



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



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES, C.M.N. SIGLO XXI

**TÍTULO:**

RELACIÓN NEUTRÓFILO/LINFOCITO E HIPOALBUMINEMIA COMO  
VALORES PRONÓSTICOS TEMPRANOS EN PACIENTES CON  
SÍNDROME DE DRESS.

TESIS QUE PRESENTA:

QUETZALLI AZUCENA GUTIÉRREZ ESPEJO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE: MEDICINA  
INTERNA

ASESORES:

DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA.

MATRICULA: 99386474

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL H. E. CMN SXXI

DRA ALEJANDRA ALBARRÁN SÁNCHEZ

MATRÍCULA: 99383904

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL CMN SXXI

DRA. ALICIA LEMINI LÓPEZ

MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HE CMN SIGLO  
XXI

CD. MX. 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Viernes, 09 de septiembre de 2022**

**M.C. MAURA ESTELA NOYOLA GARCIA**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **RELACIÓN NEUTRÓFILO/LINFOCITO E HIPOALBUMINEMIA COMO VALORES PRONÓSTICOS TEMPRANO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DRESS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional  
R-2022-3601-211

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

ATENTAMENTE

**Dr. José Luis Martínez Ordaz**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Impresión

**IMSS**

SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité de Ética en Investigación **36018**

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

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**

Registro CONSODETICA **CONSODETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Jueves, 01 de noviembre de 2022**

**M.C. MAURA ESTELA NOYOLA GARCIA**

**PRESENTE**

tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación, en su título **DEFIACIÓN NEUTRÓFILO/LINFOCITO E HIPOALBUMINEMIA COMO VALORES PRONÓSTICOS TEMPRANO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DRESS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

Sin número de registro

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

ATENTAMENTE

**Dr. MARTHA LETICIA GONZALEZ BAUTISTA**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 36018

Impreso

## DEDICATORIAS

A mis padres, Miguel y Cristina, así como a mis hermanos, a quienes debo todo en la vida, por siempre confiar en mí.

A los dres Alejandra Albarrán, Maura Estela y Paolo Minutti, por su valioso apoyo en todo momento durante el desarrollo de este trabajo, además de aportar en mi crecimiento académico y profesional.

Al Dr. Juan Carlos Anda, por su apoyo en el servicio de Medicina Interna

A mis profesores del primer año de residencia Dr. José Cruz Roberto Chévez, Norma Angélica Díaz por ayudarme a no rendirme ante las adversidades de la residencia médica y seguir mi sueño de llegar a la subespecialidad y seguir adelante.

A mi mejor amiga Eli, al amor de mi vida Roos.

<b>1.- Datos del alumno</b>	
Apellido paterno:	<b>GUTIÉRREZ</b>
Apellido materno:	<b>ESPEJO</b>
Nombres:	<b>QUETZALLI AZUCENA</b>
Teléfono:	55 86 91 52 02
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o Escuela:	Facultad de Estudios Superiores "Zaragoza"
Carrera:	Médico Cirujano
Número de Cuenta:	31027696-2
<b>2. Datos del asesor(es)</b>	
Apellido paterno:	<b>NOYOLA</b>
Apellido materno:	<b>GARCÍA</b>
Nombre(s):	<b>MAURA ESTELA</b>
Teléfono:	56276900 ext.21551
Correo:	mnoyola.g@gmail.com
Apellido paterno:	<b>ALBARRÁN</b>
Apellido materno:	<b>SÁNCHEZ</b>
Nombre(s):	<b>ALEJANDRA</b>
Teléfono:	56276900 ext.21551
Correo:	albarranalejandra@gmail.com
Apellido paterno:	<b>LEMINI</b>
Apellido materno:	<b>LÓPEZ</b>
Nombre(s):	<b>ALICIA</b>
Teléfono:	5556276900 ext.21539
Correo:	aleminil65@gmail.com
<b>3. Datos de la Tesis</b>	
<b>Título:</b>	RELACIÓN NEUTRÓFILO/LINFOCITO E HIPOALBUMINEMIA COMO VALORES PRONÓSTICOS TEMPRANOS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DRESS.
<b>No. de páginas:</b>	47
<b>Año:</b>	2022
<b>Número de registro:</b>	

## ÍNDICE

1. Resumen.....	1
2. Introducción.....	2
3. Planteamiento del problema.....	17
4. Justificación.....	17
5. Pregunta de investigación.....	17
6. Objetivos.....	17
7. Hipótesis.....	18
8.- Material y métodos.....	18
I.- Tipo de estudio.....	18
II.- Universo de trabajo.....	18
III.- Lugar de desarrollo del estudio.....	18
IV.-Tipo de muestreo.....	18
V.- Criterios de inclusión.....	18
VI.- Criterios de exclusión.....	18
VII.- Descripción de las variables de estudio.....	19
9.- Metodología y procedimientos.....	29
10.-Consideraciones éticas.....	29
11.-Análisis estadístico.....	30
12.-Recursos, financiamiento y factibilidad.....	31
13.- Factibilidad y financiamiento.....	
14.-Cronograma de actividades.....	31
15.-Resultados.....	31
16.- Discusión.....	36
17.- Conclusiones.....	38
18.- Referencias bibliográficas.....	39
19.- Anexos.....	44

## 1.- Resumen.

El síndrome de DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) es una reacción severa a fármacos poco frecuente; pero sin embargo, potencialmente mortal, que se caracteriza por una combinación de características entre las que destacan afección multiorgánica, anomalías hematológicas (eosinofilia, linfadenopatías, linfocitos atípicos) exantema y fiebre. En nuestro país, desconocemos las características clínicas, demográficas y los fármacos que con mayor frecuencia se asocian a este síndrome. Hay datos limitados sobre el valor pronóstico de ciertos marcadores de inflamación como PCR e Índice Neutrófilo Linfocito (INL) en los pacientes con reacciones cutáneas adversas.

**Objetivo:** Describir las características clínicas, demográficas, los fármacos que con mayor frecuencia se asocian al síndrome de DRESS y determinar la relación con el marcador de inflamación Índice Neutrófilo Linfocito y el grado de hipoalbuminemia con el estado de gravedad del paciente.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal en el cual se incluyeron los expedientes de pacientes hospitalizados con criterios diagnósticos definitivos de síndrome de DRESS, en seguimiento por consulta externa en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional (C.M.N.) Siglo XXI, a partir de enero 2016 a Marzo 2022.

**Análisis estadístico:** Las variables cualitativas se reportaron en frecuencias y porcentajes. Las cuantitativas, dependiendo de su distribución en medidas de tendencia central. A las variables que en el análisis bivariado tuvieron diferencia significativa  $p < 0.05$  se les calculó OR y el mejor punto de corte con curva ROC para gravedad con el paquete estadístico SPSS versión 21.

**Lugar del estudio:** Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

**Conclusiones:** La albumina y el INL no mostraron diferencia en pacientes graves con síndrome de DRESS. Las transaminasas ALT > 209 y los días de estancia



hospitalaria > 14.5 días, aumentan probabilidad de gravedad del síndrome de DRESS.

## **1.-Introducción**

En 1996 Bocquet describió una condición inducida por fármacos caracterizada por un exantema, fiebre, linfadenopatías, anomalías hematológicas, hepatitis, afección renal, pulmonar, cardíaca o incluso pancreática y la denominó *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*.<sup>6,7</sup> Es una reacción severa a fármacos, poco frecuente pero potencialmente mortal, que se caracteriza por una combinación de características variables, las cuales comúnmente reportadas son afección multiorgánica, activación linfocítica, (linfadenopatías, linfocitosis, eosinofilia) exantema y fiebre, de inicio tardío y duración más prolongada que otras reacciones cutáneas adversas secundarias a fármacos.<sup>1, 2 3</sup>

## **INCIDENCIA.**

Se ha estimado su incidencia entre 1 por cada 1000 y 10,000 exposiciones a los fármacos involucrados, siendo más común en adultos.<sup>6</sup> No se ha demostrado predilección por alguna edad o sexo en específico. La edad media al diagnóstico es de aproximadamente 51 años para los hombres y 55 años en mujeres (rango 0-83 años) y sólo el 7% de los pacientes son menores de 20 años. No hay variación en cuanto a las estaciones del año.<sup>8</sup> La mortalidad es en orden de 10-20% y la falla hepática es la causa más común de la misma.<sup>3,6.</sup>

En el estudio RegiSCAR, un registro europeo acorde a la presencia de reacciones adversas, con la participación de varios países, predominó el sexo femenino, tendiendo a ser más jóvenes especialmente en pacientes cuya reacción estuvo relacionada con antibióticos (39 vs 51 años). No hubo diferencia acorde al género sobre la indicación del fármaco causante, la comorbilidad más frecuente fue epilepsia en un 20%, con inmunocompromiso en 10% de los pacientes.<sup>2</sup> En el Centro Médico Nacional Siglo XXI, López Rocha et al, describen una serie de casos de 6 pacientes de 2012 a 2013, con una prevalencia de 12.5% en cuya serie 4 de ellos se debieron a Fenitoína y 2 relacionados con carbamazepina.<sup>9</sup>

## **PATOGÉNESIS**

Aunque no está dilucidado del todo, son esenciales tres componentes: uno genético que altera la respuesta inmune, un factor desencadenante, (la mayoría de las veces una infección viral) y por último un defecto en el metabolismo del fármaco.<sup>4</sup>

Estudios recientes han sugerido una relación entre el Virus del Herpes Humano y el síndrome de DRESS, siendo el VHS 6 el inicialmente propuesto. La reactivación del VHS 6 puede detectarse en más de 70% de los pacientes.<sup>4,11</sup> Aunque también se han descrito el HSH 7, Virus de Epstein Barr (VEB) y Citomegalovirus, el cual es un fenómeno que ocurre en hasta 75% de los pacientes.<sup>10,12</sup> Se propone una respuesta inmune contra el fármaco, con la subsecuente activación viral relacionada con una tormenta de citocinas responsable de la mayoría de las manifestaciones del síndrome de DRESS, documentando una respuesta de células Th1 contra antígenos virales y la producción de IL-2, IL-6, TNF e interferón en linfocitos CD8+ dirigidos contra los antígenos del VEB.<sup>13</sup> La producción de IL-10 por las células B y la inflamación pueden promover la reactivación viral. La expansión de la población de células T reguladoras se encuentra en el síndrome de DRESS, el cual puede jugar un papel en la reactivación de VHS-6, la función alterada de estas células puede jugar un rol en la prevalencia de enfermedades autoinmunes evidenciadas después del síndrome.<sup>14</sup>

Los estudios de farmacogenética han encontrado una asociación entre el síndrome de DRESS y varios haplotipos de antígenos leucocitarios humanos.<sup>10</sup> El HLA-B\*58:01 se asocia con DRESS inducido por alopurinol, con un OR de hasta 85.36.<sup>4</sup> De manera similar, el HLA -B\*5701 se asocia con el síndrome de DRESS inducido por abacavir y el HLA -B\*1502 con carbamazepina.<sup>11,13,14</sup>

## **EOSINOFILIA**

Las reacciones cutáneas inducidas por fármacos generalmente se asocian a eosinofilia, y la infiltración cutánea por estas células juega un rol importante en el exantema. Los eosinófilos son granulocitos circundantes involucrados en las defensas del huésped contra parásitos, bacterias virus y en reacciones alérgicas, así como en diversas respuestas inflamatorias y pueden regular la inmunidad innata y adaptativa. Se derivan de precursores de la médula ósea y se diferencian principalmente en respuesta a la IL-5 y la eotaxina 1. La IL-5 es una citocina clave para la supervivencia, proliferación y activación de los eosinófilos.

