



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

**Características clínicas, gravedad y evolución de pacientes con síndrome de  
reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) del  
Hospital Infantil de México Federico Gómez**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

**DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

P R E S E N T A

**Dra. Luisa Mariana Guerrero Escudero**

TUTORES:

M.C. Mirna Eréndira Toledo Bahena

Dr. Carlos Alfredo Mena Cedillos

Dra. Adriana María Valencia Herrera



Ciudad de México, Febrero 2023



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.

HOJA DE FIRMAS

---

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

---

MC. MIRNA ERÉNDIRA TOLEDO BAHENA  
ADSCRITA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ  
DIRECTORA DE TESIS

---

DRA. ADRIANA MARIA VALENCIA HERRERA  
ADSCRITA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ  
ASESOR DE TESIS

---

DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS  
JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

## **Dedicatoria**

Gracias a mi esposo, Alejandro, por acompañarme durante estos 3 años y brindarme su apoyo incondicional, te amo.

A mi papá quien también estuvo en momentos difíciles.

A mis maestros y amigos por hacer de este tiempo, unos excelentes 3 años llenos de aprendizaje sobre dermatología, la vida y sobre todo la importancia de la atención integral a los pacientes.

## Índice de contenido

<b>Resumen</b> .....	5
<b>Antecedentes</b> .....	6
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	8
Definición .....	8
Epidemiología.....	8
Patogénesis .....	8
Manifestaciones clínicas .....	9
Fármacos asociados .....	10
Diagnóstico.....	10
Diagnósticos diferenciales.....	12
Tratamiento.....	13
Pronóstico .....	14
<b>Planteamiento del problema</b> .....	17
<b>Pregunta de investigación</b> .....	17
<b>Justificación</b> .....	17
<b>Objetivos del estudio</b> .....	17
Objetivo general .....	17
Objetivos específicos .....	18
<b>Metodología</b> .....	18
<b>Criterios de selección</b> .....	18
Criterios de inclusion: .....	18
Criterios de exclusion:.....	18
Criterios de eliminación: .....	18
<b>Procedimientos</b> .....	18
<b>Población de estudio</b> .....	18
<b>Periodo de estudio</b> .....	19
<b>Plan de análisis estadístico</b> .....	19
<b>Descripción de variables</b> .....	19
<b>Limitación del estudio</b> .....	31
<b>Cronograma de actividades</b> .....	¡Error! Marcador no definido.
<b>Resultados</b> .....	¡Error! Marcador no definido.
<b>Discusión</b> .....	¡Error! Marcador no definido.
<b>Conclusión</b> .....	¡Error! Marcador no definido.
<b>Limitaciones de estudio</b> .....	¡Error! Marcador no definido.
<b>Cronograma de actividades</b> .....	¡Error! Marcador no definido.
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	33
<b>Bibliografía</b> .....	¡Error! Marcador no definido.
<b>Anexos</b> .....	35

## Resumen

### Introducción:

La reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) es una reacción adversa grave y potencialmente mortal a medicamentos terapéuticos.

El síndrome de DRESS es una farmacodermia grave con posibilidad de afecciones multisistémicas, con mortalidad hasta un 10%.

Hay pocos estudios en pacientes pediátricos con población sociodemográficas similares a la de nuestra institución.

El diagnóstico puede llegar a ser difícil ya que tiene muchas similitudes con cuadros infecciosos y otras farmacodermias.

A la fecha no hay un estándar de tratamiento, para pacientes pediátricos publicado en ningún ensayo clínico.

Sin embargo al conocer el cuadro clínico, evolución y desenlace en nuestra población, se tendrá un mejor conocimiento de dicha patología, así un pronto diagnóstico, inicio de tratamiento y mejor desenlace de los pacientes.

**Métodos:** Se trata de un estudio descriptivo transversal, ambilectivo en el cual se incluyó a pacientes con diagnóstico de síndrome de DRESS del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Se revisaron expedientes desde Enero 2006 a Abril del 2022. Se recabaron datos de pacientes en formato preestablecido. Se llenó base de datos y se realizó análisis de los mismos.

**Resultados y discusión:** Los pacientes quienes cumplieron los criterios de inclusión (n=8), se documentó una edad promedio de 11 años 8 meses, el 25% fueron mujeres y el 75% hombres. El fármaco asociado con mayor frecuencia fue fenitoína (50%), con un inicio de síntomas de 3 semanas (38%), el 50% de los pacientes cumplió con diagnóstico positivo (>5 criterios de RegiSCAR), todos los pacientes tuvieron resolución después de los 15 días, 5 pacientes presentaron afectación hepática, sólo un paciente afección hepática, renal, hematológica y pulmonar. Todos presentaron resolución sólo uno tuvo recaída. No hubo ninguna defunción secundaria a dicha patología.

**Conclusión:** El presente estudio revela que las características, clínicas, gravedad y evolución de los pacientes en nuestra institución, son similares a las descritas en la literatura.

## Antecedentes

La reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos es una reacción adversa grave y potencialmente mortal a medicamentos terapéuticos.

En los últimos 80 años, la nomenclatura de esta enfermedad ha ido cambiando de pseudolinfoma inducido por fármacos, síndrome de hipersensibilidad anticonvulsivante, síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos, síndrome de hipersensibilidad multiorgánica retardada inducido por fármacos a DRESS. (1)

En 1966 Bocquet et al. lo identificaron como un síndrome clínico diferenciado, clasificado entre las reacciones adversas cutáneas graves. El significado de la "R" en el acrónimo DRESS se ha cambiado de erupción a reacción debido a la heterogeneidad de las erupciones cutáneas. Inicialmente, se pensó que DRESS afectaba solo a adultos, luego se diagnosticó también en niños.(1)

La incidencia de DRESS por antiepilépticos es de 1:1000 a 1:10.000 en la población general y de 0,4:1000 en el ámbito hospitalario. En niños más pequeños la incidencia de DRESS parece ser menor que en adultos, aunque se desconoce la incidencia real. La tasa de mortalidad global es del 10% con un porcentaje menor en niños que en adultos.

El tratamiento de elección para algunos autores es la inmunoglobulina intravenosa y los corticoides utilizados en conjunto. A día de hoy no existen ensayos clínicos controlados sobre el tratamiento con DRESS en niños. De igual forma la suspensión del fármaco causante es esencial para un mejor pronóstico. El DRESS puede presentar secuelas, por lo que se requieren visitas de seguimiento al menos hasta el primer año después de la reacción. (1)

Los reportes de DRESS en niños se basan en informes de casos y pequeñas series de casos.

Según Oberlin, et al en 2019 los fármacos más comúnmente implicados en niños incluyen antibióticos, trimetoprim-sulfametoxazol y vancomicina, seguidos por medicamentos antiepilépticos, como lamotrigina, carbamazepina y fenitoína.

Se han asociado ibuprofeno, nevirapina, raltegravir, ácido acetilsalicílico, griseofulvina, fluoxetina, sulbutiamina y fenitoína. (2)

Sasidharanpillai et al encontraron que DRESS ocurre más rápidamente después de la terapia con antibióticos, con un promedio de una semana después del inicio del fármaco, en comparación con más de tres semanas después de la terapia antiepiléptica. (3 )

El tratamiento de DRESS es la suspensión inmediata del medicamento culpable y el inicio de corticosteroides sistémicos para reducir la inflamación generalizada. DRESS tiene una mortalidad de hasta el 20 % y la mayoría de las muertes se deben a insuficiencia hepática, lo que hace que el reconocimiento temprano sea primordial para maximizar la atención al paciente. Además, dentro de las secuelas que pueden desarrollarse están las autoinmunes, diabetes mellitus tipo 1, lupus eritematoso sistémico, síndrome autoinmune poliglandular tipo III y enfermedad tiroidea autoinmune.(2)

Afiouni et al en 2021 realizaron un estudio con el fin de investigar las características clínicas, los fármacos causales y los tratamientos disponibles para DRESS pediátrico, en particular para los casos recurrentes.

Realizaron una búsqueda sistemática de la literatura en inglés y francés sobre DRESS pediátrico utilizando las bases de datos de colaboración Medline, Embase y Cochrane, incluyeron los casos confirmados de DRESS pediátrico que cumplían los criterios diagnósticos de RegiSCAR con un diagnóstico probable o definitivo.

