO			Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
19	SSJ	IV →VO		♦	Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
20	DRESS	IV →VO		♦	Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
21	SSJ	IV →VO		♦	Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
22	DRESS	IV →VO	VO	♦	Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
23	SSJ	IV →VO		♦	Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
24	DRESS	IV →VO	VO	♦	Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
25	SSJ	IV →VO		♦	Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
26	SSJ		VO	♦	Satisfactoria, clínica y bioquímicamente
27	NET	IV →VO	IV	♦	Satisfactoria, clínica y bioquímicamente

De los 27 expedientes revisados, también se observó que 5 (18.5%) de los pacientes contaban ya con el antecedente de alergia a medicamentos, todos ellos alérgicos a penicilina.

9. DISCUSIÓN

La administración de un fármaco conlleva siempre de manera inevitable a un potencial riesgo de reacciones adversas; las cuales pueden ser desde leves e incluso pasar de manera subclínica, hasta comprometer la vida del paciente.¹

Las reacciones adversas a fármacos se presentan en aproximadamente el 7% de la población general,³ y pueden involucrar cualquier órgano, sin embargo, una tercera parte de todas ellas se manifiesta por afección muco-cutánea.¹ Así, las manifestaciones de piel y/o mucosas representan la forma más frecuente de reacción adversa a medicamentos.¹⁻³ Debe recordarse que la piel es un órgano con actividad metabólica e inmunológica, y se cree que es este doble papel la razón de ser el órgano más frecuentemente afectado en estos casos.⁵

El presente estudio se centró en formas graves de farmacodermias las cuales ameritaron hospitalización del paciente, incluyéndose 27 expedientes que cumplían con los criterios de selección. Las farmacodermias que se presentaron en orden de frecuencia fueron el síndrome de Stevens-Johnson en el 37.03% de los casos, seguida del síndrome DRESS en el 25.92%, la eritrodermia en el 11.1%, y el resto representaron el 26.1% de los casos.

Se observó un discreto predominio en la tercera década de la vida, correspondiendo este grupo de edad al 29.6% de los casos, seguida en frecuencia por los pacientes que se encontraban entre la sexta y octava décadas de la vida. También se observó un ligero predominio en mujeres con relación 1.45:1, respecto a los hombres.

Los fármacos causales más frecuentemente asociados fueron en primer lugar los antibióticos, principalmente los de los grupos pertenecientes a las sulfas y penicilinas; hecho que concuerda con la literatura consultada (Estrella y colaboradores)⁷; seguidos en nuestro caso por los anticonvulsivantes y antiinflamatorios no esteroideos. Debe comentarse además de que esta frecuencia en cuanto a fármaco causal se presentó de igual manera tanto para pacientes con síndrome DRESS como con farmacodermias diferentes al síndrome DRESS. Y aunque en la literatura fue descrito inicialmente y se ha asociado en mayor número de casos este síndrome DRESS a anticonvulsivantes,^{12,17} se ha demostrado en numerosos estudios y presentaciones de caso que este grupo de fármacos no es el único grupo de fármacos que le pueden dar origen a esta entidad; lo que constituye una razón más por la cual este síndrome no debe ser encasillado como “síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes” como es llamado por algunos autores.

Se observó que el 18.5% de los pacientes estudiados, estuvo expuesto a múltiples fármacos. Estos pacientes se vieron expuestos a dos o más fármacos, ya sea del

mismo grupo o de diferente grupo. Encontrándose que cuatro (80%) de los cinco casos correspondientes a multifármaco presentaron síndrome DRESS en comparación con solo un paciente con diagnóstico de eritema polimorfo. En todos los casos de exposición a múltiples fármacos hubo administración de antibióticos.