## **PATOLOGÍA**

No hay hallazgos histopatológicos específicos en las biopsias de piel que sean características. Las principales reacciones histológicas asociadas con DRESS incluyen dermatitis de interfase con vacuolización basal, (75%) patrón esponjiforme, (40-70%) infiltrado de linfocitos perivasculares, extravasación de eritrocitos, destrucción de la pared del vaso (50%), así como orto queratosis, paraqueratosis y acantosis.<sup>4</sup>

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Otras reacciones cutáneas adversas incluyen la pustulosis exantematosa generalizada síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica. Las reacciones farmacológicas exantematosas generalmente se presentan con exantemas morbiliformes y maculopapulares y síntomas sistémicos leves (fiebre de bajo grado, prurito, eosinofilia leve) pero la afección visceral generalmente está ausente, además la latencia entre la exposición al fármaco y el inicio de la enfermedad es más corta (5-14 días). El diagnóstico diferencial también incluye la enfermedad de Still, mononucleosis infecciosa, pustulosis exantematosa generalizada, infección por parvovirus B19, sarampión, dengue, virus Coxsackie, linfomas angioinmunoblásticos y enfermedad de Kawasaki.<sup>7,8,13.</sup>

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

El inicio de los síntomas a menudo es retardado, ocurriendo entre 2-8 semanas luego de la exposición al fármaco, siendo los síntomas más comunes la fiebre y el exantema, aunque se ha descrito un período de hasta 16 semanas.<sup>3,4,6</sup> A veces puede haber síntomas prodrómicos consistentes con una infección de vías aéreas superiores, sugiriendo a las infecciones virales como un posible desencadenante.<sup>8</sup> La fiebre es la manifestación más común (90-100% de los casos).<sup>4</sup> Existen manifestaciones pulmonares, renales, hepáticas, neurológicas, hematológicas, gastrointestinales e incluso afección del miocardio.<sup>6,7</sup> A continuación se mencionan los aparatos y sistemas en los cuales se ha descrito afectación y sus manifestaciones:

**PIEL:** El exantema comienza como una erupción maculopapular, la cual es vista en un 87% de los casos, que puede progresar a un eritema coalescente.<sup>11</sup> Hallazgos adicionales incluyen púrpura, pústulas y dermatitis exfoliativa.<sup>3</sup> Puede presentarse primero en la región facial, para posteriormente extenderse a cuello, tronco, brazos y miembros inferiores.<sup>14</sup> El edema facial se presenta hasta en el 30 a 70% de los casos.<sup>16</sup> El prurito puede ser un síntoma acompañante. La afección de las mucosas puede observarse en hasta un 50%, principalmente en los labios y cavidad oral.<sup>3,7,10</sup>

**AFECCIÓN HEMATOLÓGICA:** La más característica es la eosinofilia (82-95% de los casos) pudiendo ser de hasta más de 2000 cels/ $\mu$ L<sup>14</sup>, leucocitosis (95%) neutrofilia, (78%) linfocitosis (25-52%), monocitosis (69%) y linfocitos atípicos en frotis de sangre periférica (35-67%)<sup>3</sup>

### **AFECCIÓN DE ÓRGANOS INTERNOS**

**HÍGADO:** La lesión hepática es la manifestación visceral más común del síndrome de DRESS el cual ocurre en 53-90% de los casos. Los patrones de lesión hepática incluyen el tipo colestásico en un 37%, hepatocelular en 19% y mixto en un 27%.<sup>10</sup> La hepatitis se observa más comúnmente con fenitoína.<sup>16</sup>

**AFECCIÓN RENAL:** El espectro de lesión renal en pacientes con síndrome de DRESS varía desde proteinuria hasta falla renal establecida, siendo frecuentemente

visto en asociación con alopurinol.<sup>21</sup> Se presenta una nefritis intersticial aguda hasta en un 10-30% de los casos. Hasta el 3% de los pacientes requiere terapia sustitutiva.

**PULMONAR:** Los síntomas de afección pulmonar que ocurren hasta en un 30% de los pacientes con síndrome de DRESS incluyen disnea y tos seca. Las complicaciones incluyen neumonitis intersticial aguda, pleuritis y síndrome de distrés respiratorio.<sup>3</sup>

**AFECCIÓN CARDÍACA:** Ésta ocurre en hasta un 2-20% de los casos. Es una complicación grave y un factor de mal pronóstico. La afección cardíaca puede categorizarse con miocarditis por hipersensibilidad y miocarditis necrosante eosinofílica, a la cual se asocia con una mortalidad del 50%. El diagnóstico definitivo se basa en una biopsia endomiocárdica.<sup>10</sup>

**SISTEMA NERVIOSO:** Se ha descrito en un 2-8% de los casos como parálisis de Bell, neuropatía periférica, meningitis aséptica, vasculitis cerebral y encefalitis límbica.

**OTROS ÓRGANOS:** La afección gastrointestinal es menos común. Incluye sangrado gastrointestinal, esofagitis, perforación intestinal, colecistitis y pancreatitis. Complicaciones raras incluyen miositis, afección tiroidea, uveítis y síndrome hemofagocítico.<sup>10</sup>

## **FÁRMACOS DESENCADENANTES**

En una revisión de la literatura de 172 casos, se encontraron 44 fármacos relacionados con el síndrome de DRESS, ocupando la carbamazepina el 27% de los casos, alopurinol el 11-18%, dapsona 12% lamotrigina 6%, fenobarbital 6% y fenitoína en el 4%.<sup>12</sup> A continuación se agrupan por categorías los fármacos descritos:

**Antiepilépticos:** Fenitoína, carbamazepina, levetiracetam, ácido valproico, oxcarbazepina, fenobarbital, lamotrigina, valproato sódico. Estos fármacos también pueden actuar directamente en el DNA del huésped o del virus para afectar mecanismos silenciadores, más notablemente de promotores virales.<sup>13</sup> El riesgo

estimado a la primer o segunda prescripción de un antiepiléptico aromático es de 1-4.5 en 10,000.

**Antidepresivos:** Desipramina, amitriptilina

**Antibióticos:** Linezolid, doxiciclina, piperacilina/ tazobactam, trimetoprima con sulfametoxazol, dapsona, amikacina, amoxicilina, azitromicina, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, levofloxacino, meropenem, teicoplanina, nitrofurantoína, minociclina, vancomicina isoniazida, etambutol, rifampicina ácido para aminosalicílico y estreptomina.

**Antivirales:** abacavir, tenofovir, zidovudina, raltegravir, nevirapina, 6 telaprevir y zalcitabina.

**AINES:** Ácido acetil-salicílico, celecoxib, ibuprofeno, paracetamol y fenilbutazona

**Inmunomoduladores:** Lenalidomina, everolimus<sup>7</sup>

**Misceláneos:** Los IECA, principalmente el enalapril y el captopril. Entre los Beta bloqueadores se encuentra el atenolol. También se han reportado casos con febuxostat,<sup>7</sup> bloqueadores de los canales de calcio, deferasirox, enoxaparina, metformina, hidroclorotiazida, atorvastatina, clopidogrel, codeína, quinina, tiamina, espironolactona, ranitidina, azatioprina, dobutamina pirazinamida e inhibidores de la bomba de protones.<sup>1,13.</sup>

## TRATAMIENTO

El manejo es principalmente sintomático y de soporte. No hay ensayos clínicos aleatorizados que evalúen el tratamiento de esta entidad, ni tampoco guías basadas en evidencia. El abordaje y manejo generalmente se basa en la severidad de las lesiones dérmicas y afección orgánica.<sup>10</sup> La suspensión inmediata del fármaco desencadenante es esencial, aunque a veces no es evidente. El cuidado de la piel suele incluir esteroides tópicos. Para el alivio sintomático del prurito se puede usar antihistamínicos H1 y corticoides tópicos de alta potencia en ausencia de datos de severidad.<sup>7,15</sup> No existen estudios clínicos aleatorizados para demostrar la eficacia de los esteroides sistémicos, sin embargo, la sociedad francesa de dermatología en su opinión de expertos en 2010 recomienda el uso de corticoides sistémicos a dosis

equivalentes de 1mg/kg/día de prednisona en pacientes con datos de severidad, es decir, afección sistémica, los cuales incluyen: Elevación de las transaminasas más de 5 veces los valores normales, afección renal, neumonía, hemo-fagocitosis o afección cardíaca.<sup>4</sup> Se debe titular en un período de 8-12 semanas para evitar recaídas.

Otras terapias de segunda línea son ciclosporina.<sup>10,18</sup> También se ha comunicado adecuada respuesta al tratamiento con ciclofosfamida en pacientes con síndrome de DRESS.<sup>16</sup>

Además, se recomienda el uso de Inmunoglobulina IV a una dosis de 2 g/kg durante 5 días junto con corticoides sistémicos, indicada en el contexto de gravedad, tal como hemo fagocitosis con falla medular, encefalitis, hepatitis fulminante o síndrome de distrés respiratorio. Además, proponen el uso de ganciclovir en pacientes con datos de severidad y confirmación de una reactivación del VHH 6.

## **ABORDAJE DIAGNÓSTICO**

Se han propuesto al menos 3 tipos de criterios diagnósticos. El originalmente propuesto por Bocquet en 1996 puede ser eficiente en el escenario clínico, los cuales comprenden sólo 3 requisitos: Exantema, eosinofilia mayor a 1500/  $\mu$ L y afección de órganos internos manifestada como elevación de transaminasas mayor de 2 veces el límite superior, linfadenopatía mayor de 2 cm de diámetro, o nefritis, neumonía intersticial o miocarditis.<sup>15</sup> Posteriormente se definieron los criterios SCAR-J, por el Comité Japonés de Búsqueda de Reacciones Cutáneas Adversas Severas, definidos establecido con siete criterios típicos o al menos los primeros 5 criterios (atípicos):

## **CRITERIOS SCAR-J <sup>13</sup>**

- 1.- Exantema maculopapular que se desarrolla dentro de 3 semanas después de iniciar el tratamiento.
- 2.- Hallazgos clínicos persistentes después de la suspensión del fármaco
- 3.- Fiebre mayor de 38.0°C

4.- Alteración en las pruebas de funcionamiento hepático (TGP mayor de 100 U/L)

5.- Anomalías en los niveles de leucocitos

- Leucocitosis (mayor a 11,000/mm<sup>3</sup>)
- Linfocitos atípicos (mayor de 5%)
- Eosinofilia (mayor de 1500/mm<sup>3</sup>)

6.- Reactivación de VHS 6

7.- Linfadenopatía

Con el fin de establecer criterios diagnósticos definidos, el sistema de clasificación RegiSCAR fue desarrollado por grupo de estudio internacional, un registro europeo de la severidad de las reacciones adversas, distribuyendo el puntaje basado en las características clínicas dividiéndolas en “definitivo” (puntaje mayor a 5) probable (4-5) y posible (2-3).<sup>7,11</sup> Se basa en siete parámetros diagnósticos, los cuales requieren un mínimo de 7 de 9 síntomas para el diagnóstico de DRESS (exantema como criterio independiente) y se requieren al menos 3.