Incluyeron 144 artículos, que representan un total de 354 pacientes pediátricos con una edad promedio de 8,8 años. El tiempo medio desde la toma del fármaco hasta la aparición del primer síntoma fue de 18,9 días. Los fármacos antiepilépticos fueron el principal desencadenante, seguidos de los antibióticos. Se documentó DRESS recidivante en 17 niños. En comparación con los casos sin recaídas, los pacientes con recaídas tenían más comorbilidades. La presentación clínica inicial fue más comúnmente eritrodermia. El edema facial, la fiebre y adenomegalias en más de dos sitios se encontraron con mayor frecuencia en los casos recurrentes. Los esteroides sistémicos fueron la base del tratamiento. (4)

Grace et al realizaron una revisión sistemática de la literatura para pacientes pediátricos con DRESS. Incluyeron 82 artículos con 148 pacientes; de estos, el 97,9% experimentó una erupción cutánea y el hígado fue el segundo órgano más comúnmente afectado en el 84,5%. De 143 pacientes en los que se describió un tratamiento, el 85,3% fueron tratados con esteroides sistémicos. Cinco pacientes fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa sola, no logró mejorar los síntomas, mientras que el 2,7% de pacientes tratados con inmunoglobulina intravenosa y esteroides mostraron una rápida mejoría clínica. La tasa de mortalidad fue del 3,0%. Las complicaciones incluyeron falla multiorgánica y síndrome de dificultad respiratoria aguda. (5)

Han et al describieron los casos de DRESS en un hospital infantil en Singapur. Evaluaron las historias clínicas de todos los pacientes pediátricos con DRESS diagnosticados entre 2006 y 2016. Diez pacientes de 4 a 16 años de edad fueron diagnosticados con DRESS dentro del período de 10 años. Los fármacos implicados fueron antibióticos, como trimetoprim-sulfametoxazol, y anticonvulsivos, como carbamazepina, fenobarbital y levetiracetam. Todos los pacientes tenían fiebre y exantema pruriginoso. También observaron descamación, púrpura y mucositis oral. Se produjeron con frecuencia linfadenopatía, hepatomegalia y edema facial. Hubo compromiso hepático en todos los casos, pero ninguno progresó a insuficiencia hepática. Siete pacientes tenían eosinofilia y nueve tenían linfocitosis atípica. Otras anomalías de laboratorio incluyeron hemoglobina baja, trombocitosis y tiempos de coagulación prolongados. Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos de diferentes duraciones y dosis. Los esteroides sistémicos se retiraron después de 19 días a 4 meses. La resolución del cuadro, con los niveles de enzimas hepáticas dentro de la normalidad, ocurrió dentro de 28-90 días. Un paciente desarrolló hipertiroidismo con anticuerpos positivos 6 meses después del inicio de DRESS, mientras que otro paciente desarrolló urticaria crónica 4 meses después de la resolución de DRESS. (6)

## Marco teórico

### Definición

El síndrome de DRESS es una reacción adversa a fármacos, con afección multiorgánica, potencialmente mortal, poco frecuente. (7)

### Epidemiología

La incidencia de DRESS en población pediátrica parece ser menor que en adultos, aunque se desconoce la incidencia real. (1)

Metterle et al en una revisión de 130 casos en población pediátrica, documentaron que la edad promedio de diagnóstico de DRESS fue de 8,7 años. (8)

Se ha documentado que el DRESS es ocasionado principalmente por antiepilépticos del 1:1000 a 1:10.000 en la población general y de 0,4:1000 en pacientes hospitalizados. (9)

Se ha visto mayor frecuencia que otras reacciones inmediatas graves inducidas por fármacos, como la anafilaxia, o la anafilaxia inducida por el ejercicio, pero menos común que la anafilaxia inducida por alimentos.

La tasa de mortalidad global es del 10% con un porcentaje menor en niños que en adultos. (2)

### Patogénesis

Aún no se conoce la patogenia exacta, se han propuesto varios mecanismos.

El síndrome de DRESS como resultado de una interacción compleja de factores genéticos, predisposición étnica en personas con ciertos alelos del antígeno leucocitario humano (HLA), respuesta inmunológica, anomalías en las vías metabólicas, como una deficiencia o anomalía en la epóxido hidroxilasa, una enzima que desintoxica el metabolitos de anticonvulsivos de aminas aromáticas y reactivaciones asociadas de miembros de la familia del herpes virus (HHV-6 y HHV-7, EBV y CMV). Dado a esto, los afroamericanos tienen más probabilidades de desarrollar el síndrome DRESS después del inicio de fármacos anticonvulsivos aromáticos, mientras que los chinos tienen más probabilidades de desarrollar DRESS después de la ingesta de alopurinol. Se ha encontrado que el síndrome DRESS está asociado con ciertos antígenos leucocitarios humanos, como HLA A\*31:01 (DRESS inducido por anticonvulsivos aromáticos); HLA A\* 24:02 (DRESS inducido por lamotrigina); HLA B\*51:01, HLA B\*15:13 y CYP2C9\*3 (DRESS inducido por fenitoína); HLA-B\*57:01 y DRB1\*01:01 y HLAB\*35:05 (DRESS inducido por abacavir) y HLA-B\*58:01 (DRESS inducido por alopurinol); HLA C\*04:01 (DRESS inducido por nevirapina). Además, se cree que ser un acetilador lento de fármacos es un factor de riesgo para el síndrome DRESS.(1,6)

Los fármacos pueden actuar como antígenos extraños, uniéndose al complejo HLA/péptido/TCR e induciendo reacciones de hipersensibilidad. DRESS es una reacción de tipo retardado según la clasificación de Gell y Coombs. En reacciones de tipo retardado, como el síndrome de DRESS, los antígenos del fármaco pueden activar linfocitos T específicos o células asesinas naturales con la producción de diversas citocinas/quimiocinas (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-5, TARC /CCL17, IL-6, IL-15 e IL-13). (10)

Además, también se ha propuesto que los virus están involucrados en las interacciones HLA/fármacos/TCR y juegan un papel importante en las reacciones de hipersensibilidad a los fármacos, representando una fuente de péptidos exógenos para la presentación de fármacos.(11)

Hasta el momento, el papel de los virus en la patogenia de DRESS no está claro: La reactivación viral puede ser provocada por una tormenta de citoquinas secundaria a una respuesta inmune contra el fármaco. El DRESS es consecuencia (Adwan, 2017)de una fuerte respuesta inmune frente a una reactivación viral temprana. Las células T CD4+ y CD8+ específicas del fármaco proliferan después de encontrarse con el fármaco, pero también las células T específicas del antiviral pueden ser activadas de forma cruzada por los fármacos. La hipótesis más común es que la respuesta inmunológica a los fármacos induce un refuerzo de la reactivación viral, consecuentemente los linfocitos T y los monocitos liberan virus que representan un marcador temprano de estimulación de estas células, más que el evento desencadenante en la patogenia del DRESS. En particular, la acumulación de metabolitos tóxicos de fármacos provoca una inmunosupresión de las células B con hipogammaglobulinemia y posterior reactivación viral. Por ejemplo, en Asia y Europa, la detección de copias de HHV-6 en casos de DRESS se ha informado comúnmente con una frecuencia de 70 a 80 %. (12)

## **Manifestaciones clínicas**

El cuadro clínico de DRESS inicia con síntomas de 2 a 6 semanas después del inicio del tratamiento con fármaco nuevo, se han descrito períodos de latencia de hasta 105 días.(1)

Estudios retrospectivos han encontrado que la característica clínica más común es fiebre de alto grado, entre 38 y 40 °C. La segunda característica más común es el eritema macular, que evoluciona a lesiones más violáceas y papulares con o sin prurito y posteriormente se vuelve exfoliativa. Se pueden describir otras erupciones, que incluyen lesiones en diana, urticaria, pustulosas, ampollas, liquenoides, exfoliativas y eccematosas. La erupción cutánea típicamente comienza en la cara asociada a edema facial y posteriormente involucra la parte superior del tronco extendiéndose progresivamente a las extremidades inferiores. La piel puede estar afectada en menos del 50% de la superficie corporal hasta eritrodermia. La afección de mucosas se ha descrito en la mayoría de los casos. Conjuntivitis, mucositis oral y/o lesiones genitales. La erupción puede persistir durante meses después de suspender el fármaco causante. La linfadenopatía es la tercera presentación más común, que se observa en el 70-75 % de los pacientes. Las anomalías hematológicas, como la leucocitosis, la eosinofilia, la linfocitosis atípica, la trombocitopenia y la agranulocitosis se producen con frecuencia en DRESS. La eosinofilia se informa típicamente en los estudios DRESS de Asia y Europa con porcentajes que oscilan entre el 48 y el 95 % de los pacientes. Entre los órganos viscerales, el hígado causando hepatitis, es el que se afecta en el 50-80 % de los pacientes, seguido del riñón causando nefritis con hematuria o insuficiencia renal aguda en el 11-28 % de los pacientes. En algunos pacientes, la lesión hepática puede progresar a necrosis hepática generalizada e insuficiencia hepática fulminante y representa la principal causa de mortalidad en estos pacientes. A nivel pulmonar ocasiona neumonitis están afectados en el 2,6-5 % de los pacientes, pero también se puede presentar miositis, colitis, miocarditis, pancreatitis, encefalitis, tiroiditis y conjuntivitis. Se ha visto mayor afección pulmonar en adultos y gastrointestinal en pacientes pediátricos. (8, 11)

Metterle et al describieron que los síntomas clínicos más comunes incluyen erupción cutánea (99,2 %) (típicamente morbiliforme (89,2 %)), fiebre (96,2 %), eosinofilia (90 %) y linfadenopatía (74,6 %). El órgano interno más afectado fue el hígado (80%), seguido del bazo (21,5%) y riñón (15,4%). (8)