En cuanto al tiempo de exposición al fármaco se pudo observar que es muy variable, en el caso de los expedientes revisados fue desde uno a 30 días, lo que puede traducirse en términos prácticos a una exposición de una a cuatro semanas, hecho que concuerda con la literatura revisada.^{3,9}

Se sabe, además, que los individuos con historia personal de reacción adversa por medicamentos, tienen un riesgo de presentar una nueva reacción adversa a fármacos de 14%, comparado con el 1.2% para aquellos con historia negativa.¹ En los expedientes revisados se observó que solo cinco de los 27 pacientes (18.5%), presentaban el antecedente de alergia a fármacos, todos ellos con antecedente de alergia a la penicilina.

En cuanto a la presentación clínica más frecuentemente observada de farmacodermia en los casos revisados, correspondió al síndrome de Stevens-Johnson ocupar este sitio. Ello tal vez por tratarse de la revisión de casos únicamente de pacientes que ameritaron hospitalización por la gravedad de la farmacodermia, ya que en la literatura se reporta al exantema morbiliforme como la forma de farmacodermia que se presenta más frecuentemente,⁴ sin embargo,

esta farmacodermia pocas veces requiere de hospitalización ya que el manejo puede ser ambulatorio.

El síndrome DRESS pudo encontrarse en poco más de la cuarta parte de los casos revisados (25.92%). La presentación clínica de la farmacodermia que predominó en estos casos fue la de exantema morbiliforme (n=4, 57.14%), lo cual concuerda con la literatura.^{5,6,18,36} Se presentó también en un caso como eritrodermia (14.2%) y en dos mas como síndrome de Stevens-Johnson (28.4%). A este respecto debe hacerse énfasis en que se considera en la literatura que las presentaciones más raras de este síndrome DRESS son precisamente las asociadas a Síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica.^{5,18,35} Y, cuando la afección cutánea en el síndrome DRESS corresponde a síndrome de Stevens-Johnson o Necrolisis Epidérmica Tóxica, esta condición es definida como Síndrome DRESS con reacción cutánea severa,^{35,37} y corresponde a aproximadamente el 9% de los casos de síndrome de DRESS.³⁵ Es de trascendental importancia en estos casos realizar la adecuada clasificación de los pacientes con la finalidad de no superponer estos síndromes. Para este efecto, debe tenerse en cuenta que en el síndrome DRESS destacan las linfadenopatías, el edema facial y la afección hepática con valores más altos de transaminasemia respecto de la que pudieran presentar los pacientes con Síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica. También, los pacientes con síndrome DRESS tienen un recuento normal de neutrófilos o neutrofilia (a diferencia del Síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica, que suelen presentar neutropenia), eosinofilia (a diferencia del Síndrome de Stevens-Johnson

y Necrolisis Epidérmica Tóxica, que mantienen valores normales en la mayoría de los casos) y linfocitosis atípica.¹⁸

Se sabe que en el síndrome DRESS la alteración hematológica más frecuente es la eosinofilia, y en menor grado también puede presentarse linfocitosis atípica,^{14,38,39} incluso similar a la de la mononucleosis.²⁷ En el caso de nuestros pacientes, se encontró eosinofilia $\geq 1.5 \times 10^9/L$, característica de este síndrome en cinco de los siete casos revisados, lo que correspondió al 71.42% de los casos; hecho que coincide con la literatura internacional, la cual refiere que entre el 70% a 80% de los casos se presentan con una marcada eosinofilia.^{3,7,34} Mientras que los dos casos restantes se presentaron con linfocitosis. Se sabe también que otras alteraciones hematológicas que se presentan más raramente en el síndrome DRESS son anemia aplásica, anemia hemolítica, trombocitopenia, trombocitosis, leucocitosis y neutropenia.^{5,18}

La linfadenopatía referida en más del 75% de los casos de síndrome DRESS,⁴ solo se reportó en tres de los casos revisados, correspondientes al 42.85%.