#### **Puntuación diagnóstica RegiSCAR para síndrome de DRESS**

<b>Características</b>	<b>No</b>	<b>Sí</b>	<b>Desconocido</b>
<b>Fiebre (Mayor de 38.5°)</b>	-1	0	-1
<b>Linfadenopatías (más de 2 sitios, más de 1 cm)</b>	0	1	0
<b>Linfocitos atípicos</b>	0	1	0
<b>Eosinofilia</b>			
<b>700-1499 ó 10-19%</b>	0	1	0
<b>≥1500 o 20%</b>	0	2	0
<b>Exantema</b>			
<b>Extensión mayor del 50%</b>	0	1	0
<b>Al menos 2: Edema, infiltración, púrpura</b>	-1	1	0
<b>Biopsia que sugiera DRESS</b>	-1	0	0
<b>Afección de órganos internos</b>			



<b>Uno</b>		1	
<b>Dos o más</b>		2	
<b>Resolución en más de 15 días</b>	-1	0	-1
<b>Evaluación de otras causas potenciales</b> <b>ANA</b> <b>Hemocultivos</b> <b>Serología</b> <b>VHA/VHB/VHC/Chlamydia/Mycoplasma</b> <b>Otras serologías/PCR</b>			Ninguno positivo y más de 3 negativos: 1

Menor de 2: No 2-3 Posible 4-5: Probable Mayor de 5: Definitivo. El puntaje mínimo es -4 y el máximo de 9.15

A través de los años se han propuesto múltiples métodos para evaluar la causalidad del agente farmacológico incluyendo algoritmos operacionales, abordajes probabilísticos y juicio de expertos. En 1980, Naranjo y colaboradores designaron un método para evaluar la probabilidad de reacciones adversas con un cuestionario.<sup>20</sup>

Las recaídas se han descrito como reportes de casos independientes y se han relacionado con la suspensión o disminución de la dosis de esteroides. Esto es porque los pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar un síndrome de reconstitución inmune, que varía desde infecciones por CMV a enfermedades autoinmunes.<sup>8</sup> Son comunes tras la resolución de la fase aguda, ocurriendo en hasta un 25% de los casos, en un promedio de 4.5 meses tras la resolución.<sup>10</sup>

## **PRONÓSTICO**

Se logra la recuperación en un 90% de los pacientes, siendo la afección hepática es la causa más común de muerte.<sup>14</sup> Después de la suspensión del fármaco desencadenante, a la mayoría de los pacientes les toma semanas a meses recuperarse completamente. Se desconoce la prevalencia de secuelas.<sup>6</sup> Un estudio realizado por Chen. et al, reportó la incidencia de Enfermedad de Graves, alopecia

areta y Diabetes Mellitus <sup>21</sup> Un estudio japonés cuya revisión incluyó a 145 pacientes encontró una mayor relación con enfermedades autoinmunes tiroideas.<sup>22</sup>

## **BIOMARCADORES**

Se han determinado como marcadores de inflamación la Proteína C Reactiva, la cual es una proteína de fase aguda, la cual incrementa hasta 1000 veces su punto de corte en el estado inflamatorio. Es producida por el hígado en respuesta a la IL-6 y tiene efectos proinflamatorios, cuyos valores normales son hasta 10 mg/L. En un seguimiento de 94 pacientes se encontró que todos los casos obtuvieron un valor de PCR mayor a 10 mg/L. La media fue de 92.9+/- 62.2 (11.5-346 mg/L) en pacientes a quienes se le atribuyó el estado inflamatorio sólo al síndrome de DRESS.<sup>23</sup>

## **ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO**

El índice neutrófilo linfocito (INL) es un parámetro simple que indica el estado inflamatorio sistémico de los pacientes. Es un buen marcador para predecir el pronóstico y la mortalidad en muchas enfermedades, incluyendo el cáncer, infecciones y enfermedades inflamatorias. Se obtiene al dividir el número de neutrófilos entre el número de linfocitos. Incluso si el conteo de leucocitos es normal, la relación neutrófilo-linfocito ha demostrado jugar un papel predictivo en el pronóstico de un proceso inflamatorio. Los neutrófilos están ligados tanto a la respuesta inmune innata como adaptativa, en cuanto los linfocitos, en sus diferentes variedades son especialmente responsables de la inmunidad adaptativa, regulada por el complejo mayor de histocompatibilidad clase I, ligado a infecciones virales y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.<sup>24,25</sup> Se ha definido un rango normal entre 1-2. Valores más altos de 3.5 en adultos son patológicos y su punto de corte normal es cuestión de debate. Esta relación indica el equilibrio entre las respuestas inmunes innatas y adaptativas y es un excelente indicador de inflamación y estrés juntos.<sup>26</sup> Hay datos limitados sobre el valor pronóstico de este índice en los pacientes con reacciones cutáneas adversas. En un estudio realizado en pacientes que acuden al servicio de urgencias debido a reacciones cutáneas adversas relacionadas a medicamentos, el promedio de este índice fue

significativamente mayor en pacientes hospitalizados vs aquellos que egresaron del servicio de urgencias (6.13 vs 3.69,  $p=0.006$ ). El valor de corte óptimo se determinó en 8.4 para predecir la hospitalización, con sensibilidad de 40.5% y especificidad de 83.9% <sup>27</sup>

**HIPOALBUMINEMIA:** La hipoalbuminemia se asocia a inflamación. Aún hay confusión sobre su patogénesis y significancia clínica. El proceso inflamatorio incrementa la permeabilidad capilar y aumenta el volumen de distribución de la albúmina. Se ha demostrado también su vida media disminuye. Estudiada en el contexto de cirugía y quimioterapia, se ha descrito actúa como antioxidante en el intersticio y un proveedor de aminoácidos, aunque su infusión no ha demostrado disminuir los requerimientos de líquidos, tasas de infección y mortalidad, lo cual puede significar no existir una depleción de la misma o que la calidad de la albúmina administrada no es apropiada para fines antioxidantes. Se ha asociado con diversas patologías, incluyendo cirrosis, desnutrición, síndrome nefrótico y sepsis.<sup>34</sup> Su manejo debe ir dirigido a corregir la causa. No hay estudios que correlacionen el nivel de albúmina con el desenlace de estos pacientes.<sup>3</sup>

**Tabla 1.- Relación de reportes de casos de pacientes con síndrome de DRESS acorde a características demográficas y evolución.**

Autor	Li Wang, Xue-Ling Mei <sup>28</sup>	Yi-Chun Chen <sup>11</sup>	Renda, Landoni, Bertini et al. <sup>29</sup>	Sultan, Sameem, et al. <sup>30</sup>	RegiSCAR study <sup>2</sup>	Chiou, et al. <sup>5</sup>	Majed, et al. <sup>31</sup>	Mona Ben, Leclerc M et al. <sup>32</sup>	Cacoub P. et al. <sup>12</sup>	Ocampo Garza, et al. <sup>31</sup>
Período de seguimiento	2006-2015	1998-2008	2004-2014	2008-2012	2003-2009	2001-2016	1995-2006	2004-2008	1997-2009	2010-2014
Número de pacientes	104 63.5% mujeres 36.5% hombres	60 56% mujeres 43% hombres	91 64% mujeres 36% hombres	17 52.9% mujeres 47.1% hombres	117 55% mujeres 44.4% hombres	30 50% mujeres 50% hombres	15 66% mujeres 33% hombres	24 50% mujeres 50% hombres	172 83% hombres 47% mujeres	9 33% mujeres 66% hombres
Edad en años (media)	18-83 (52)	6-90 (54.5)	2-96 (59)	9-70 (29+-17.3)	48 (30-62)	13-78 (51)	(15-71) 39	22-84 (49)	(13-80) 49.0 +/- 23.5	16-68 (35.3)
Período de latencia	10-17 días	20.7 días	70-60 días	11-34 días	22 días (17-31)	3-60 días, media de 23.49 días	7-107 días	8 semanas	0.5-16 semanas	(28) 13-45 días
Fármaco mayormente involucrado	Antibióticos 35.6% Antiepilépticos (13%)	Alopurinol 19 (32%) Fenitoína 11 (18%) Dapsona 10 (17%) Carbamazepina 3 (5%)	Antiepilépticos 23.2% Antibióticos 20.8% Alopurinol 16%	Fenitoína 6 (35.3%) Antiepilépticos (64.7%) Alopurinol 2 (11.7%)	Antiepilépticos (35%) Alopurinol (18%) Sulfonamidas y dapsona (12%) Otros antibióticos (11%)	Alopurinol (36.7%) Carbamazepina (20%) Fenitoína (6.67%) Indometacina, (6.67%)	Alopurinol (26%) Minociclina (20%) Fenobarbital (6.6%) Lamotrigina (6.6%) Fenitoína (6.6%)	Alopurinol (16%) Sulfasalazina (12.5%) Trimetoprima/sulfametoxazol (12.5%) Otros antibióticos (20%)	Carbamazepina (27%) Alopurinol (11%) Lamotrigina (6%) Sulfalazina (6%) Fenobarbital (6%)	Carbamazepina (50%) Fenitoína (33%) Antituberculosos (22%) Amoxicilina (11%)

		Penicilina 3 (5%)				Vancomicina (6.67%) Levamisol (3.33%) Dapsona (3.33%)	Sulfazalazina (6.6%) Sulfadiazina (12%)	Cloroquina (8.3%) Carbamezepina (4.1%)	Abacavir (3%)	
<b>Comorbilidades previas</b>	Hipertensión arterial (21%) Diabetes Mellitus tipo 2 (9.6%) Hiperuricemia (6.7%) Hepatopatía (6.7%) Enfermedad coronaria (5.7%) Tuberculosis (3.8%) Enfermedad renal (3.8%)	No específica	Enfermedades autoinmunes (4.4%) Enfermedad neurológica o neuroquirúrgica (23.2%) Enfermedades infecciosas (20.8%) Hiperuricemia (16%) Enfermedades psiquiátricas (10.4%)	No específica	Epilepsia (20%) Enfermedad del tejido conectivo (8.5%) Diabetes Mellitus (12%) Enfermedad renal previa (6%) Hepatopatía (5.2%) Cáncer (5.1%) VIH 1 (1.3%) Infecciones 4 semanas previas a la presentación 25 (22.9%)	No específica	Epilepsia (13%) VIH(6%) Espondilitis anquilosante (6%) hiperuricemia (6%) Cirrosis (6%) Toxoplasmosis (12%) Acné (6%)	Inmunosuprimidos 46% Resto sin especificar	No específica	No específica