## **Fármacos asociados**

Se han descrito más de 40 medicamentos como desencadenantes de DRESS, se informa que los antiepilépticos aromáticos son la causa más común, seguidos de los antibióticos. Los anticonvulsivos aromáticos muestran reactividad cruzada en el 40-80 % de los casos, mientras que los anticonvulsivos no aromáticos son bien tolerados como opción alternativa en caso de reacciones a los aromáticos. De todos modos, los datos sobre DRESS en niños son escasos y en su mayoría provienen de informes de casos. (10, 13)

En el estudio de Misirlioglu et al los antibióticos fueron los fármacos más asociados en el 50%. El 87,5% de los antibióticos sospechosos fueron betalactámicos y el 12,5% macrólidos. Los antiepilépticos fueron la segunda con un 37,5%, clase de fármacos más común en la etiología. Lo cual difiere del resto de estudios publicados en pacientes pediátricos y en población adulta. (14)

Shiva et al realizaron una revisión de 254 casos de DRESS secundario a antibióticos, de los cuales fueron los más comunes, antituberculosos, vancomicina y sulfonamidas.(15)

Metterle et al describieron que los fármacos desencadenantes más comunes incluyen antiepilépticos (50%) y antibióticos (30,8%). El tiempo desde la exposición al fármaco hasta la presentación de DRESS promedió 23,8 días. (8)

## **Diagnóstico**

El síndrome de DRESS es conocido como “el gran imitador”. Los síntomas de DRESS se parecen a los de enfermedades infecciosas cutáneas y sistémicas. Pueden aparecer hasta 3 meses después de la exposición inicial al fármaco desencadenante. El estudio se debe comenzar con una historia clínica detallada enfocada en la cronología de los fármacos administrados previamente y el examen físico.

Las pruebas de laboratorio son fundamentales, deben incluir pruebas de función hepática y renal, búsqueda de infecciones virales, biometría hemática completa y pruebas de coagulación. (1)

No existen patrones histopatológicos claros y específicos en la biopsia de piel que sean característicos del síndrome de DRESS. Dentro de los diagnósticos diferenciales más comunes el exantema maculopapular (MPE) puede ser la presentación inicial. Al comparar DRESS con MPE, las biopsias de piel mostraron diferencias en cuanto a infiltrado inflamatorio, linfocitos atípicos, daño de queratinocitos, afectación dérmica y vasculitis leucocitoclástica, siendo estas características más frecuentes en los casos de DRESS que en los de MPE. Pocos queratinocitos necróticos se asociaron con casos de DRESS no graves; de lo contrario, una gran cantidad de queratinocitos necróticos con áreas necróticas confluentes se asociaron con DRESS grave. El papel de la biopsia de piel o ganglios linfáticos sigue siendo controvertido. (14)

La eosinofilia es un criterio de diagnóstico para DRESS. En condiciones fisiológicas, los eosinófilos no están presentes en la piel, el hígado, los pulmones u otros órganos internos; de lo contrario, en DRESS, los eosinófilos generalmente aumentan en la sangre, la piel y los órganos involucrados. Los eosinófilos se infiltran en los órganos en respuesta a las citoquinas y quimioquinas, incluidas la eotaxina-1, TARC, IL-5 y la liberación de gránulos que representan factores clave del daño tisular. (1)

El descubrimiento de biomarcadores de hipersensibilidad a fármacos podría ser útil para el diagnóstico del síndrome DRESS. En los casos de DRESS, se ha informado que los niveles séricos de TARC son significativamente más altos que los de los pacientes con síndrome de Steven-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (NET) y MPE durante la fase aguda y se correlacionan con erupciones cutáneas. Por esta razón, TARC podría considerarse un biomarcador potencial para la fase temprana y la actividad de la enfermedad del síndrome DRESS.(1)

La reexposición al fármaco causante se ha considerado el estándar de oro para diagnosticar las erupciones por fármacos, pero en casos sospechosos de DRESS, no debe utilizarse debido a la naturaleza potencialmente mortal de este síndrome. Las pruebas de parche pueden ser útiles para probar una respuesta inmunitaria específica de fármacos en el síndrome de DRESS. Las pruebas de parche in vivo representan un método de bajo riesgo para reproducir la hipersensibilidad retardada al volver a exponer a los pacientes a una pequeña cantidad de fármacos sospechosos. De todos modos, la sensibilidad y especificidad de las pruebas de parche son diferentes según el fármaco probado. (16)

La prueba de transformación, activación de linfocitos mide la proliferación de células T a un fármaco. Desafortunadamente, no está estandarizado para muchos medicamentos y es difícil de realizar. Además, suele dar un resultado negativo en las primeras etapas del síndrome y carece de sensibilidad. (16)

Para el diagnóstico de síndrome DRESS se pueden utilizar diferentes criterios como los criterios de Bocquet, los criterios del Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas Severas a Medicamentos y Recolección de Muestras Biológicas (RegiSCAR) y el grupo Japonés de Reacciones Adversas Cutáneas Severas a las Drogas (SCAR-J) criterios. (4)

El RegiSCAR se usa con mayor frecuencia para diagnosticar DRESS, se basa en siete parámetros independientes y tres de ellos son necesarios para el diagnóstico de DRESS. Según RegiSCAR, el diagnóstico de DRESS puede ser definitivo (puntuación >5), probable (puntuación 4-5), posible (puntuación 2-3) y no hay caso (puntuación <2). Tres de los cuatro criterios principales (fiebre > 38 °C, linfadenopatía en al menos 2 sitios, afectación de al menos 1 órgano interno y anomalías sanguíneas. Son necesarios para el diagnóstico del síndrome de DRESS. (17)

<b>Escala de puntuación para el síndrome de DRESS</b>			
<b>Criterio</b>	No	Sí	Desconocido/ inclasificable
<b>Fiebre (&gt;38°C)</b>	-1	0	-1
<b>Adenopatías (&gt;2 regiones; &gt;1cm)</b>	0	1	
<b>Linfocitos atípicos circulantes</b>	0	1	
<b>Hipereosinofilia periférica</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 700-1,499 o 10-19.9%*</li> <li>• &gt;=1 500 o &gt;=20%*</li> </ul>		1 2	
<b>Afección cutánea</b>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Extensión de erupción cutánea 50% SC</li> <li>• Erupción cutánea indicativa de DRESS**</li> <li>• Biopsia indicativa de DRESS</li> </ul>	0 -1 -1	1 1 0	
<b>Afección de órganos internos +</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Uno</li> <li>• Dos o más</li> </ul>		1 2	
<b>Resolución en &gt;= 15 días</b>	-1	0	-1
<b>Analítica negativa para al menos 3 de los siguientes ( y ninguno +)</b>  <b>1)ANA, 2) hemocultivos 3) serologías VHA/VHB/VHC 4) Serologías para <i>Chlamydia</i> y <i>Mycoplasma</i></b>	0	1	0
Puntuación final: <2, no hay caso; 2-3, caso posible; 4-5, caso probable; >5, caso cierto *Si leucocitos < 4 × 10 <sup>9</sup> /l. **Dos de los siguientes como mínimo: edema, infiltración, púrpura, descamación. †Hígado, riñón, pulmón, músculo/corazón, páncreas u otro órgano y después de descartar otras causas.			

Sistema de puntuación del European Registry of Severe Cutaneous Adverse [Drug] Reactions (RegiSCAR) para el síndrome DRESS (reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos) (8)

## Diagnósticos diferenciales

El síndrome de DRESS debe diferenciarse de los exantemas virales, especialmente la mononucleosis infecciosa por EBV, el síndrome de choque estafilocócico y estreptocócico, la meningococemia, las erupciones farmacológicas no infecciosas (SJS/TEN), enfermedades autoinmunes (el síndrome hipereosinofílico, la enfermedad de Kawasaki, las enfermedades de Still), la vasculitis urticariana, enfermedades neoplásicas (leucemia cutis, pseudolinfoma, micosis fungoide), reacción similar a la enfermedad del suero y eritrodermia secundaria a dermatitis atópica. En este último, por ejemplo, faltan la nefritis y la hepatitis, siendo causadas por infecciones bacterianas. (1)

Dependiendo de los órganos involucrados, el diagnóstico diferencial también incluye hepatitis viral (hígado), infección parasitaria (tracto gastrointestinal) y patógenos bacterianos, virales y fúngicos (pulmón). (7)

## Tratamiento

No se ha documentado en ensayos clínicos prospectivos sobre el tratamiento de síndrome DRESS en población pediátrica. Las recomendaciones actuales se basan en informes de casos y opiniones de expertos.