Por otra parte, debe considerarse que el hígado es el órgano interno que se afecta con más frecuencia en este síndrome;^{5,27,38,47} y que la afección hepática puede ir desde un leve aumento de las transaminasas, hepatomegalia y hepatitis tóxica aguda hasta la necrosis hepática masiva fulminante.^{5,27,39,47} Al igual que lo reportado en la literatura,^{5,27,38,47} la afección hepática fue el hallazgo más frecuente de daño a órgano interno que encontramos, presentándose en la totalidad de los casos revisados; y solo uno de los siete pacientes presentó además pancreatitis, esplenomegalia y derrame pleural derecho además de la

afección hepática; afecciones que también han sido reportados en la literatura.^{3,14}

Prácticamente cualquier órgano puede estar comprometido, y es precisamente el compromiso multiorgánico el que caracteriza y diferencia a esta farmacodermia.⁴⁶

De los 27 casos revisados, el 44.4% presentaron edema facial, lo cual correspondió al 100% en el caso de los pacientes diagnosticados con síndrome DRESS y al 25% en los casos con farmacodermias diferentes del síndrome DRESS. La fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ al inicio del padecimiento, otra manifestación frecuentemente reportada asociada a las farmacodermias,⁷⁴ se presentó en el 70.3% de los casos revisados, los cuales correspondieron al 100% de los pacientes con síndrome DRESS y al 60% de los casos con farmacodermias diferentes del síndrome DRESS, últimos la mayoría con diagnósticos comprendidos en el espectro Síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis epidérmica tóxica.

Por otra parte, actualmente no existe un consenso sobre los esquemas terapéuticos a seguirse en el caso del síndrome DRESS,^{8,32,59} sin embargo la mayoría de los reportes en la literatura coinciden que en el manejo farmacológico de esta entidad, deben incluirse los esteroides sistémicos como primera línea de tratamiento.²⁵ En nuestra revisión, seis de los siete pacientes diagnosticados con síndrome DRESS fueron tratados con esteroides sistémicos, de los cuales en solo uno de los casos se utilizó el esteroide sistémico como monoterapia, y el resto se utilizó en combinación con pentoxifilina. Y solo uno de los siete casos revisados fue tratado con pentoxifilina como monoterapia. Es de trascendencia mencionar

que la totalidad de los pacientes respondieron satisfactoriamente al tratamiento, tanto clínica como bioquímicamente.

Del total de los casos revisados, cabe mencionar que tres de ellos requirieron manejo en la unidad de cuidados intensivos. Dos de estos casos correspondieron a pacientes con diagnóstico de síndrome DRESS y uno a NET.

Por otra parte, estadísticas en Estados Unidos, refieren que más de 100,000 muertes al año son atribuidas a efectos adversos de medicamentos.⁴ Se calcula que aproximadamente el síndrome DRESS presenta una mortalidad del 10%,^{3,14,21,22,50-53} y para la NET de aproximadamente 30%; sin embargo en nuestra revisión no se presentó ningún fallecimiento (mortalidad 0%).

Podemos concluir que la identificación de los diferentes patrones clínicos de las farmacodermias, cuya severidad varía desde formas leves y autolimitadas hasta aquellas potencialmente letales, constituye la base para el diagnóstico y una intervención oportuna. Este estudio proporciona datos que justifican estudios más detallados, que involucren en un futuro el desarrollo de guías diagnósticas y terapéuticas sobre el síndrome DRESS y otras farmacodermias.

- Limitaciones del estudio: Algunos de los datos no concordaron con la literatura consultada, probablemente relacionado con el tamaño de la muestra. Sin embargo el conocimiento obtenido de este estudio debe ser tomado en cuenta como base para realizar un estudio a mayor escala incluyendo pacientes de otras instituciones de salud, para ampliar el conocimiento que se tiene de la entidad.