	Hipertiroidismo (2.8%) Epilepsia (2.8)		Enfermedades cardiovasculares (7.2%) Neoplasias (2.4%)							
<b>Manifestaciones clínicas</b>	Fiebre (86.5%) Exantema 100% Edema facial (26.9%) Eosinofilia (69.2%) Afección hepática (90.4%) Linfadenopatía (71.2%) Linfocitos atípicos (25.0%) Afección renal (8.7%) Afección cardíaca (5.8%)	Fiebre (87%) Exantema difuso (100%) Eosinofilia (52%) Falla hepática (6.6%) Linfadenopatía (31%) Linfocitos atípicos (63%) Afección renal (40%) Afección pulmonar (33%)	No específica	Exantema maculopapular (82.4%) Edema facial 10 (58.8%) Eosinofilia (88.2%) Afección hepática (100%) Linfadenopatía 6 (35.3%) Linfocitosis atípica (11.7%) Afección renal (58.8%) Artralgias (23.5%)	Fiebre (90%) Exantema (79%) Edema facial (76%) Eosinofilia (95%) Afección hepática (75%) Linfadenopatía (31%) Linfocitos atípicos (67%) Afección renal (32%) Leucocitosis (95%) Linfocitosis (52%) Monocitosis (69%)	Fiebre (72%) Exantema maculopapular (80%) Eosinofilia (48%) Afección hepática: (86.6%) Linfadenopatía (16%) Linfocitos atípicos (45%) Afección renal (53.3%) Páncreas (3%) Miocarditis: (6%)	No específica.	Fiebre (100%) Exantema (100%) Afección hepática (54%) Edema localizado o generalizado: (58%) Linfadenopatía: (33%) Nefritis (17%) Afección miocárdica (21%) Neumonitis (17%) Pancreatitis (4%)	Fiebre (64%) Exantema (97%) Edema facial (39%) Eosinofilia (66%) Afección hepática (94%) Linfadenopatía (56%) Linfocitosis atípica (27%) Afección renal (8%) Sistema nervioso central (2%) Afección miocárdica (2%)	Fiebre (66.7%) Exantema (100%) Edema facial (33.3%) Eosinofilia (88.9%) Afección hepática (88.9%) Adenopatías (22%) Linfocitosis (88.9%) Trombocitopenia (11.1%) trombocitosis (11.1%) Prurito (66.7%) Afección renal (11.1%)

	Afección pulmonar (6.7%)	Afección cardíaca (15%) Páncreas (5%) Linfocitosis (25%) Trombocitopenia (25%)		Falla hepática (5.9%) Leucocitosis (100%) Trombocitopenia (5.9%)	Trombocitosis (19%) Trombocitopenia (7%) Pulmonar (32%) Cardíaca, muscular (13%) Páncreas (4%)	Leucocitos: 18 de 30, 62% Trombocitopenia (38%) Eritrodermia (23%)				
<b>Tratamiento</b>	Glucocorticoides sistémicos (55.8%) Antihistamínicos (43%)	Corticoides sistémicos (75%) Inmunoglobulina (3%) Antihistamínicos orales (16%)	No especificado	Corticoides sistémicos (100%)	No especificado	Corticoides sistémicos (75%) Antihistamínicos orales y manejo de soporte (23%)	Glucocorticoides sistémicos (66%) Inmunoglobulina IV (20%)	Glucocorticoides	Glucocorticoides, no se especifica vía de administración ni dosis (78%) Inmunoglobulina intravenosa (9%)	Esteroides sistémicos: Dexametasona y prednisona; no se especifican más datos
<b>Mortalidad</b>	menor de 1%	10%	1.1%	5.9%	1.7%	No descrita	10%	No descrita	No descrita	0%

### **3. Planteamiento del problema**

El síndrome de DRESS es un padecimiento poco reconocido potencialmente mortal, del cual no se cuenta con herramientas pronósticas establecidas, como marcadores de inflamación relacionados.

### **4. Justificación**

Es importante determinar el reconocimiento temprano de la severidad del síndrome de DRESS, ya que puede derivar en complicaciones que pueden ser prevenibles y se puede ajustar tratamiento en un futuro. La biometría hemática es una prueba rápida y disponible. Hay muchos estudios en la literatura que reportan que el índice Neutrófilo/linfocito es un indicador de inflamación sistémica en diferentes patologías. Sin embargo, hay un número limitado de estudios que determinan el valor pronóstico en reacciones cutáneas adversas, a diferencia de la proteína C Reactiva, cuya disponibilidad en lugares de más bajos recursos es limitada.

### **5.- Preguntas de investigación**

**¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con Síndrome de DRESS que acudieron al Hospital de Especialidades del CMN SXXI en el período de enero de 2016 a Marzo de 2022?**

**¿Existe una correlación entre la gravedad de la patología y el nivel de INL en estos pacientes?**

### **6.- Objetivos**

#### **Objetivo general:**

- Describir las características clínicas bioquímicas y epidemiológicas de los pacientes con síndrome de DRESS hospitalizados en el servicio de Medicina Interna y dermatología de CMN SXXI.



### **-Objetivos específicos:**

-Describir el valor del índice Neutrófilo/linfocito en pacientes con Síndrome de DRESS que acudieron al servicio de Medicina Interna y dermatología del Hospital de Especialidades CMN SXXI

-Asociar el INL con la presencia de gravedad del síndrome de DRESS

-Asociar el nivel de albúmina con la presencia de gravedad del síndrome de DRESS.

### **7.- Hipótesis**

H<sub>1</sub>: Los marcadores de inflamación propuestos correlacionan con la severidad de los pacientes con síndrome de DRESS.

H<sub>0</sub>: Los marcadores de inflamación propuestos no tienen correlación con la severidad de los pacientes con síndrome de DRESS.

### **8.-Material y Métodos**

I. Tipo de estudio:

**Por el control de la maniobra por el investigador:** Observacional.

**Por la obtención de la información:** Retrospectivo

**Por la medición del fenómeno en el tiempo:** Transversal

**Por el cegamiento en la evaluación de maniobras:** NA

**Por la búsqueda de asociación de dos o más variables:** Comparativo

**II. Universo de trabajo:** Pacientes que fueron hospitalizados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**III.-Lugar de desarrollo del estudio:** Unidad Médica de Alta Especialidad, C.M.N. Siglo XXI

**Tiempo:** Enero 2016- Marzo 2022

**IV.- Tipo de muestreo:** No probabilístico de casos consecutivos

**VI.- Criterios de inclusión:**

- Criterios de síndrome de DRESS
- Puntuación diagnóstica RegiSCAR para síndrome de DRESS mayor o igual a 3 puntos.

- Expediente con registro de hospitalización por Síndrome de DRESS

#### VI.-Criterios de exclusión:

- Enfermedades hematológicas conocidas
- En tratamiento de quimioterapia en la última semana previo al síndrome de DRESS.
- Falta de datos de laboratorio y desenlace en el expediente clínico físico y electrónico.
- Pacientes que no apliquen los criterios RegiSCAR

<b>VII.- Definición y operacionalización de variables</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de escala</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Sexo</b>	Definido por la OMS como las características biológicas y fisiológicas que definen a los hombres y mujeres	Tomado del expediente clínico	Cualitativa nominal dicotómica	Hombre/Mujer
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Tomado del expediente clínico	<b>Cuantitativa discreta</b>	Número de años cumplidos
<b>Comorbilidad</b>	Presencia de diferentes enfermedades que acompañan a modo de satélite a una enfermedad protagonista aguda o crónica que es el objeto principal de la atención. <sup>25</sup>	Tomado del expediente	<b>Cualitativa</b>	1.Hipertensión arterial 2.- Diabetes Mellitus 3.-Enfermedad renal crónica 4.- Hiperuricemia 5.-Hipotiroidismo 6.- Epilepsia
<b>Fármaco involucrado</b>	Fármaco al que se le atribuye una manifestación definida como una reacción adversa; en este caso, manifestaciones sugerentes de síndrome de DRESS Resultado de	Tomado del expediente clínico	<b>Cuantitativa nominal</b>	1.- Alopurinol 2.- Carbamazepina 3.- Fenitoína

	causalidad del algoritmo de Naranjo y colaboradores <sup>26</sup> como probable (puntaje 5-8) o posible (1-4)			
<b>Período de latencia</b>	<b>Tiempo</b> transcurrido desde la exposición a algo que puede causar una enfermedad	Tomado del expediente clínico	<b>Cuantitativa discreta</b>	Número de días desde el inicio del fármaco y presentación de síntomas prodrómicos
<b>Muerte</b>	Se refiere al desenlace final consistente en defunción	Tomado del expediente	<b>Cualitativa</b>	1.-SI 2.-NO
<b>Tratamiento</b>	Fármaco administrado para manejo sintomático y de la afección orgánica	Tomado del expediente	<b>Cualitativa nominal</b>	1.- Antihistamínico 2.- Esteroide sistémico solamente 3.- Inmunosupresor 4.- Inmunoglobulina 5.- Antiviral e inmunoglobulina
<b>Fiebre</b>	Aumento de la temperatura corporal no debido a causas exógenas	Tomado del expediente	<b>Cualitativa nominal</b>	1.-SI 2.-NO
<b>Linfadenopatía</b>	Percepción a la exploración de aumento tamaño ganglionar más de 1 cm, en dos o más sitios diferentes	Tomado del expediente a su ingreso	<b>Cualitativa nominal</b>	1.-SI 2.-NO
<b>Afección renal</b>	Síndrome clínico caracterizado por una disminución brusca (horas a semanas) de la función renal y como	Tomado del expediente al ingreso	<b>Nominal</b>	1.-SI 2.-NO

	consecuencia de ella, retención nitrogenada. Niveles de creatinina sérica mayor de 1.5 veces los límites normales, <sup>9</sup> proteinuria mayor a 1 g/24 horas hematuria, o deterioro en la enfermedad renal crónica.			
<b>Urea</b>	Producto nitrogenado que constituye la mayor parte de la materia orgánica contenida en la orina. Determinación de los niveles séricos al inicio de la presentación	Tomado del expediente	<b>Cuantitativa continua</b>	mg/dl
<b>Creatinina</b>	Producto metabólico no enzimático de la creatina y la fosfocreatina, que en condiciones normales se produce a una tasa constante desde el tejido muscular esquelético.	Determinación de los niveles séricos al inicio de la presentación. Tomado del expediente al momento del ingreso	<b>Cuantitativa continua</b>	mg/dl
<b>Albúmina</b>	Proteína de síntesis hepática con funciones antioxidantes, oncóticas, sustancia buffer y transporte de sustancias	Tomado del expediente clínico al momento del ingreso	<b>Cuantitativa discreta</b>	Niveles en g/dl
<b>Hipoalbuminemia.</b>	Niveles de albúmina sérica menores a 3.5 g/dL	Tomado del expediente clínico al momento del ingreso	<b>Cualitativa nominal</b>	1.-SI 2.-NO
<b>Tasa de filtración glomerular.</b>	Volumen de plasma en que una sustancia es depurada por unidad de tiempo	Estimación de la depuración de plasma usando como marcador la creatinina mediante la fórmula de	<b>Cuantitativa continua</b>	ml/min/1.73 m <sup>2</sup> SC