El primer paso y el más importante en el tratamiento de DRESS es la retirada del fármaco desencadenante porque se asocia a un mejor pronóstico una suspensión temprana del fármaco. En las formas leves, el tratamiento es principalmente de apoyo y sintomático, y consiste en esteroides tópicos, antihistamínicos anti-H1 sistémicos y emolientes para la erupción y el prurito. En pacientes con dermatitis exfoliativa, es de primordial importancia un apoyo rápido y apropiado con líquidos, electrolitos y nutrición. En casos moderados sin afectación visceral, los corticoides suelen ser adecuados. (1)

En caso de afección de órganos, como hígado transaminasas > 5 veces el límite superior de lo normal, riñones, pulmones o corazón, la opinión de expertos de la Sociedad Francesa de Dermatología recomienda administrar prednisona, 1 mg/kg/día por vía oral. Varios aspectos, la dosis óptima, la vía de administración, la duración del tratamiento y la rapidez con que se disminuye la dosis del tratamiento con esteroides no se han comparado en ensayos controlados. (12)

La reducción gradual debe tomar de tres a seis meses porque la reducción rápida puede estar asociada con la recaída de DRESS. Se recomienda la terapia con esteroides sistémicos para tratar casos de enfermedad moderada a grave, teniendo en cuenta la mejoría espectacular de los síntomas y las frecuentes recaídas de DRESS asociadas con la reducción rápida de la prednisona. Por todas estas razones, se recomiendan pulsos intravenosos de metilprednisolona (1 g/d) especialmente en pacientes que empeoran a pesar de dosis adecuadas de corticosteroides orales. (9)

El mecanismo propuesto por el cual los corticosteroides benefician al paciente es la inhibición de la IL-5, que atrae a los eosinófilos, que son los responsables del daño de los órganos viscerales por acumulación en el síndrome de DRESS. Por la misma razón, algunos autores propusieron el uso de mepolizumab (anti IL-5) en el tratamiento del DRESS. (18)

Hoy en día, la ciclosporina puede considerarse una terapia de segunda línea para pacientes con afectación orgánica grave que no responden a los corticosteroides sistémicos y para pacientes en los que los corticosteroides están contraindicados. Se ha informado que las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) son útiles en algunos pacientes con DRESS y perjudiciales en otros. (1)

Son necesarios controles periódicos, tanto parámetros clínicos como de laboratorio para verificar la progresión de la erupción cutánea y/o el desarrollo de signos clínicos fatales que amenazan la vida, que incluyen hemofagocitosis con insuficiencia de la médula ósea, encefalitis, hepatitis grave, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria que requiere tratamiento con esteroides administrados generalmente a dosis de 2 g/kg durante 5 días con IVIG. (7)

Oberlin Katenet al. Realizaron una serie de pacientes pediátricos. Reportaron 10 pacientes con DRESS grave en quienes el tratamiento con IVIG (1-2 gr/kg) además de corticoides sistémicos fue exitoso. (2)

Una posible explicación es que las preparaciones de IVIG contienen anticuerpos neutralizantes antivirales que ayudan a eliminar la infección/reactivación viral que se considera fundamental en la fisiopatología de DRESS. De todos modos, IVIG no debe administrarse en ausencia de esteroides. (1)

Debido al hecho de que hay una importante reactivación viral junto con la presencia de signos que amenazan la vida, se ha propuesto administrar medicamentos antivirales (p. ej., ganciclovir) en combinación con esteroides con o sin IVIG, pero la eficacia no está clara.(1)

En casos graves y resistentes a los corticosteroides, se han utilizado medicamentos inmunosupresores más potentes que incluyen ciclosporina, azatioprina, rituximab, infliximab y micofenolato, a veces junto con el tratamiento adyuvante con IVIG y plasmaféresis. La N-acetilcisteína que actúa como fármaco desintoxicante, también se puede utilizar en DRESS. (11)

El tratamiento del síndrome de DRESS debe iniciarse inmediatamente después del diagnóstico, incluso si el resultado de los marcadores virales aún está en curso. Se necesitan más estudios con diseños apropiados, ensayos controlados aleatorios para establecer un estándar de atención en DRESS. Dichos estudios también deberían evaluar la posible aplicación de medicamentos antivirales o probióticos para el tratamiento de infecciones.(10)

En la revisión de 130 casos en población pediátrica las estrategias de manejo involucradas, solas o en combinación, incluyen corticosteroides (intravenosos 60,8% y orales 41,5%), inmunoglobulinas intravenosas (12,3%), plasmaféresis (2,3%) y ganciclovir (1,5%). (8)

## **Pronóstico**

Después de la retirada del fármaco causal, la mayoría de los pacientes necesitan algunas semanas para recuperarse por completo. Se desconoce la prevalencia de secuelas. Las secuelas a largo plazo pueden ser insuficiencia renal, anemia crónica, enfermedades autoinmunes como enfermedad tiroidea, diabetes mellitus tipo I, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, insuficiencia suprarrenal y anemia hemolítica autoinmune. Se ha reportado tiroiditis en el 12,5% de los niños con DRESS previo. (2)

En otro estudio Metterle et al describieron secuelas a largo plazo en el 10,8 % de los pacientes, más comúnmente hipotiroidismo (3,8 %). insuficiencia hepática (3,1%) y diabetes (2,3%). La tasa de mortalidad fue del 5,4%. (8)

Además, la recurrencia de DRESS con fármacos no relacionados puede observarse en el 25 % de los casos, mientras que se notifican brotes muy escasos o nulos en pacientes después de SJS/NET. Esas manifestaciones pueden ocurrir meses o años después del episodio inicial y el conocimiento de la asociación con la administración de un fármaco es crucial para reconocer y tratar rápidamente un posible DRESS. Se recomiendan visitas de seguimiento a los 2, 3, 4, 5, 6, 12 meses y luego una vez al año. (14)

Tabla 1. Reportes de la literatura sobre características de pacientes pediátricos con síndrome de DRESS

Fecha	Autor	Pais	Participantes	Edad	Diseño	Objetivo	Resultados y Conclusiones
2019	(Oberlin, Moghadam, Alomari, & Haggstrom, 2019)	EUA, Indiana	10 pacientes	Menores de 18 años	Retrospectivo	Describir las características clínicas y bioquímicas de DRESS pediátrico, identificar medicamentos asociados y discutir la historia de la enfermedad.	Pacientes con edad media de 11,5 años, tiempo desde el inicio del fármaco hasta síntomas fue de 4 semanas. Fármacos desencadenantes fueron antibióticos (62,5 %), y antiepilépticos (37,5 %). El exantema y hepatitis resolvieron en 3 semanas. El 20% de los pacientes, todas mujeres, desarrollaron secuelas autoinmunes 14,5 semanas después del diagnóstico.
2020	(Metterle, Escotilla, & Vidal, 2019)	EUA, Tampa	130 pacientes	Menores de 18 años	Revisión descriptiva	Describir las características de síndrome de DRESS en población pediátrica	La edad promedio fue de 8,7 años. Los fármacos causantes antiepilépticos (50%) y antibióticos (30,8%). El tiempo de la exposición al fármaco hasta la presentación fue de 23,8 días. Los síntomas exantema (99,2 %), fiebre (96,2 %), eosinofilia (90 %) y linfadenopatía (74,6 %). La reactivación del herpesvirus humano-6 en el 16,1%. El órgano más afectado fue el hígado (80%), seguido del bazo (21,5%) y riñón (15,4%). Tratamiento fue con corticosteroides (intravenosos 60,8% y orales 41,5%), inmunoglobulinas intravenosas (12,3%), plasmaféresis (2,3%) y ganciclovir (1,5%). Las secuelas ocurrieron en el 10,8% de los pacientes, hipotiroidismo (3,8%), insuficiencia hepática (3,1%) y diabetes (2,3%). La tasa de mortalidad fue del 5,4%.
2019	(Han, Koh, & Wong, 2019)	Singapur, Singapur	10 pacientes	Menores de 18 años	Retrospectivo	Describir los casos de DRESS en un hospital infantil de tercer nivel en Singapur.	Los fármacos implicados fueron antibióticos, trimetoprim-sulfametoxazol, y anticonvulsivos, carbamazepina, fenobarbital y levetiracetam. Todos los pacientes tuvieron fiebre y exantema pruriginoso. Hubo compromiso hepático en todos los casos, ninguno progresó a insuficiencia hepática. 7 pacientes tenían eosinofilia y 9 tenían linfocitosis atípica. Todos los pacientes recibieron corticosteroides sistémicos. La resolución de enfermedad hepática, ocurrió dentro de los 28-90 días. Un paciente desarrolló hipertiroidismo con anticuerpos positivos 6 meses después, y otro urticaria cónica 4 meses después.
2020	(Grace, Katelyn, Dawn, Hand, & Megha, 2020)	EUA, Minnesota	148 pacientes	Menores de 18 años	Revisión descriptiva	Revisar los datos disponibles sobre DRESS en la población pediátrica.	El 97,9% experimentó exantema y el hígado fue el segundo órgano afectado (84,5%). De 143 pacientes el 85,3% fueron tratados con esteroides sistémicos. La inmunoglobulina intravenosa sola no logró mejorar los síntomas, los tratados con inmunoglobulina intravenosa y esteroides (2,7 %) mostraron una rápida mejoría clínica. La tasa de mortalidad fue (3,0%). Las complicaciones incluyeron falla multiorgánica y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Con tratamiento, el pronóstico suele ser bueno, pero pueden presentarse complicaciones graves.
2021	(Afiouni, y otros, 2021)	Líbano, Beirut	354 pacientes	Menores de 18 años	Revisión descriptiva	Investigar las características clínicas, los fármacos causales y los tratamientos disponibles para DRESS pediátrico, en particular para los casos recurrentes.	Pacientes con edad promedio de 8,8 años. El tiempo desde la toma del fármaco hasta la aparición del primer síntoma fue de 18,9 días. Los fármacos antiepilépticos fueron el principal desencadenante, seguidos de los antibióticos. DRESS recidivante se informó en 17 niños. La presentación clínica inicial fue más comúnmente eritrodermia. El edema facial, la fiebre y los ganglios linfáticos en más de dos sitios se encontraron con mayor frecuencia en los casos recurrentes. La fiebre, el edema facial, el agrandamiento de los ganglios linfáticos y la afectación faríngea y visceral predijeron la reactivación de DRESS en los niños. Los corticoides fueron la base del tratamiento.