10. CONCLUSIONES

1. En las farmacodermias debe examinarse cuidadosamente la totalidad de la superficie cutánea y las mucosas, evaluar síntomas generales, presencia o no de adenopatías, y complementar el estudio del paciente con auxiliares de diagnóstico con la finalidad de identificar daño a otros órganos.
2. Se observó un discreto predominio en la tercera década de la vida (29.6% de los casos), seguida en frecuencia por los pacientes que se encontraban entre la sexta y octava décadas de la vida.
3. Ligero predominio en mujeres con relación 1.45:1, respecto a los hombres.
4. Los fármacos causales más frecuentemente asociados fueron en primer lugar los antibióticos, seguidos por los anticonvulsivantes y antiinflamatorios no esteroideos.
5. El tiempo entre la exposición al fármaco y el inicio de la dermatosis es muy variable, uno a 30 días.
6. El 18.5% de los pacientes presentaba el antecedente de alergia a fármacos, todos ellos con antecedente de alergia a la penicilina.
7. La presentación clínica más frecuentemente observada entre los pacientes hospitalizados por farmacodermia correspondió al síndrome de Stevens-Johnson.
8. El síndrome DRESS se encontró en poco más de la cuarta parte de los casos revisados (segundo lugar de frecuencia).
9. La presentación clínica de la farmacodermia que predominó en los casos de síndrome DRESS fue el exantema morbiliforme (57.14%).

10. En el síndrome DRESS la alteración hematológica más frecuente es la eosinofilia, la cual se presentó en el 71.42% de los casos revisados.
11. La linfadenopatía ocurrió en el 42.85% de los casos de síndrome DRESS.
12. La afección hepática fue la afección a órgano interno más frecuente en los pacientes con síndrome DRESS (100%).
13. El edema facial se presentó en el 100% de los pacientes con síndrome DRESS y en el 25% de los casos con farmacodermias diferentes del síndrome DRESS.
14. La fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ al inicio del padecimiento se presentó en el 100% de los pacientes con síndrome DRESS y en el 60% de los casos con farmacodermias diferentes del síndrome DRESS.
15. Los pacientes con síndrome DRESS respondieron satisfactoriamente al manejo con esteroides sistémicos, aunado a la pentoxifilina como adyuvante.
16. El prurito fue el síntoma más frecuentemente reportado en la totalidad de los casos revisados, tanto en los pacientes con diagnóstico de síndrome DRESS como en los casos con diagnóstico diferente al síndrome DRESS.
17. La identificación de los diferentes patrones de las farmacodermias, constituye la base para el diagnóstico y una intervención oportuna.

PARTE III. REFERENCIAS

1. Arévalo-López A. Farmacodermias. PAC-1 Dermatología. Libro 3. Intersistemas. México, 2007.
2. Charli YV, Cruz C, Orozco R. Farmacodermias y su relación genotípica. Dermatología Rev Mex 2007;51:73-79.
3. Schnyder B. Approach to the Patient with Drug Allergy. Immunol Allergy Clin N Am 2009;29:405-418.
4. Seth D, Kamat D, Montejo J. DRESS Syndrome: A Practical Approach for Primary Care Practitioners. Clin Pediatr (Phila) 2008;47:947-953.
5. Moreno M, Díaz M, Dancziger E, Kaminsky A. Síndrome de hipersensibilidad. Dermatol Peru 2004;14:44-51.
6. Lobo I, Ferreira M, Velho G, Sanches M, Selores M. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome). Acta Med Port 2008;21:367-372.
7. Estrella V, Baroni E, Leroux MB, Sánchez A, Bergero A, Fernández-Bussy R. Síndrome de Hipersensibilidad a Anticonvulsivantes (SHA). Rev Argent Dermatol 2007;88:46-54.
8. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. J Dtsch Dermatol Ges 2009;7:142-160.
9. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol 2010;125:126-137.
10. Santiago F, Gonçalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). Contact Dermatitis 2010;62:47-53.
11. Barbaud A. Drug patch tests in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. Ann Dermatol Venereol 2009;136:635-644.
12. Elzagallaai AA, Knowles SR, Rieder MJ, Bend JR, Shear NH, Koren G. Patch testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systematic review. Drug Saf 2009;32:391-408.
13. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. Dermatol Online J 2002;8:5.
14. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). Semin Cutan Med Surg 1996;15:250-257.
15. Queyrel V, Catteau B, Michon-Pasturel U, Fauchais AL, Delcey V, Launay D, et al. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrome after