		CKD-EPI. Tomado del expediente		
<b>Afección hepática</b>	Manifestación clínica o bioquímica de lesión hepatocelular	Niveles de enzimas hepáticas mayor de dos veces el límite superior normal o los niveles basales del paciente. Tomado del expediente	<b>Nominal</b>	1.-NO 2.-SÍ
<b>Aspartato aminotrans- ferasa</b>	Enzima que cataliza la eliminación de los grupos amono de los aminoácidos, para posterior síntesis de nuevos aminoácidos o excreción, principalmente localizada en hígado y miocardio.	Niveles determinados al ingreso del paciente. Tomado del expediente	<b>Cuantitativa continua</b>	UI/L
<b>Alanino amino transferasa</b>	Enzima que cataliza la eliminación de los grupos amono de los aminoácidos, para posterior síntesis de nuevos aminoácidos o excreción, considerándose hepatoespecífica, con valores normales 10-40 U/L en hombres y 7-35 U/L en mujeres	Niveles determinados al ingreso del paciente. Tomado del expediente	<b>Cuantitativa continua</b>	UI/L
<b>Gamma- glutamil transferasa</b>	Enzima que facilita el transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares, presente en los hepatocitos, cuyos valores normales	Niveles determinados al ingreso del paciente. Tomado del expediente	<b>Cuantitativa continua</b>	UI/L

	oscilan en 14-20 U/L en hombres y 10-36 U/L en mujeres.			
<b>Fosfatasa alcalina</b>	Hidrolasa que elimina los grupos fosfato de diferentes tipos de moléculas, actuando como una ectoenzima con mayores concentraciones en hígado, vías biliares y huesos, cuyos valores normales varían de 44-147 U/L	Niveles determinados al ingreso del paciente. Tomado del expediente	<b>Cuantitativa continua</b>	UI/L
<b>Deshidrogenasa láctica</b>	Proteína enzimática que actúa sobre piruvatos y lactatos con una interconversión del dinucleótido de adenina-nicotinamida, utilizada como marcador de recambio celular cuyos valores varían entre 50-150 U/L	Niveles determinados al ingreso del paciente. Tomado del expediente	<b>Cuantitativa continua</b>	UI/L
<b>Bilirrubina Total</b>	Principal pigmento biliar. Se forma en el retículo endotelial a partir de la degradación del grupo hemo	Niveles en plasma, determinados al ingreso del paciente. Tomado del expediente	<b>Cuantitativa continua</b>	mg/dl
<b>Bilirrubina Indirecta</b>	Pigmento biliar transportado por la albúmina hacia el hígado para ser excretada <sup>35</sup>	Niveles en plasma, determinados al ingreso del paciente. Tomado del expediente	<b>Cuantitativa continua</b>	mg/dl
<b>Bilirrubina Directa</b>	Pigmento biliar producto resultante de la adición de ácido glucurónico en el hepatocito para ser excretada <sup>35</sup>	Niveles en plasma, determinados al ingreso del paciente.	<b>Cuantitativa continua</b>	mg/dl

		Tomado del expediente		
<b>Afección pulmonar</b>	Manifestaciones de alteración en la arquitectura e integridad de la membrana alveolocapilar	Hallazgos anormales en radiografía de tórax o tomografía no explicada por otras razones. Tomado del expediente	<b>Cualitativa nominal</b>	presentes /ausentes
<b>Linfocitos</b>	Población leucocitaria de origen mieloide involucrada en la inmunidad celular y humoral cuyo recuento normal oscila entre, 1000-4800 / $\mu$ L	Tomado del expediente.	<b>Cuantitativa discreta</b>	<b>Células/ <math>\mu</math>L</b>
<b>Neutrófilos</b>	Población de leucocitos derivada del linaje mieloide como primera línea de defensa cuyos valores normales son 500-8000 / $\mu$ L	Tomado del expediente.	<b>Cuantitativa discreta</b>	<b>Células /<math>\mu</math>L</b>
<b>Plaquetas</b>	Retos celulares derivados de los megacariocitos que participan en la hemostasia e inflamación, cuyos valores normales varían de 150,000 a 450,000 células/ $\mu$ L	Tomado del expediente	<b>Cuantitativa discreta</b>	<b>Células/<math>\mu</math>L</b>
<b>Leucocitos</b>	Células sanguíneas derivadas de la médula ósea cuyas cifras normales son 4,500-10,000 células/ $\mu$ L	Tomado del expediente	<b>Cuantitativa discreta</b>	<b>Células / <math>\mu</math>L</b>
<b>Neutrófilos</b>	Células sanguíneas de estirpe mieloide cuya función incluye primera barrera de defensa del sistema inmune innato	Tomado del expediente clínico	<b>Cuantitativa discreta</b>	<b>Células / <math>\mu</math>L</b>

<b>Exantema</b>	Aparición brusca y diseminada sobre la piel de lesiones de morfología, extensión y distribución variable que aparece como manifestación clínica de una enfermedad sistémica de etiología diversa	Erupción maculopapular que puede progresar a un eritema coalescente. Tomado del expediente clínico	<b>Cualitativa nominal dicotómica</b>	1.-Presente 2.-Ausente
<b>Índice neutrófilo-linfocito</b>	Parámetro indicativo de inflamación sistémica	Cociente entre el número de neutrófilos y linfocitos, siendo lo normal entre 1-2	<b>Cuantitativa continua</b>	Conteo absoluto entre el cociente entre neutrófilos y linfocitos absolutos
<b>Eosinofilia</b>	Aumento anormal en sangre de los niveles de eosinófilos, definido como cifras normales menores de 700/ $\mu$ L	Tomado del expediente clínico	<b>Cualitativa nominal</b>	1.-SI 2.-NO
<b>Eosinófilos</b>	Granulocitos circundantes involucrados en las defensas del huésped contra parásitos, bacterias virus y en reacciones alérgicas	Tomado del expediente clínico	<b>Cuantitativa discreta</b>	<b>Células /<math>\mu</math>L</b>
<b>Afección pancreática</b>	Alteración estructural del parénquima hepático por agente lesivo externo o interno	Elevación de las cifras séricas de amilasa o lipasa mayor de 2 veces el límite superior normal <sup>15</sup> Tomado del expediente	<b>Cualitativa nominal</b>	1.-SI 2.-NO
<b>Niveles de amilasa</b>	Enzima 1,4-glucosidasa que participa en la digestión	Niveles en suero determinados al ingreso del	<b>Cuantitativa discreta</b>	mg/dl



	de los polisacáridos hidrolizando enlaces $\alpha$ -1-4, secretada por el páncreas, con cifras comprendidas entre 40-140 U/L	paciente. Tomado del expediente		
<b>Niveles de lipasa</b>	Enzima que cataliza la ruptura de los enlaces de ésteres de los triglicéridos, utilizado como criterio diagnóstico de pancreatitis,	Niveles en suero determinados al ingreso del paciente. Tomado del expediente	<b>Cuantitativa discreta</b>	mg/dl
<b>Afección cardíaca</b>	Afección miocárdica caracterizada por infiltración de células inflamatorias.	Troponina T sérica mayor de 0.01 $\mu\text{g/L}$ . <sup>15</sup> Alteraciones electrocardiográficas en onda T, segmento ST, choque, insuficiencia cardíaca, dolor torácico, taquicardia repentina, disnea, hipotensión. no debido a otras causas. Tomado del expediente	<b>Cuantitativa continua</b>	1.-SI 2.-NO
<b>Caso severo</b>	Estado clínico del paciente que le condiciona una amenaza constante para la vida. Caso severo: aquellos pacientes con elevación de transaminasas que tengan 5 tantos arriba del límite superior de	Tomado del expediente	<b>Cualitativa nominal</b>	1.-SI 2.-NO

	normalidad, afección pulmonar, renal o cardiaca.			
<b>Criterios clasificatorios RegiSCAR:</b>	Sistema de puntuación acorde al registro europeo de reacciones cutáneas adversas severas. Puntaje obtenido a través de las variables establecidas como criterios en sistema de puntuación RegiSCAR acorde a estudios de laboratorio y exploración física	Tomado del expediente	<b>Cualitativa nominal</b>	<b>Menor de 2: No</b> <b>2-3 Posible</b> <b>4-5: Probable</b> <b>Mayor de 5: Definitivo</b>
<b>Dosis equivalente acumulada de esteroide</b>	Dosis administrada equivalente a hidrocortisona desde el inicio del padecimiento hasta la suspensión del mismo o defunción	Tomado del expediente clínico	<b>Cuantitativa discreta</b>	<b>Número absoluto en días</b>
<b>Recaída</b>	Reaparición de las lesiones dérmicas o afección orgánica posterior a la disminución de la dosis de inicio de esteroide	Tomada del expediente clínico	<b>Cualitativa nominal</b>	<b>1.- NO</b> <b>2.- Sí</b>
<b>Días de hospitalización</b>	Días de estancia en la unidad hospitalaria, ya sea posteriormente resultando en egreso por mejoría o defunción.	Tomado del expediente clínico	<b>Cuantitativa discreta</b>	<b>Número absoluto en días</b>
<b>Diagnóstico serológico de infección por VEB</b>	Determinación de positividad a contacto con el VEB y posible reactivación mediante el análisis de anticuerpos	Tomado del expediente clínico	<b>Cualitativa nominal</b>	<b>1.- Fase latente</b> <b>2.- Reactivación</b> <b>3.- Infección aguda</b>

	frente a antígenos del virus, en base a IgM VCA, IgG VCA, IgG vs Antígeno Precoz e IG g vs Antígenos Nucleares			
--	--	--	--	--

## **9.- Metodología y procedimientos.**

### **Descripción general del estudio:**

Una vez aprobado el protocolo por la comisión local de ética e investigación del IMSS se procedió con el siguiente plan de trabajo:

1.- Se registraron los datos de los expedientes de todos los pacientes que recibieron hospitalización en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI de Enero de 2016 a Marzo de 2022

4.- Todos los datos clínicos, demográficos y clínicos fueron captados en base de datos para ser analizados en el programa estadístico SPSS versión 21 para su análisis estadístico.