2019	(Widd Kaabi, 2019)	Túnez, Tunecia	16 pacientes	Menores de 18 años	Retrospectivo o descriptivo	Evaluar las características clínicas y patológicas de los casos de DRESS en niños notificados al centro nacional de farmacovigilancia de Túnez.	La edad media fue de seis años. Los fármacos asociados más frecuentes fueron los anticonvulsivos (68,75%). El período medio de latencia desde el uso del fármaco culpable hasta el inicio de la reacción al fármaco fue de 21 días. Las lesiones cutáneas y la afectación de órganos internos estaban presentes en todos los pacientes. La hepatitis fue la afectación visceral más común. La evolución fue favorable para todos los pacientes tras la retirada del fármaco y el tratamiento sintomático. Las características clínicas de DRESS en niños tunecinos proporcionan información clínica que podría ser útil para la detección temprana y la mejora del resultado de esta reacción adversa grave.
2016	(Soraia Aparecida, 2017)	India, Kerala	11 pacientes	12 años o menores	Prospectivo	Realizar un estudio prospectivo de los aspectos clinicoepidemiológicos de DRESS en niños.	Lamotrigina fue el fármaco desencadenante en 4 pacientes, penicilinas en 3 pacientes. No cumplir con las pautas estándar de introducción y titulación gradual de lamotrigina a la dosis terapéutica puede haber aumentado la posibilidad de DRESS inducido por lamotrigina.
2018	(Massimo Luca Castellazzi, 2018)	Italia, Milan	2 pacientes	Menores de 18 años	Retrospectivo o descriptivo	Describir presentaciones clínicas y los enfoques terapéuticos del síndrome de DRESS	2 casos de síndrome de DRESS por tratamiento antibiótico en niños en los que se produjo una recuperación tras diferentes abordajes terapéuticos. Un niño de 5 años previamente sano recibió vancomicina intravenosa y desarrolló DRESS el día 30 de tratamiento. El paciente logró una resolución de los síntomas con pulsos de metilprednisolona seguida de prednisona oral. Niña de 4 años en tratamiento con piperacilina-tazobactam y tobramicina intravenosa. Después de 14 días de tratamiento, desarrolló el síndrome de DRESS: por lo tanto, se suspendió el tratamiento con antibióticos y, sin más terapia, Esto destaca que los pediatras deben conocer las presentaciones clínicas y los enfoques terapéuticos del síndrome de DRESS, especialmente en niños que reciben tratamiento antibiótico a largo plazo.

## **Planteamiento del problema**

El síndrome de DRESS es una farmacodermia grave con posibilidad de afecciones multisistémicas, con mortalidad hasta un 10%.

Hay pocos estudios en pacientes pediátricos con población sociodemográficas similares a la de nuestra institución.

El diagnóstico puede llegar a ser difícil ya que tiene muchas similitudes con cuadros infecciosos y otras farmacodermias.

A la fecha no hay un estándar de tratamiento, para pacientes pediátricos publicado en ningún ensayo clínico.

Sin embargo, al conocer el cuadro clínico, evolución y desenlace en nuestra población, se tendrá un mejor conocimiento de dicha patología y así un pronto diagnóstico, inicio de tratamiento y mejor desenlace de pacientes.

## **Pregunta de investigación**

¿Cuáles son las principales características clínicas, gravedad y evolución de pacientes con diagnóstico de DRESS del Hospital Infantil de México de enero 2016 a abril 2022?

## **Justificación**

Hay pocos estudios reportados en la literatura en pacientes pediátricos, hay controversia sobre fármacos desencadenantes, no hay un estándar para tratamiento en población pediátrica.

## **Objetivos del estudio**

### **Objetivo general**

Describir las principales características clínicas, gravedad y evolución de pacientes con diagnóstico de DRESS del Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2016 a abril 2022.

## **Objetivos específicos**

- 1.- Describir características clínicas de pacientes con Síndrome de DRESS del Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2016 a abril 2022.
- 2.- Describir características de gravedad de pacientes con Síndrome de DRESS del Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2016 a abril 2022.
- 3.-Describir la puntuación RegiSCAR de pacientes con Síndrome de DRESS del Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2016 a abril 2022.
- 4.-Describir tratamiento administrado a pacientes con Síndrome de DRESS del Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2016 a abril 2022.
- 5.-Describir la evolución de pacientes con Síndrome de DRESS del Hospital Infantil de México Federico Gómez de enero 2016 a abril 2022.

## **Metodología**

Diseño de estudio: descriptivo, observacional, transversal, ambilectivo.

## **Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión:**

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de Síndrome de DRESS.
- Expedientes de pacientes con edad menor a 18 años

### **Criterios de exclusión:**

- Expedientes de pacientes quienes no cumplieron al menos 3 criterios de escala RegiSCAR y correspondían a otra patología.

### **Criterios de eliminación:**

- Expedientes de pacientes incompletos, con tomos faltantes de los cuales no se pudieran recolectar información suficiente.

## **Procedimientos**

1. Identificación de expedientes que cumplan criterios de inclusión.
2. Llenado de base datos de pacientes con Síndrome de DRESS.
3. Realizar análisis de datos.

## **Población de estudio**

Expedientes de pacientes con diagnóstico de Síndrome de DRESS, pediátricos menores de 18 años y que hayan acudido al HIMFG entre enero 2016 y abril 2022.

## Periodo de estudio

Enero 2006 –Mayo 2022.

## Plan de análisis estadístico

Se utilizó es programa estadístico SPSS versión 20, para estudio de las variables, los resultados se presentaron mediante medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo al tipo de variable y se presentaron mediante tablas y gráficas.

## Descripción de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos	Sexo de pacientes	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales	Edad de pacientes	Cuantitativa discreta	Valor numérico en años
Fármaco asociado	Molécula bioactiva que en virtud de su estructura química interactúa con receptores, dando lugar a una acción y un efecto evidenciable	Substancia administrado que desencadenó la enfermedad	Cualitativa nominal	Fenitoína Clobazam Carbamezepina Ácido valpróico Alopurinol Lamotrigina
Tiempo de inicio	Periodo determinado durante el que se realiza una acción o se desarrolla un acontecimiento	Periodo transcurrido entre la toma del medicamento asociado y la aparición de los signos y síntomas de la enfermedad	Cuantitativa discreta	Valor numérico en semanas

Tratamiento	Conjunto de medios cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas	Substancia administrada para remitir signos y síntomas del Síndrome de DRESS	Cualitativa nominal	Prednisona Metilprednisolona Inmunoglobulina Prednisona y Inmunoglobulina Metilprednisolona y Inmunoglobulina
Escala RegiSCAR	Sucesión ordenada de cosas distintas pero de la misma especie	Puntuación dada a determinados valores presentes en el paciente, sumando dichas cosas se diagnostica el síndrome de DRESS	Cualitativas ordinales	No hay caso <2 Caso posible 2-3 Caso probable 4-5 Caso cierto >5
Fiebre	Aumento temporal en la temperatura del cuerpo en respuesta a alguna enfermedad o padecimiento	Temperatura de mas de 38°C	Nominal dicotómica	Si No
Adenopatías	Inflamación en los ganglios linfáticos	2 ganglios linfáticos inflamados	Nominal dicotómica	Si No
Linfocitos atípicos	Células más grandes (12-40 um) con citoplasma abundante e irregular, de tonalidad oscura, con presencia de zonas pálidas perinucleares	Presencia de estos en el frotis	Nominal dicotómica	Si No
Eosinofilia	Recuento de eosinófilos en sangre periférica > 500/mcL	Eosinofilos >700 o >10%	Nominal dicotómica	Si No
Exantema cutáneo	Erupción cutánea eritematosa que aparece generalmente como consecuencia de algunas enfermedades	Erupción cutánea indicativa de DRESS	Nominal dicotómica	Si No

Biopsia de piel compatible	Procedimiento en el que se extrae una pequeña muestra de piel para examinarla al microscopio	Biopsia con patrones inflamatorios como eczematoso, dermatitis de interfase	Nominal dicotómica	Si No
Afección a órganos internos	Enfermedad que se padece en una determinada parte del organismo.	Alteración pruebas función hepática pancreática, muscular, hematológica o pulmonar	Cualitativa nominal	Hígado Riñón Pulmón Hemático Muscular Páncreas
Resolución > de 15 días	Solución que se da a una patología	Cese de la enfermedad posterior a 15 días	Nominal dicotómica	Si No
Serologías virales	Estudio de la sangre en el que observa la respuesta del sistema inmunitario a la vacunación o a las infecciones con	Serologías obtenidas de pacientes diagnosticados de DRESS contra VH6, VH7, VEB, CMV	Cualitativa dicotómica	Positivo Negativo

PCR Sars-Cov 2	Técnica de la biología molecular desarrollada para obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular, partiendo de un mínimo; en teoría basta partir de una sola copia de ese fragmento original, o molde.	Pruebas PCR vs SARS COV-2	Cualitativa dicotómica	Positivo Negativo
Edema facial	Acumulación de líquido en los tejidos de la cara	Aumento de volumen en cara de paciente diagnosticado	Nominal dicotómica	Si No

Desenlace	Modo en que se resuelve o acaba una acción	Paciente con resiliencia de síntomas o complicaciones	Nominal dicotómica	Resolución Complicaciones
-----------	--	---	--------------------	---------------------------

## Resultados

Se identificaron los expedientes que cumplieron con los criterios de selección obteniéndose 32 casos clasificados como DRESS, sin embargo, se excluyeron 26 expedientes ya que no cumplieron con los criterios de diagnóstico DRESS.