- sulfasalazine and carbamazepine: report of two cases. *Rev Med Interne* 2001;22:582-586.
16. Nawaz F, Wall B. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: suspected association with titanium bioprosthesis. *Am J Med Sci* 2007;334:215-218.
 17. Gaig P, García-Ortega P, Baltasar M, Bartra J. Drug Neosensitization During Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:321-326.
 18. Roche-Gamón E, Sánchez-Carazo JL, Laguna-Argente C, Zaragoza-Ninet V, Alegre V. Síndrome de hipersensibilidad retardada a alopurinol. *Piel*. 2008;23:166-168.
 19. Sakuma K, Kano Y, Fukuhara M, Shiohara T. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with limbic encephalitis in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:287-290.
 20. Fujita Y, Hasegawa M, Nabeshima K, Tomita M, Murakami K, Nakai S, et al. Acute kidney injury caused by zonisamide-induced hypersensitivity syndrome. *Intern Med* 2010;49:409-413.
 21. Allanore Y, Moachon L, Maury E, Isvy A, Kahan A. Bosentan-Induced Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *J Rheumatol* 2010;37:1077-1078.
 22. Taillia H, Alla P, Fournier B, Bounolleau P, Ouologem M, Ricard D, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome and lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Rev Neurol* 2009;165:821-827.
 23. Ganeva M, Gancheva T, Lazarova R, Troeva J, Baldaranov I, Vassilev I, et al. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review. *Int J Dermatol* 2008;47:853-860.
 24. Bosdure E, Cano A, Roquelaure B, Reynaud R, Boyer M, Viard L, et al. Oxcarbazepine and DRESS syndrome: a paediatric cause of acute liver failure. *Arch Pediatr* 2004;11:1073-1077.
 25. Autret-Leca E, Norbert K, Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra AP, Saliba E, Bentata J, et al. DRESS syndrome, a drug reaction which remains bad known from paediatricians. *Arch Pediatr* 2007;14:1439-1441.

26. Benm'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine* 2009;88:131-140.
27. Cervigón-González I, Sandín-Sánchez S, Pérez-Hortet C, Bahillo-Monné C, Vélez-Pérez C, García-Almagro V. Síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) por Sulfonamidas. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006;34:120-126.
28. Lee JH, Park HK, Heo J, Kim TO, Kim GH, Kang DH, et al. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs. *J Korean Med Sci* 2008;23:521-525.
29. Augusto JF, Sayegh J, Simon A, Croue A, Chennebault JM, Cousin M, et al. A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2940-2942.
30. Amante MF, Filippini AV, Cejas N, Lendoire J, Inventarza O, Parisi C. Dress syndrome and fulminant hepatic failure induced by lamotrigine. *Ann Hepatol* 2009;8:75-77.
31. Shalom R, Rimbroth S, Rozenman D, Markel A. Allopurinol-induced recurrent DRESS syndrome: pathophysiology and treatment. *Ren Fail* 2008;30:327-329.
32. Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology* 2003;206:353-356.
33. Allam JP, Paus T, Reichel C, Bieber T, Novak N. DRESS syndrome associated with carbamazepine and phenytoin. *Eur J Dermatol* 2004;14:339-342.
34. Magliano J, Alvarez M, Salmentón M. Síndrome DRESS por carbamazepina. *Arch Pediatr Urug* 2009;80:291-295.
35. Petkov T, Pehlivanov G, Grozdev I, Kavaklieva S, Tsankov N. Toxic epidermal necrolysis as a dermatological manifestation of drug hypersensitivity syndrome. *Eur J Dermatol* 2007;17:422-427.
36. Cuellar L, Sehtman A, Sel JM, Allevato M, Cabrera H. Síndrome DRESS desencadenado por psicofármacos. *Act Terap Dermatol* 2007;30:304-309.
37. Wolf R, Matz H, Marcos B, Orion E. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms vs. toxic epidermal necrolysis: the dilemma of classification. *Clin Dermatol* 2005;23:311-314.
38. Condat B, Zanditenas D, Collot V, Legoupil N, Cazals-Hatem D, Hauuy MP, et al. A new cause of intra and extrahepatic cholangitis: the drug hypersensitivity syndrome or DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30:142-146.

39. Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:481-501.
40. Nutman T. Evaluation and Differential Diagnosis of Marked, Persistent Eosinophilia. *Immunol Allergy Clin N Am* 2007;27:529-549.
41. Maoz KB, Brenner S. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: sex and the causative agent. *Skinmed* 2007;6:271-273.
42. Laban E, Hainaut-Wierzbicka E, Pourreau F, Yacoub M, Sztermer E, Guillet G, et al. Cyclophosphamide Therapy for Corticoreistant Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome in a Patient With Severe Kidney and Eye Involvement and Epstein-Barr Virus Reactivation. *Am J Kidney Dis* 2010;55:11-14.
43. Eshki M, Allanore L, Musette P, Milpied B, Grange A, Guillaume JC, et al. Twelve-Year Analysis of Severe Cases of Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Arch Dermatol* 2009;145:67-72.
44. Brown RJ, Rother KI, Artman H, Mercurio MG, Wang R, Looney RJ, et al. Minocycline-Induced Drug Hypersensitivity Syndrome Followed by Multiple Autoimmune Sequelae. *Arch Dermatol* 2009;145:63-66.
45. Abecassis S, Roujeau CJ, Bocquet H, Copie-Bergman C, Radier C, Revuz J, et al. Severe sialadenitis: A new complication of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:827-830.
46. Teo L, Tan E. Sulphasalazine-induced DRESS. *Singapore Med J* 2006;47:237-239.
47. Jeung YJ, Lee JY, Oh MJ, Choi DC, Lee BJ. Comparison of the Causes and Clinical Features of Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms and Stevens-Johnson Syndrome. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010;2:123-126.
48. Boccara O, Valeyrie-Allanore L, Crickx B, Descamps V. Association of hypogammaglobulinemia with DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Eur J Dermatol* 2006;16:666-668.
49. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 2004;140:183-188.
50. Aquino RT, Vergueiro CS, Magliari ME, Freitas TH. Sulfasalazine-induced DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Sao Paulo Med J* 2008;126:225-226.

51. Vaida I, Roszkiewicz F, Gruson B, Makdassi R, Damaj G. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms after chlorambucil treatment in chronic lymphocytic leukaemia. *Pharmacology* 2009;83:148-149.
52. Fields KS, Petersen MJ, Chiao E, Tristani-Firouzi P. Case reports: treatment of nevirapine-associated dress syndrome with intravenous immune globulin (IVIg). *J Drugs Dermatol* 2005;4:510-513.
53. Gutierrez M, Filippucci E, Bugatti L, Bertolazzi C, Grassi W. Severe drug hypersensitivity syndrome due to sulphasalazine in patient with rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2009;61:65-68.
54. Mennicke M, Zawodniak A, Keller M, Wilkens L, Yawalkar N, Stickel F, et al. Fulminant liver failure after vancomycin in a sulfasalazine-induced DRESS syndrome: fatal recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:2197-2202.
55. Lanzafame M, Rovere P, De Checchi G, Trevenzoli M, Turazzini M, Parrinello A. Hypersensitivity syndrome (DRESS) and meningoencephalitis associated with nevirapine therapy. *Scand J Infect Dis* 2001;33:475-476.
56. Cornejo-Garcia JA, Blanca-López N, Doña I, Andreu I, Agúndez JA, Carballo M, et al. Hypersensitivity reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Drug Metab* 2009;10:971-980.
57. Shaughnessy KK, Bouchard SM, Mohr MR, Herre JM, Salkey KS. Minocycline-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome with persistent myocarditis. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:315-318.
58. Santos RP, Ramilo O, Barton T. Nevirapine-associated rash with eosinophilia and systemic symptoms in a child with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:1053-1056.
59. Sissoko D, Ajana F, de la Tribonnière X, Baclet V, Mouton Y. Cutaneous, hepatic and hematologic manifestations due to nevirapine: DRESS syndrome? *Presse Med* 2000;29:1041-1042.
60. Mailhol C, Tremeau-Martinage C, Paul C, Godel A, Lamant L, Giordano-Labadie F. Severe drug hypersensitivity reaction (DRESS syndrome) to doxycycline. *Ann Dermatol Venereol* 2010;137:40-43.
61. Favrolt N, Bonniaud P, Collet E, Fayard M, Rabec C, Camus C, et al. Severe drug rash with eosinophilia and systemic symptoms after treatment with minocycline. *Rev Mal Respir* 2007;24:892-895.