## **10.- Consideraciones éticas.**

Este protocolo se apegó a los lineamientos establecidos en la Declaración mundial de Helsinki 2013 y en la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud:

- Riesgo de la investigación: de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 02-04-2014 artículo 17, párrafo I:, este estudio se consideró sin riesgo.
- Posibles beneficios: No hubo beneficio directo para el paciente, el beneficio fue con fines científicos y de determinación de factores pronósticos incidentes en el desenlace del paciente con síndrome de DRESS con el fin de mejorar la atención oportuna y pronóstico
- Balance riesgo/beneficio: No hubo riesgo para el paciente, ya que los datos fueron obtenidos del expediente clínico.
- Confidencialidad: Este estudio garantizó en todo momento la confidencialidad de la información. Todos los datos fueron recolectados con uso exclusivo del investigador principal. Cada caso fue registrado con un código que solo fue identificado por el investigador; en ningún caso se reveló la identidad del paciente.

- Obtención del consentimiento informado: Se solicitó excepción de consentimiento informado debido a la metodología del estudio “Estudio retrospectivo de consulta de expedientes”. Formato en sección de Anexos.

### **11.- Análisis estadístico**

Las variables cualitativas se reportaron en frecuencias y porcentajes. Las cuantitativas, dependiendo de su distribución en medidas de tendencia central. En las variables que en el análisis bivariado tuvieron diferencia significativa  $p < 0.05$  se calculó OR y el mejor punto de corte con curva ROC para gravedad con el paquete estadístico SPSS versión 21.

### **12.- Recursos, financiamiento y factibilidad**

#### I. Recursos humanos:

Tutor(es):

- a) Revisión de la metodología de la investigación
- b) Supervisión de los métodos de obtención de datos, análisis estadístico y presentación de los resultados.

#### II Alumno (Médico Residente de la especialidad en Medicina Interna):

- a) Búsqueda exhaustiva de la información disponible acerca del tema a investigar Elaboración del protocolo de investigación.
- b) Selección de la población a estudiar y obtención de datos con fines de registro de las variables de estudio
- c) Elaboración de la base de datos
- d) Análisis estadístico
- e) Elaboración de tesis

#### III. Recursos materiales:

- a) Material de trabajo de oficina (hojas de papel, plumas de escritura, engrapadora, grapas metálicas, impresora)
- b) Equipo de cómputo y software proporcionado por el Médico Residente de Medicina Interna.

### 13.- Factibilidad y financiamiento:

El presente estudio se consideró factible para su realización, sin requerir financiamiento específico debido a que los estudios de laboratorio y gabinete que se realizaron se encuentran dentro de las necesidades de atención al paciente por el motivo de hospitalización; de la misma forma, la exploración física para el diagnóstico y clasificación acorde a los criterios diagnósticos del estudio RegiSCAR se realizó como parte de la atención médica.

### 14.- Cronograma de actividades

Actividades	Agosto-septiembre 2022	Septiembre 2022	Septiembre 2022	Octubre 2022	Noviembre 2022
Elaboración del protocolo	X				
APROBACION POR SIRELCIS		X			
Recolección de datos			X		
Análisis estadístico				X	
Presentación del proyecto					X

### 15.- Resultados:

Se analizaron 16 casos que cumplieron los criterios de selección, el 68% fueron hombres, la mediana de edad fue de 47 años (24.7-61.5). Las principales comorbilidades fueron la hiperuricemia (37.5%), seguido de epilepsia (31.2%). El medicamento asociado con mayor frecuencia fue el alopurinol (43.7%). La mortalidad fue de 6.2% atribuida a síndrome hemofagocítico. El 62% de los pacientes cumplieron con criterios de gravedad. Los resultados de laboratorio demostraron mediana de niveles de leucocitos 11,900 cel./  $\mu$ L (8,500-19,375), eosinófilos 1086 cel/  $\mu$ L (520-2680) AST 129 UI (35-220), ALT 161 UI (78.5-372), ácido úrico 5.7 (4.1-8.2), INL 3.05 (2.05-4.6) y PCR 2.5 mg/dl (0.9-3.5). El resto de los estudios se observan en tabla 1.

En el grupo grave fueron en su mayoría hombres (7 vs 4) sin diferencia significativa. Las comorbilidades más frecuentes en el grupo grave fue hiperuricemia 5 (40%) mientras que en el grupo no grave fue la epilepsia 2 (33%).

Entre los fármacos asociados mayor frecuencia en el grupo que cumplió los criterios de gravedad fue el alopurinol, 6 (60%) y en el grupo no grave fue la fenitoína, con 3 pacientes (50%). No hubo diferencias en el tiempo de aparición de los síntomas posterior a la exposición al fármaco, en ambos grupos los síntomas aparecieron con mayor frecuencia en las semanas 3 y 4 posterior a la exposición al fármaco.

No hubo diferencias en la presencia de adenopatías, fiebre y lesión renal. Los pacientes graves tuvieron mayor afección hepática (10 vs 3) y tuvieron más recaídas en (6 vs 1). Tabla 1 y 2.

En los estudios de laboratorio, se determinó una mayor elevación de las cifras de ácido úrico en pacientes graves (6.7 vs 4.2 mg/dl), elevación de pruebas de función hepática, bilirrubina total 2 vs 0.42mg/dl, bilirrubina indirecta 0.8 vs 0.2, mg/dl y ALT 292 vs 65 UI, ( $p < 0.05$ ), mayor cuenta de leucocitos; 16.9 vs 10.0 cel.  $\times 10^3$  ( $p=0.056$ ) y linfocitos 3.3 vs 1.3 cel  $\times 10^3$  ( $p=0.022$ ). No hubo diferencias en el nivel de albúmina, INL, proteína C reactiva, ferritina, albúmina y dímero D entre los grupos. Los pacientes graves cursaron con una mayor estancia hospitalaria (12 vs 1 día  $p=0.007$ ). No hubo diferencia entre grupos en el tratamiento con esteroides, ambos grupos recibieron dosis altas, la mediana fue de 2175 mg de prednisolona (1200-4122 mg) Tabla 1.

**Tabla 1. Características clínicas de pacientes con DRESS y comparación con pacientes graves.**

<b>Variables</b>	<b>Total n=16 (%)</b>	<b>Graves n=10 (%)</b>	<b>No graves n=6 (%)</b>	<b>p</b>
<b>Género</b>				
<b>Masculino</b>	11 (68.8)	7 (70)	4 (66.6)	1.0
Edad, años mediana (RIC)	47 (24.7-61.5)	31 (23-57)	62 (40-66)	0.118
<b>Fármacos</b>				
<b>Alopurinol</b>	7 (43.7)	6 (60)	1 (16)	0.145
<b>Fenitoína</b>	6 (37.5)	3 (30)	3 (50)	0.607
<b>Carbamazepina</b>	1 (6.2)	1(10)	2(33)	0.518
<b>Temporalidad</b>				
<b>1-2 semanas</b>	3 (18.7)	1 (10)	2(33.3)	1.000
<b>3-4 semanas</b>	7 (43.5)	2 (20)	5 (83.3)	0.633
<b>5-6 semanas</b>	2 (12.5)	2 (20)	0	0.500
<b>7-8 semanas</b>	3 (18.7)	2 (20)	1 (16)	0.518
<b>Más de 8 semanas</b>	1 (6.2)	1 (10)	0	0.375
<b>Comorbilidades</b>				
<b>Hiperuricemia</b>	6 (37.5)	5 (50)	1 (16)	1.000
<b>Epilepsia</b>	5 (31.2)	3 (30)	2 (33.3)	0.307
<b>Hipotiroidismo</b>	1 (6.2)	1(10)	0	0.375
<b>Neoplasia</b>	1 (6.2)	0	1 (16)	0.375
<b>Diabetes Mellitus</b>	1 (6.2)	0	1 (16)	0.375
<b>Neuropatía</b>	1 (6.2)	1 (10)	0	0.375
<b>Manifestaciones</b>				
<b>Afección hepática</b>	13 (81.25)	10 (100)	3 (50)	<b>0.013</b>
<b>Adenopatías</b>	11 (68.8)	7 (70)	4 (66.6)	0.862
<b>Afección renal</b>	7 (43.5)	5 (50)	2 (33.3)	0.633
<b>Fiebre</b>	15 (93.7)	10 (100)	5 (83.3)	0.375
<b>Pancreatitis</b>	1 (6.2)	1 (10)	0	0.375
<b>Edema facial</b>	14 (87.5)	8 (80)	2 (33.3)	0.152
<b>Afección cardíaca</b>	2 (12.5)	2 (20)	0	0.50
<b>Leucocitosis</b>	11 ( 68)	8 (80)	3 (50)	0.299
<b>Diagnóstico serológico VEB</b>				
<b>Infección pasada</b>	7 (43.5)	4 (40)	3 (50)	1.00
<b>Reactivación</b>	6(37.5)	4 (40)	2 (33.3)	1.00
<b>Evolución</b>				
<b>Recaída</b>	7 (43.5)	6 (60)	1 (16)	0.08



<b>Mejoría</b>	6 (37.5)	1 (10)	5 (83.3)	<b>0.008</b>
<b>Síndrome hemofagocítico</b>	2 (12.5)	2 (20)	0	0.50
Tratamiento empleado				
<b>Esteroide sistémico únicamente</b>	6 (37.5)	4 (40)	2 (33.3)	0.558
<b>Antihistamínico + esteroide.</b>	7 (43.5)	3 (30)	4 (66.6)	0.302
<b>Inmunoglobulina + esteroide</b>	1 (6.2)	1 (10)	0	1.00
<b>Inmunosupresor + esteroide</b>	1 (6.2)	1 (10)	0	1.00
<b>Antiviral + esteroide</b>	1 (6.2)	1 (10)	0	1.00
Dosis esteroide equivalente a prednisolona en mg, mediana (RIC)	2175 (1200-4122)	2050 (1645-3900)	2250 (700-5892)	
Días de estancia hospitalaria, mediana (RIC).	8.5 (2.5-14)	1.0 (1.0-7.2)	12 (6-15)	<b>0.007</b>