Se analizaron 8 expedientes en el análisis, de los cuales el 25% (n=2) eran mujeres y el 75% (n=6) hombres. El lugar de origen del 37% (n=3) fue la ciudad de México, otro 37% (n=3) fue del Estado de México, un paciente era de Guerrero y otro de Morelos, sin embargo habitaban en la ciudad de México al momento del diagnóstico. La edad de los pacientes fue de 5 a 15 años, en promedio 11 años 8 meses con una desviación estándar de 3 años 2 meses. El fármaco desencadenante en el 50% (n=4) fue fenitoína, los 4 casos restantes tuvieron fármacos desencadenantes diversos: clobazam, carbamazepina, lamotrigina y alopurinol (Tabla 2, Tabla 3 y Gráfica 3).

Tabla 2. Distribución de características sociodemográficas de los casos diagnosticados como DRESS

		n (%)
Sexo	Mujeres	2 (25)
	Hombres	6 (75)
Lugar de origen	Ciudad de México	3 (37.3)
	Estado de México	3 (37.3)
	Guerrero	1 (12.5)
	Morelos	1 (12.5)
Edad		$\bar{x} \pm DE$
	años	11.75 $\pm$ 3.24

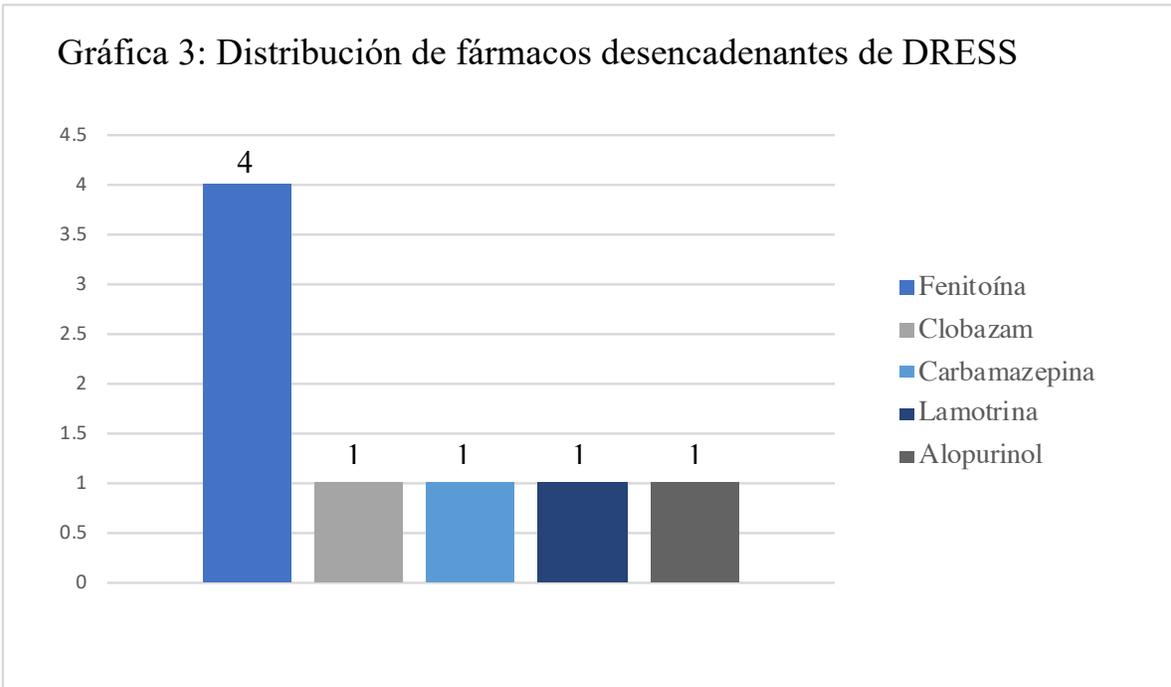
Las variables sexo y lugar de origen se presentan como total de casos y porcentajes correspondientes (n, %). La variable edad se presenta en media y desviación estándar ( $\bar{x} \pm DE$ ).

Tabla 3. Distribución de características de fármacos desencadenantes de los casos diagnosticados como DRESS

		n (%)
Fármaco desencadenante	Fenitoína	4 (50)
	Clobazam	1 (12.5)
	Carbamazepina	1 (12.5)
	Lamotrigena	1 (12.5)
	Alopurinol	1 (12.5)

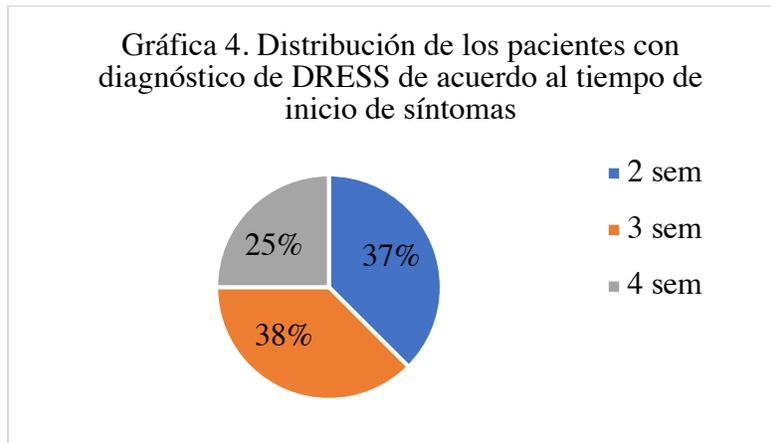
Fármaco desencadenante se presentan como total de casos y porcentajes correspondientes (n, %).

Gráfica 3: Distribución de fármacos desencadenantes de DRESS



Por otra parte, el tiempo promedio de inicio de síntomas fue de 2.87 +/- 0.83 semanas. (Gráfica 4).

Gráfica 4. Distribución de los pacientes con diagnóstico de DRESS de acuerdo al tiempo de inicio de síntomas

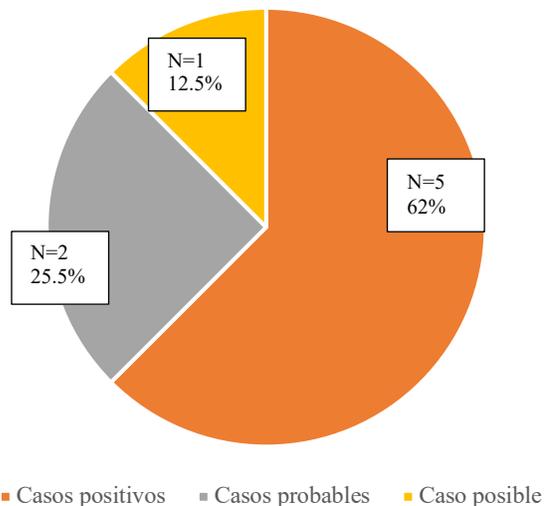


En la puntuación RegiSCAR, se considera diagnóstico de DRESS una puntuación mayor a 5 puntos, entre 4 y 5 puntos un caso probable, de 2-3 puntos un caso posible. La puntuación en estos pacientes el 62% , (n=5) de los pacientes fueron clasificados como positivos, el 25% , (n=2) como probables y el 12.5%, (n=1) casos posibles (Gráfica 5).