62. Vauthey L, Uçkay I, Abrassart S, Bernard L, Assal M, Ferry T, et al. Vancomycin-induced DRESS syndrome in a female patient. *Pharmacology* 2008;82:138-141.
63. Valade S, Toledano C, Tiev K, Gain M, Josselin L, Cabane J, et al. DRESS syndrome caused by phenylbutazone. *Rev Med Interne* 2009;30:708-710.
64. Velema MS, Voerman HJ. DRESS syndrome caused by nitrofurantoin. *Neth J Med* 2009;67:147-149.
65. White JM, Smith CH, Robson A, Ash G, Barker JN. DRESS syndrome caused by efalizumab. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:50-52.
66. Gressier L, Pruvost-Balland C, Dubertret L, Viguiier M. Atorvastatin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol* 2009;136:50-53.
67. Volpe A, Marchetta A, Caramaschi P, Biasi D, Bambara LM, Arcaro G. Hydroxychloroquine-induced DRESS syndrome. *Clin Rheumatol* 2008;27:537-539.
68. Jeddi F, Caumes E, Thellier M, Jauréguiberry S, Mazier D, Buffet PA. Drug hypersensitivity syndrome induced by meglumine antimoniate. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80:939-940.
69. Caruso A, Vecchio R, Patti F, Neri S. Drug rash with eosinophilia and systemic signs syndrome in a patient with multiple sclerosis. *Clin Ther* 2009;31:580-584.
70. Bagshaw SM, Cload B, Gilmour J, Leung ST, Bowen TJ. Drug-induced rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome with bupropion administration. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:572-575.
71. Savard S, Desmeules S, Riopel J, Agharazii M. Linezolid-Associated Acute Interstitial Nephritis and Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *Am J Kidney Dis* 2009;54:17-20.
72. Musette P, Brandi ML, Cacoub P, Kaufman JM, Rizzoli R, Reginster JY. Treatment of osteoporosis: recognizing and managing cutaneous adverse reactions and drug-induced hypersensitivity. *Osteoporos Int* 2010;21:723-732.
73. Chiou CC, Yang LC, Hung SI, Chang YC, Kuo TT, Ho HC, et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1044-1049.
74. Tirado-Sánchez A, Ponce-Olivera RM. Eritrodermia secundaria a fármacos. *Dermatología Rev Mex* 2007;51:39-42.

PARTE IV. ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS GENERALES

#	Exp. general	Exp. Derma	Sexo	Edad	Tipo de farmacodermia	Días de hospitalización	Fármaco causal	Tiempo de exposición al fármaco causal e inicio de la farmacodermia	Observaciones
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS POR PACIENTE

Número:		
Expediente general:		Expediente dermatología:
Edad:	Sexo:	Días de hospitalización
Antecedentes de importancia:		
Diagnóstico:		
Fármaco causal		Relación de tiempo de exposición al fármaco e inicio de la farmacodermia:
Dermatosis		Afección a otros órganos
Alteraciones hematológicas		Alteraciones bioquímicas
Síntomas generales (purito, sensación de quemadura, dolor)		Signos vitales FC T°
Tratamiento		Evolución
Observaciones Edema facial: Otras:		