RIC, rango intercuartílico. VEB virus Epstein-Barr

**Tabla 2. Características Bioquímicas de pacientes con DRESS y comparación con grupo grave**

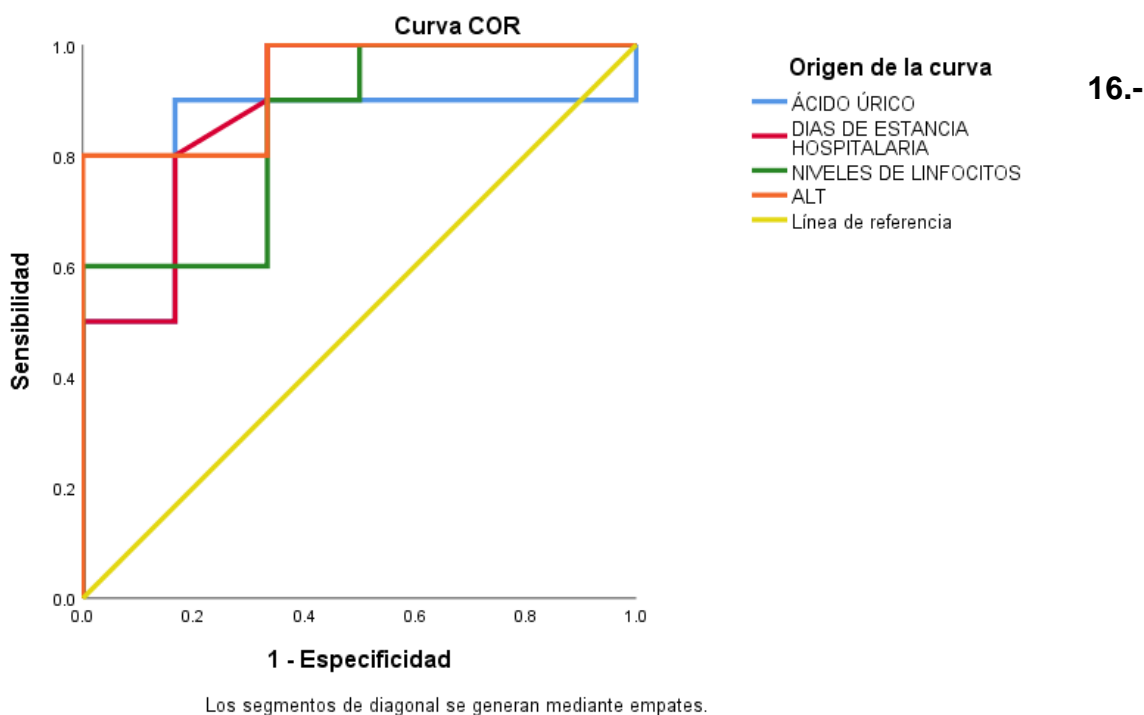
Variables	Total n=16 medianas (RIC)	Graves n=10 (%)	No graves n=6 (%)	p
<b>Ácido úrico (mg/dl)</b>	5.7 (4.1-8.2)	7.75 (5.5-10.5)	4.25 (3.7-5.1)	<b>0.031</b>
<b>Bilirrubina total (mg/dl)</b>	1.1 (0.42-2.7)	2.0 (0.6-5.4)	0.42 (0.97-0.88)	<b>0.011</b>
<b>Bilirrubina directa (mg/dl)</b>	0.53 (0.19-1.99)	1.1(0.3-4.2)	0.175 (0.13-0.52)	<b>0.007</b>
<b>Bilirrubina indirecta (mg/dl)</b>	0.36 (0.23-0.84)	0.8(0.3-1.4)	0.23 (0.13-0.34)	0.011
<b>ALT (UI)</b>	161 (78-372)	292 (152-903)	65 (46-144)	<b>0.003</b>
<b>AST (UI)</b>	129 (35-220)	135 (101-507)	34.5 (25-229)	0.147
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0.91 (0.79-1.4)	1.0 (0.68-1.63)	0.91 (0.85-1.27)	0.792
<b>PCR (mg/dl)</b>	2.5 (0.9-3.7)	2.5 (0.76-3.4)	3.9 (0.9-3.9)	0.469
<b>Albúmina (g/dl)</b>	3.14 (3.1-3.7)	3.4 (2.9-3.7)	3.4 (3.2-3.9)	0.635

<b>INL</b>		3.05 (2.05-4.6)	2.4 (1.09-3.9)	4.05 (2.8-7.0)	0.093
<b>Leucocitos (cel./<math>\mu</math>L)</b>		11,9 (8,5-19,3)	16,9(9.49-23.21)	10.0 (6.28-11.25)	0.056
<b>Neutrófilos (cel./<math>\mu</math>L)</b>		7.12 (5.18-9.9)	8.65 (3.7-16.10)	6.3 (5.06-7.42)	0.263
<b>Linfocitos (cel./<math>\mu</math>L)</b>		2.23 (1.43-3.75)	3350 (1912-4272)	1320 (867-2257)	<b>0.022</b>
<b>Eosinófilos (cel./<math>\mu</math>L)</b>		1.08 (0.55-2.68)	1.63 (0.68-4.78)	1.01 (0.244-3.54)	0.428
<b>Plaquetas (cel./<math>\mu</math>L)</b>		224 (164-290)	172 (100-304)	248(202-325,5)	0.263
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>		14.4(12.1-15.8)	14 (11.8-16.4)	14.4 (13.6-15.5)	0.875

RIC, rango intercuartílico, AST aspartato aminotransferasa, ALT alanina aminotransferasa, INL índice neutrófilo-linfocito.

En las variables que tuvieron diferencia significativa en el análisis bivariado se calcularon curvas ROC para determinar el mejor punto de corte para determinar gravedad. El ácido úrico  $\geq 6.05$ , AUC 0.83, sensibilidad 60% y especificidad 83% (p=0.691), ALT  $\geq 209$  U/ml, AUC 0.933, con una sensibilidad 70%, especificidad 100% (p=0.01) y días de estancia hospitalaria  $\geq 14.5$  días, con AUC 0.89, sensibilidad 30% y especificidad 100% (p=0.242). Gráfico 1.

**Gráfico 1. Curvas ROC de ácido úrico, días de estancia hospitalaria, INL y niveles séricos de ALT para gravedad del síndrome de DRESS**



## Discusión

A diferencia del estudio internacional RegiSCAR, la relación de mujeres/hombres resultó ser mucho menor, ya que por cada mujer se encontraron 2.2 hombres que cumplieron criterios diagnósticos de síndrome de DRESS. A diferencia de otros hallazgos en diferentes reportes de casos, en los cuales la edad media al diagnóstico es de aproximadamente 51 años para los hombres y 55 años para las mujeres, con sólo el 7% menores de 20 años,<sup>8</sup> la mediana de edad al diagnóstico se encontró menor para los hombres, fue de 32 años (24-60).

El alopurinol es el fármaco más frecuentemente relacionado en nuestra serie de casos, seguido de la fenitoína. Debido a que las comorbilidades más frecuentes fueron hiperuricemia y epilepsia. Debido a que el fármaco más frecuentemente asociado fue el Alopurinol, la epilepsia se encontró en el segundo lugar en cuanto a orden de las comorbilidades, a diferencia de lo observado en el estudio RegiSCAR, en donde se encontró que la principal comorbilidad fue la epilepsia en 20% de los

pacientes, seguido de la Diabetes Mellitus (12%), enfermedad renal previa (6%), hepatopatía (5.2%) y cáncer (5.1%).<sup>2</sup> Se ha descrito mayor afectación renal en los pacientes en los cuales se relaciona el síndrome de DRESS con alopurinol.<sup>21</sup> Esto no se observó en nuestro estudio, sin embargo es probable que sea debido al tamaño de muestra.

En otros estudios el tiempo de aparición de síntomas después a la exposición al fármaco ha sido de 2-8 semanas<sup>3,4,6</sup>, los pacientes de esta serie estuvieron dentro de estos días, la mayoría se presentó a la semana 4. Sólo un paciente inició una semana después de la introducción del fármaco, siendo este la fenitoína, con desarrollo posterior de miocarditis por hipersensibilidad, empleando para ello pulsos de metilprednisolona, con mejoría. Esta presentación temprana se ha reportado por otros autores, de incluso 3 días<sup>5</sup> y una semana.<sup>31</sup>

Los hallazgos hematológicos difieren del estudio RegiSCAR<sup>2</sup> en donde la eosinofilia se encontró en el 95% en nuestra población fue menor (68%), esto ya reportado en otras series con un rango de 48 y 69%.<sup>12,28</sup> La leucocitosis se demostró en menor porcentaje (68%), comparado con otras series (95-100%)<sup>2,30</sup>, sin haber relación con la gravedad, (p=0.299). Las limitaciones de este estudio fue el tamaño de la muestra.

La fiebre, la presencia de adenopatias y edema facial fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes al igual que en RegiSCAR que se encontró en un 90% de los pacientes,<sup>2</sup> se ha notificado en otras series de 24 pacientes en el 100% de los casos.<sup>32</sup> En nuestra serie, todos los pacientes presentaron exantema maculopapular generalizado.

La afección hepática se encontró en el 81%, similar a otras series 86-100%<sup>5-30</sup> y la afectación renal en el 43% de los casos, reportada del 8 al 58%, ambos criterios considerados de gravedad.<sup>12,30</sup>

La afectación cardíaca fue mayor (18%), que en RegiSCAR (13%), sin mortalidad asociada a estas complicaciones. En cuanto a gravedad en 2 pacientes presentaron citopenias por síndrome hemofagocítico. Se ha descrito una asociación entre estas

dos entidades dentro del mismo espectro clínico de disfunción inmunológica, con una serie de reportes de casos de varios países identificando 23 pacientes, siendo las causas más frecuentes los antibióticos y anticonvulsivos, con una mortalidad de 26%.<sup>36</sup>

El paciente que falleció tuvo complicaciones de síndrome hemofagocítico aunque es poco frecuente, los pacientes pueden desarrollar síndrome hemofagocítico y falta estudiar su asociación con VEB.

### **17.- Conclusiones:**

La albumina y el INL no mostraron diferencia en pacientes graves con síndrome de DRESS. Las transaminasas ALT > 209 y los días de estancia hospitalaria > 14.5 días, aumentan probabilidad de gravedad del síndrome de DRESS.

## 18.- Referencias Bibliográficas

- 1.- Pacheco L. Síndrome DRESS – Dermatología Revista mexicana [Internet]. Org.mx. [Citado 2022 Ago 30]. Disponible en: <https://dermatologiarevistamexicana.org.mx/article/sindrome-dress/>
2. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* [Internet]. 2013;169(5):1071–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12501>
3. Mukit W, Cooper R, Moudgil H, Ahmad N. DRESS syndrome: an important differential for eosinophilia with systemic organ dysfunction. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2020 [citado 2022 Ago 30];13(5):e234251. Disponible en: <https://casereports.bmj.com/content/13/5/e234251>
4. Martínez-Cabriales SA, Rodríguez-Bolaños F, Shear NH. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DReSS): How far have we come? *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2019 [citado 2022 Ago 30];20(2):217–36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30652265/>
5. Chiou C-C, Yang L-C, Hung S-I, Chang Y-C, Kuo T-T, Ho H-C, 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* [Internet]. 2008 [citado 2022 Aug 30];22(9):1044–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18627428/>
6. Waseem D, Latief M, Sofi N, Dar I, Khan Q, Abbas F, et al. Dress syndrome: A review and update. 2016 [citado 2022 Ago 30]; Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/6518f568ab3874eb144af7b12532d2b0266e0020>
7. Behera SK, Das S, Xavier AS, Selvarajan S. DRESS syndrome: a detailed insight. *Hosp Pract (1995)* [Internet]. 2018 [citado 2022 Ago 30];46(3):152–62. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29519170/>
8. Shiohara T, Kano Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management. *Expert Opin Drug Saf*