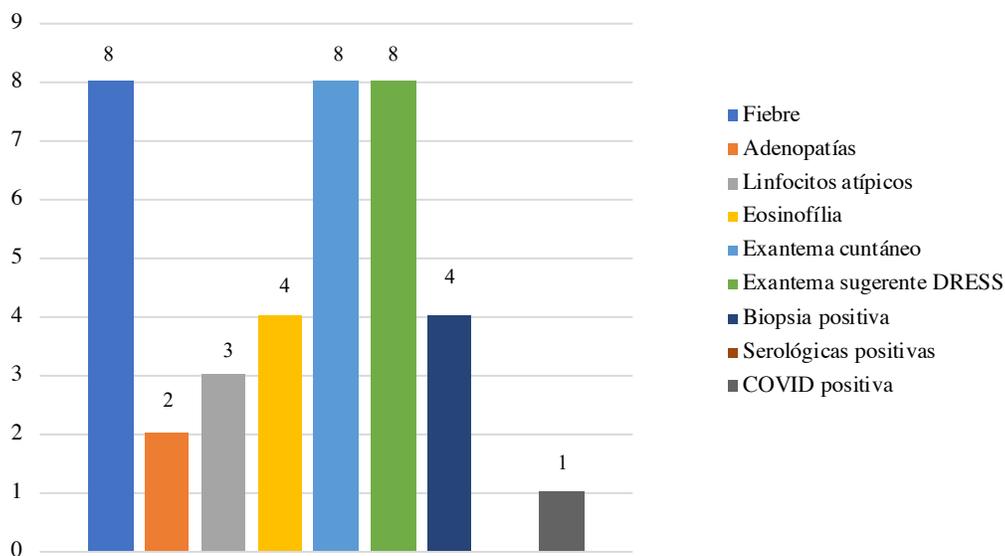
Todos los casos presentaron fiebre, solo dos casos (25%) adenopatías y 3 de ellos (37.5%) mostraron linfocitos atípicos. La eosinofilia se consideró en un porcentaje mayor o igual a 20% 4 casos (50%), cumplieron con este criterio. El exantema cutáneo sugerente de

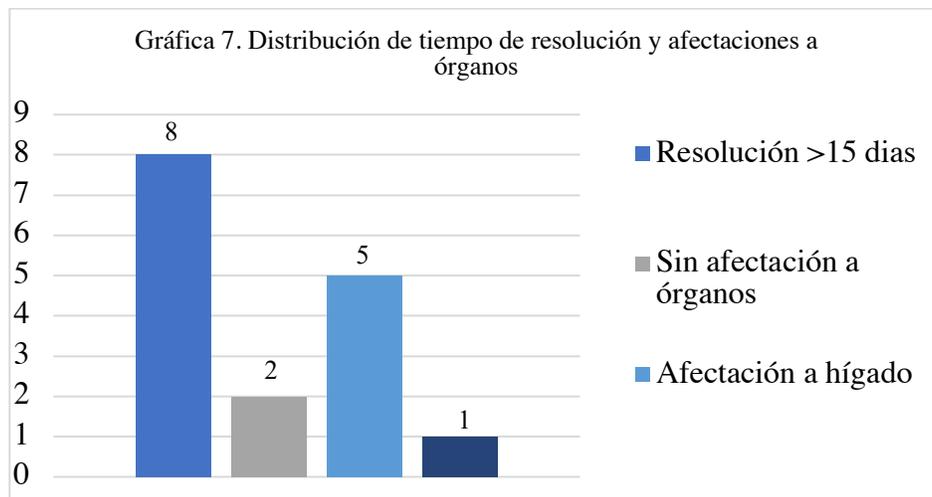
DRESS estuvo presente en todos los casos y tan solo se tiene dato de 4 biopsias indicativas (50%). Ningún caso mostró serológicas positivas para VH6-7, VEB o CMV. Un caso dio prueba positiva para COVID (12.5%) (Gráfica 6). Por último, en el 100% de los casos la resolución fue mayor a 15 días; además, de los 8 casos estudiados, en 5 (62.5%) de ellos se observaron daños a órganos específicamente a hígado y en solo un caso se observaron alteraciones renales, pulmonares, hepáticas y hematológicas (Gráfica 7).

Gráfica 5 Distribución de puntuación RegiSCAR por casos



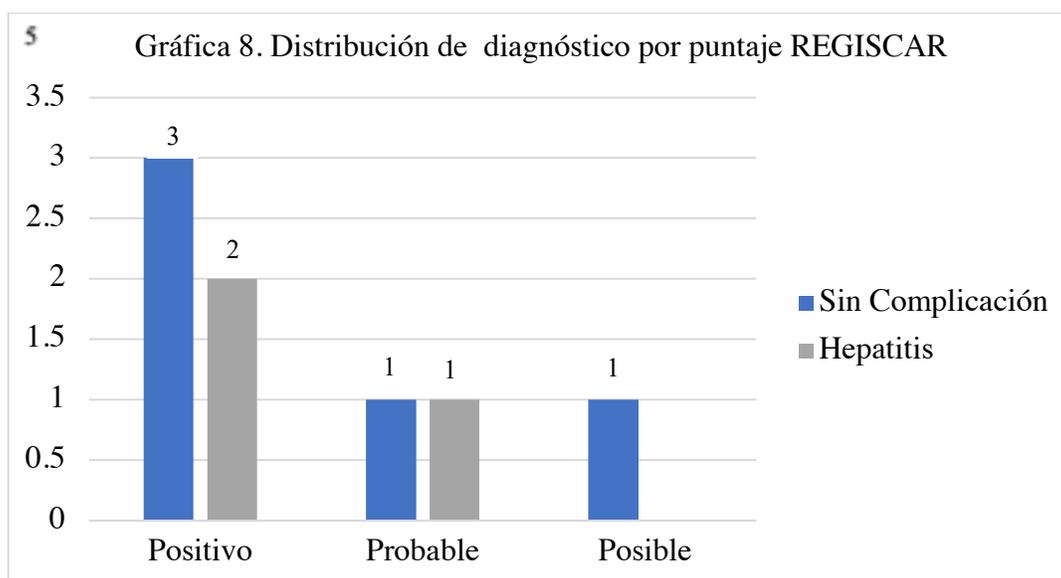
Gráfica 6. Distribución de características clínicas de pacientes con DRESS





El tratamiento empleado en un caso fue la prednisona (1 mg/kg/día), la metilprednisolona en 3 casos (de 1 a 2 mg/kg/día) e inmunoglobulina en un caso (1 g/kg/día) y en tres casos fue un tratamiento combinado de prednisona con inmunoglobulina o metilprednisolona con inmunoglobulina o los tres juntos.

El 62.5% (n=5) de los casos tuvieron una resolución sin complicaciones con un puntaje RegiSCAR  $4.8 \pm 1.3$  y 3 casos desarrollaron hepatitis con un puntaje RegiSCAR  $5.3 \pm 0.57$ ; el diagnóstico por puntaje RegiSCAR para los pacientes sin complicaciones fue: 3 pacientes positivos, 1 paciente probable y 1 paciente posible; para los pacientes que desarrollaron Hepatitis, 2 pacientes positivos, 1 probable y ninguno posible (Gráfica 8).



A continuación, se describen los casos de DRESS con respecto a su resolución (Sin complicaciones vs Hepatitis), debido a que el tamaño de casos en cada una de las

categorías fue muy bajo, estudios analíticos comparativos (ejemplo: Chi cuadrada, U de Man Whitney) no pueden ser empleados; sin embargo, se presentan de forma descriptiva (Tabla 3).

Tabla 3. Comparación de características clínicas de los pacientes de acuerdo a su resolución.

		Resolución	
		Sin complicación n = 5	Hepatitis n = 3
		$\bar{x}\pm DE$	$\bar{x}\pm DE$
REGISCAR puntos	puntuación	4.8±1.3	5.3±0.57
		n (%)	n (%)
REGISCAR	Positivo	3 (60)	2 (66.6)
	Probable	1 (20)	1 (33.3)
	Posible	1 (20)	0 (0)
Fiebre	Positivo	5 (100)	3 (100)
Adenopatías	Positivo	0 (0)	2 (66.6)
Linfocitos atípicos	Positivos	2 (40)	1 (33.3)
Eosinofilia	Positiva	2 (40)	2 (66.6)
Exantema	Cutáneo	5 (100)	3 (100)
	Sugerente de DRESS	5 (100)	3 (100)
Biopsias	Positivas	3 (60)	1 (33.3)
Pruebas serológicas	Positivas	0 (0)	0 (0)
COVID	Positiva	1 (20)	0 (0)
Resolución	>15 días	5 (100)	3 (100)
Tratamiento	Prednisona	1 (20)	0 (0)
	Metilprednisolona	3 (60)	0 (0)
	Inmunoglobulina	0 (0)	1 (33.3)
	Combinado	1 (20)	2 (66.6)

La variable REGISCAR puntos se presenta en media y desviación estándar ( $\bar{x}\pm DE$ ). El resto de las variables se presentan como total de casos y porcentajes correspondientes (n, %).

Se documentó recaída en 1 paciente, con afección cutánea y ligera elevación de enzimas hepáticas, sin requerir hospitalización.

## **Discusión**

A partir de los resultados obtenidos se demuestra que en la población sociodemográfica estudiada con síndrome de DRESS en pacientes pediátricos se presenta en el sexo masculino con mayor frecuencia en un 75%, entre los 11 años 8 meses de edad. Como fármaco asociado más común se asocia la fenitoína.

El inicio de los síntomas posterior al tratamiento con fármaco asociado fue del 37% a las 2 semanas y 38% a las 3 semanas, siendo menos frecuente posterior a este tiempo, 25% a las 4 semanas.

Entre las características clínicas el 100% de los pacientes presentaron fiebre y exantema cutáneo sugerente de DRESS. Es importante destacar que, aunque no hay una biopsia específica para síndrome de DRESS solo el 50% de los pacientes contaban con una biopsia sugerente de síndrome de DRESS, al igual sólo el 50% de los pacientes cursó con eosinofilia.

Solo 3 pacientes tuvieron en frotis linfocitos atípicos, 2 pacientes adenopatías, ninguno presentó serologías positivas para virus herpes, y solo un paciente presentó prueba positiva para Sars-COV2.