- [Internet]. 2017 [citado 2022 Ago 30];16(2):139–47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27936971/>
9. López-Rocha EG, Blancas-Galicia L, Rodríguez-Mireles KA, Gaspar-López A, O’Farrill-Romanillos PM, Amaya-Mejía AS, et al. Prevalencia del síndrome DRESS. *Revista Alergia México* [Internet]. 2014 [citado 2022 Ago 30];61(1):14–23 Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/16>
10. Stirton H, Shear NH, Dodiuk-Gad RP. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DReSS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)-readdressing the DReSS. *Biomedicines* [Internet]. 2022 [citado 2022 Ago 30];10(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35625735/>
11. Chen Y-C, Chiu H-C, Chu C-Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases: A retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol* [Internet]. 2010 [citado 2022 Ago 30];146(12):1373–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20713773/>
12. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* [Internet]. 2011 [citado 2022 Ago 30];124(7):588–97. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21592453/>
13. Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2014 [citado 2022 Ago 30];81(1):15–21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23816504/>
14. Musette P, Janela B. New insights into drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms pathophysiology. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2017 [citado 2022 Ago 30];4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29255708/>
15. Corneli HM. DRESS syndrome: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2017 [citado 2022 Ago 30];33(7):499–502. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28665896/>
16. Cho Y-T, Yang C-W, Chu C-Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An interplay among drugs, viruses, and immune system. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 [citado 2022 Ago 30];18(6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18061243>

17. Kirchhof MG, Wong A, Dutz JP. Cyclosporine treatment of drug-induced hypersensitivity syndrome. *JAMA Dermatol* [Internet]. 2016 [citado 2022 Ago 30];152(11):1254. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27438540/>
18. 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* [Internet]. 2010 [citado 2022 Ago 30];55(3):e11-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20110143/>
19. Tas S, Simonart T, Heenen M. Angio-oedema caused by high doses of N-acetylcysteine in patients with anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* [Internet]. 2001 [citado 2022 Ago 30];145(5):856–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11736926/>
20. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 1981 [citado 2022 Ago 30];30(2):239–45. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7249508/>
21. Chen Y-C, Chang C-Y, Cho Y-T, Chiu H-C, Chu C-Y. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2013 [citado 2022 Ago 30];68(3):459–65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22959230/>
22. Kano Y, Tohyama M, Aihara M, Matsukura S, Watanabe H, Sueki H, et al. Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). *J Dermatol* [Internet]. 2015 [citado 2022 Ago 30];42(3):276–82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25623158/>
23. Hübner ST, Bertoli R, Rätz Bravo AE, Schaubelin M, Haschke M, Scherer K, et al. C-reactive protein and procalcitonin in case reports of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*



- [Internet]. 2018 [citado 2022 Ago 30];176(1):44–54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29656292/>
24. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to lymphocyte ratio: An emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [citado 2022 Sep 2];23(7):3636. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35408994/>
25. Gurağaç A, Demirer Z. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in clinical practice. *Can Urol Assoc J* [Internet]. 2016 [citado 2022 Aug 30];10(3–4):141. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.3587>
26. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy* [Internet]. 2021 [citado 2022 Aug 30];122(7):474–88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34161115/>
27. Dundar ZD, Daye M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic predictor in emergency department patients with cutaneous adverse drug reaction. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2021 [citado 2022 Ago 30];47:279–83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34020362/>
28. Wang L, Mei X-L. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Retrospective analysis of 104 cases over one decade: Retrospective analysis of 104 cases over one decade. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2017 [citado 2022 Ago 30];130(8):943–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/0366-6999.204104>
29. Renda F, Landoni G, Bertini Malgarini R, Assisi A, Azzolini ML, Mucchetti M, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A national analysis of data from 10-year post-marketing surveillance. *Drug Saf* [Internet]. 2015 [citado 2022 Ago 30];38(12):1211–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26370105/>
30. Sultan SJ, Sameem F, Ashraf M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: manifestations, treatment, and outcome in 17 patients. *Int J Dermatol* [Internet]. 2015 [citado 2022 Ago 30];54(5):537–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24738653/>
31. Eshki M, Allanore L, Musette P, Milpied B, Grange A, Guillaume J-C, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic

symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure: A cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol* [Internet]. 2009 [citado 2022 Ago 30];145(1):67–72 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19153346/>

32.- Ben m'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 (Baltimore)* [Internet]. 2009 [citado 2022 Ago 30];88(3):131–40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19440116/>

33.- Ocampo-Garza J, Ocampo-Garza SS, Martínez-Villarreal JD, Barbosa-Moreno LE, Guerrero-González GA, Ocampo-Candiani J. DRESS syndrome: Report of nine cases. *Rev Med Chil* [Internet]. 2015 [citado 2022 Ago 30];143(5):577–83. Available from: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872015000500004](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872015000500004)

34. Gatta A, Verardo A, Bolognesi M. Hypoalbuminemia. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2012 [citado 2022 Sep 2];7 Suppl 3(S3):S193-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23073857/>

35. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and clinical significance. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. 2019 [citado 2022 Sep 2];43(2):181–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30288759/>

36.- Yang JJ, Lei DK, Ravi V, Maloney NJ, Crew A, Worswick S. Overlap between hemophagocytic lymphohistiocytosis and drug reaction and eosinophilia with systemic symptoms: a review. *Int J Dermatol*. [Internet]. 2020 [citado 2022 Sep 2] 60(8), 925–932. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32964443/>

## 19.-Anexos

### ANEXO 1.- HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

a) Número de Seguridad social

Fecha: \_\_\_\_\_

b) Edad: \_\_\_\_\_

c) Sexo: 1.- Femenino 2.- Masculino

d) Comorbilidades:

- 1.-Hipertensión arterial
- 2.- Diabetes Mellitus
- 3.-Enfermedad renal crónica
- 4.- Hiperuricemia
- 5.-Hipotiroidismo
- 6.- Epilepsia
- 7.- Negadas

e) Fármaco relacionado:

- 1.- Alopurinol
- 2.- Carbamazepina
- 3.- Fenitoína
- 4.- Otro (especificar): \_\_\_\_\_

f) Período de latencia en semanas: \_\_\_\_\_

g) Muerte: SI/NO

h) Tratamiento empleado

- 1.- Antihistamínico
- 2.- Esteroide sistémico solamente
- 3.- Inmunosupresor
- 4.- Inmunoglobulina
- 5.- Antiviral e inmunoglobulina

i) Linfadenopatía: SI/NO

j) Afección renal: SI/NO

k) Afección hepática: SI/NO

l) Afección pulmonar: SI/NO

m) Presencia de exantema: Presente/Ausente

n) Afección pancreática: SI/NO

o) Afección cardíaca: SI/NO

p) Caso severo: SI/NO

q) Exantema SI/NO

r) Edema facial: SI/NO

q) Puntuación RegiSCAR:

- 1.- Posible: 2-3 puntos 2.-Probable: 4-5 puntos 3.- Mayor de 5: Definitivo

Urea		Creatinina		TFG	
AST		ALT		GGT	
DHL		BT		BD	
BI		Amilasa		Lipasa	
Ácido úrico		CK		Ferritina	
Fibrinógeno		PCR		Dímero D	
TP		TTPa		INR	
Lactato		Bicarbonato		Leucocitos	
Hemoglobina		Plaquetas		Neutrófilos	
Linfocitos		Eosinófilos		INL	
Albúmina		Potasio		Sodio	
Cloro		Glucosa			
Panel Viral VIH		Panel viral VHB		CMV Ig M	
CMV Ig G		VHS IgG		VHS IgM	
ANTICUERPOS IGG VS ANTÍGENO TEMPRANO		ANTICUERPOS IGM CÁPSIDE VEB		DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO	
ANTICUERPOS IGG VS CÁPSIDE		ANTICUERPOS IGG NUCLEARES VEB		DOSIS ACUMULADA DE ESTEROIDE EQUIVALENTE A HIDROCORTISONA	

## **Anexo 2. FORMATO DE SOLICITUD DE EXCENCION DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**, que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación “RELACIÓN NEUTRÓFILO/LINFOCITO E HIPOALBUMINEMIA COMO VALORES PRONÓSTICOS TEMPRANOS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DRESS” es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

a) EDAD, SEXO, PRESENCIA DE COMORBILIDADES, USO DE FÁRMACOS RELACIONADOS, PRESENTACIÓN CLÍNICA, EVOLUCIÓN INTRAHOSPITARIA, PARÁMETROS DE LABORATORIO.

### **MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS**

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo “RELACIÓN NEUTRÓFILO/LINFOCITO E HIPOALBUMINEMIA COMO VALORES PRONÓSTICOS TEMPRANOS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DRESS” cuyo propósito es producto **TESIS DE ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

### **Atentamente**

- Alejandra Albarrán Sánchez
- Categoría contractual: Medico base Adscrito a Medicina Interna del HE CMN SXXI.
- Maura Estela Noyola García
- Categoría contractual: Medico base Adscrito a Medicina Interna del HE CMN SXXI. Investigador(a) Responsable.

### **ANEXO 3.- GLOSARIO DE ABREVIATURAS:**

**DRESS:** Acrónimo de “Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms” es una reacción severa a fármacos retardada catalogada como reacción de hipersensibilidad tipo IV, que involucra afección de varios órganos, potencialmente mortal que involucra principalmente la inmunidad celular.

**RegiSCAR** Proyecto internacional realizado con el fin de catalogar las reacciones adversas a medicamentos graves con afectación cutánea el cual deriva en un sistema de clasificación, con el fin de establecer la probabilidad de presentación de síndrome de DRESS acorde a parámetros clínicos y de laboratorio.

**INL:** El cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos considerado como marcador de inflamación subclínica con valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas.

**VHS-6 o HHV:** Acrónimo para el Virus de Herpes Humano tipo 6 o Herpesvirus tipo 6, respectivamente, agente linfotrópico de la familia herpesviridae, constituido por una doble cadena de ADN, con cápsula icosaédrica, residiendo posterior a una infección latente en linfocitos, descrito en la enfermedad mano-pie-boca, también llamado como sexta enfermedad, asociado a la patogénesis de la presentación del síndrome de DRESS

**VEB:** Acrónimo para el Virus de Epstein Barr, cuyas reactivaciones muestran una fuerte relación con la presencia del síndrome de DRESS.

**Linfocitos Th1:** Los linfocitos secretores de interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e interleucina 2 (IL-2), clasificadas como células colaboradoras en el proceso de la respuesta inmune frente a un antígeno, las cuales coordinan esta respuesta inicial, denominada como linfocito T helper, principalmente a cargo de la inmunidad celular

**HLA:** Molécula especializada que se encuentra en la superficie de la mayoría de las células proveniente del inglés "human leukocyte antigens" tienen una función importante en la respuesta inmunitaria al presentar péptidos antigénicos al receptor del linfocito T

**SJS/NET:** (Síndrome de Stevens Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica) Reacción de hipersensibilidad que forman un mismo espectro de enfermedad, caracterizada por lesiones maculares y vesiculares con afección de mucosas categorizada como una toxicodermia.

**J-SCAR:** Comité Japonés de Investigación en Reacción Adversa Cutánea Severa, organización que establece criterios de clasificación del síndrome de DRESS con base en datos clínicos y de laboratorio.