Esto concuerda con estudios realizados en población pediátrica de Líbano, Túnez y la India. En Beirut, Afiouni et al realizaron una revisión descriptiva de 354 pacientes, de estudios escritos en inglés y francés en el cual concluyeron que la edad promedio de pacientes afectados era de 8,8 años, el tiempo medio desde la toma del fármaco hasta la aparición del primer síntoma fue de 18,9 días. Los fármacos antiepilépticos fueron el principal desencadenante, seguidos de los antibióticos. La presentación clínica inicial fue más común fue eritrodermia y los corticoides fueron la base del tratamiento. (4)

En Túnez, Widd et al describieron 16 casos pediátricos, en donde la media de los pacientes fue de 6 años y de igual forma los fármacos más asociados fueron los anticonvulsivos en un 68%, el periodo de latencia desde el uso del fármaco hasta el inicio de los síntomas fue de 21 días. El cuadro clínico fue principalmente afección cutánea seguida de hepática, teniendo únicamente eosinofilia en el 62% de pacientes. (19)

En la India, Soraia et al describieron los casos de 11 pacientes, estos menores de 12 años teniendo como principal fármaco desencadenante la lamotrigina pero en esta serie de casos también se documentó la penicilina como causante de DRESS. (13)

En Estados Unidos en Indiana se describieron 10 casos de pacientes pediátricos en donde se documentó que el 62% fue originado por antibióticos y en un estudio de 130 casos se documentó que hasta el 30% de casos de síndrome de DRESS fue secundario a antibióticos.(2)

Esto difiere de nuestro estudio ya que ningún caso de síndrome de DRESS fue secundario al uso de antibióticos. Sin embargo hay más estudios que avalan que es posible esta presentación. Por lo tanto debemos tenerlo en consideración, no como primera opción de fármaco asociado ya que en diferentes revisiones se han visto que son más frecuentes los antiepilépticos, pero siempre como segunda probable opción los antibióticos.

En cuanto al tratamiento se ha visto que lo inicial es el retiro del fármaco asociado con posterior inicio de esteroides sistémicos a dosis plena.

En el caso de nuestros 8 pacientes documentados, tuvimos distintos tratamientos posterior al retiro del fármaco. Todos ellos seguidos de esteroide a dosis plena o en bolos. En pacientes con mayor gravedad, se les administró inmunoglobulina, todos presentando mejoría.

Metterle et al en un estudio de casos de 130 pacientes concluyeron que el tratamiento con mayor frecuencia fue administrado posterior a la suspensión del fármaco fueron los esteroides, orales e intravenosos, inmunoglobulinas, plasmaféresis y ganciclovir. Pero refieren que el uso de inmunoglobulina sin asociarlo a esteroides no es eficaz. La plasmaféresis se realizó en caso de que el paciente se encuentre grave. Y el ganciclovir por la asociación de reactivación de herpes tiene un uso controvertido. De igual forma sin dar resultados satisfactorios. (8)

Nguyen et al realizaron un estudio de casos y controles retrospectivo en Massachusetts , en pacientes adultos con síndrome de DRESS. Veintiuno tratados con corticoides y cinco con ciclosporina por tener contraindicados los esteroides en este estudio observo que los pacientes tratados con ciclosporina tuvieron menos tiempo de hospitalización y una mejoría más rápida de signos y síntomas en comparación de pacientes tratados con esteroides. (20)

En los caso descritos en el Hospital Infantil de México no se utilizó en ninguna ocasión ciclosporina. Pero podríamos plantearlo en nuevos casos.

Dentro de el desenlace de nuestros pacientes sólo 5 pacientes presentaron afección hepática y 1 a demás de hepatitis afección renal, pulmonar y hematológica todos presentaron mejoría. No hubo defunciones secundaria a este proceso.

Metterle et al en el estudio de 130 casos describieron que la mortalidad en pacientes pediátricos es de 5.4%, teniendo como principales secuelas enfermedades autoinmunes, tiroiditis, diabetes e insuficiencia hepática. (8)

Ninguna de estas documentada hasta la fecha en los pacientes descritos en este estudio.

De los casos estudiados solo un paciente presentó recaída, quien inicialmente tuvo una puntuación de RegiSCAR de 5 puntos, y presentó hepatitis. La recaída fue 4 años después con afección cutánea y hepatitis tratado ambulatoriamente, sin ptesentar mas complicaciones.

Afiouni et al en el estudio de 354 pacientes documentaron DRESS recidivante en 17 niños. La fiebre, el edema facial, la linfadenopatía, y visceral predijeron la reactivación de DRESS en los niños. (4) Lo que concuerda en el caso del paciente con reactivación presento todos estos signos y síntomas.

Debido al bajo número de casos no fue posible realizar un análisis comparativo cuyo resultado fuera confiable, sin embargo, cabe mencionar que el rango de tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta el momento de atención médica.





## Referencias bibliográficas

1. Mori, F., Caffarelli, C., Caimmi, S., Bottau, P., Liotti, L., Franceschini, F., . . . Crisafulli, G. (2019). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children. *Acta biomedica*, 66-79. (14, 15)
2. Oberlin, K., Moghadam, S. R., Alomari, A., & Haggstrom, A. (2019). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Pediatric case series and literature review. *Pediatric Dermatology*, 1-6. (16)
3. Sarita Sasidharanpillai, S. S. (2016 ). Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms in Children: A Prospective Study. *Pediatric Dermatology*, 162-165. (18)
4. Afiouni, R., Zeinaty, P., Kechichi, Kechichi, Kechichi, Kechichian, E., . . . Roland, T. (6 de Noviembre de 2021). Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A systematic review of the literature, with a focus on relapsing cases. *Pediatr Dermatology*, 38(1), 125-131 (2)
5. Grace, K., Katelyn, A., Dawn, D., Hand, J., & Megha, T. (2 de Apr de 2020). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in the pediatric population: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 83(5), 1323-1330. (6)
6. Han, X., Koh, M., & Wong, S. (28 de March de 2019). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms in a cohort of Asian children. *Pediatr Dermatol.*, 36(3), 324-329. (7)
7. Kim, G., Anderson, K., Davis, D., Hand, J., & Tollefson, M. (2 de Apr de 2020). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in the pediatric population: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 83(5), 1323-1330. (9)
8. Metterle, L., Escotilla, L., & Vidal, L. (2019). Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A systematic review of the literature. *Pediatric Dermatology*. (12)
9. Sandhu, S., Neema, S., & Vashisht, D. (2020). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A single center descriptive observational study. *Dermatologic Therapy*, 1-9. (17)
10. Adwan, M. H. (2017). Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome and the Rheumatologist. *Curr Rheumatol Rep*, 1-9. (1)
11. Martinez, S., Rodriguez, F., & Shear, N. (2019). Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): How Far Have We Come? 1-22. (10)
12. Shiohara, T., & Mizukawa, Y. (2019). Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergology International*, 301-308. (19)

13. Soraia Aparecida, M. M. (2017). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome). *Rev assoc med BRas*, 227-230. (21)
14. Misirlioglu, Gouvenir, & Bahceci. (2017). Severe cutaneous adverse drug reactions in pediatric patients: a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*, 57-63. (13)
15. Shiva Sharifzadeh, A. H. (2021). Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *European Journal of Clinical Pharmacology* , 275-289. (20)
16. Duong, T., Valeyrie-Allanore , L., & Wolkenstein , P. (2017). Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet*, 1996-2011. (4)
17. Karakayali, B., Yazar, A., Cakir, D., & Cetemen, A. (2017). Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome associated with cefotaxime and clindamycin use in a 6 year-old boy: a case report. *Pan Afr Med J.* , 218. (8)
18. Ange, N., Alley, S., & Suran, F. (2018). Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome successfully treated with mepolizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract.* , 1059-1060. (3)
19. Widd Kaabi, A. Z. (2019). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms in pediatric patients: A clinicopathological study of 16 cases in the National Center of Pharmacovigilance of Tunisia. *Elsevier Masson SAS*, 531-535. (22)
20. Emily Nguyen, D. Y. (2020). Evaluation of Cyclosporine for the Treatment of DRESS Syndrome. *JAMA Dermatology*, E1-E2. (5)



## ANEXO 2. Fotografías clínicas

Pacientes con exantema concordante con DRESS

Fig. 1



Fig.1 Edema facial y exantema macular en cabeza y tronco en paciente con síndrome de DRESS



Fig.2 Exantema macular de cabeza, tronco y extremidades superiores en paciente con síndrome de DRESS

Fig. 2



Fig. 3

Fig.3 Exantema macular en tronco y extremidades superiores en paciente con síndrome de DRESS



Fig. 4

Fig.4 Exantema macular en tórax, tronco y extremidades superiores en paciente con síndrome de DRESS



Fig. 5

Fig.5 Exantema macular en tronco en paciente con síndrome de DRESS



Fig. 6

Fig.6 Exantema maculo papular en extremidades superiores, antebrazo, dorso de mano y palma en paciente con síndrome de DRESS



Fig. 7



Fig. 8

Fig.7 Exantema maculo papular en extremidades inferiores, en paciente con síndrome de DRESS.  
Fig. 8 Exantema maculopapular en rodillas en paciente con síndrome de DRESS: