

Síndrome de DRESS: el gran imitador. Revisión de la literatura

DRESS syndrome: the great mimicker. Literature review

Tania Carey Guzmán Ochoa,¹ Sabrina Escandón Pérez,¹ Mario Shuchleib Cukiert,¹ Montserrat Pliego López,¹ Fernando Galván Lewitt,¹ Begoña Llaca Morfín² y Fernando de la Barreda³

¹ Residente de Medicina Interna

² Médico interno de pregrado

³ Médico adscrito al Departamento de Dermatología
Hospital Angeles Lomas, Estado de México

RESUMEN

El síndrome de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) es una reacción farmacológica cutánea grave caracterizada por una erupción cutánea, linfadenopatía, anomalías hematológicas y afectación de varios órganos. El alopurinol, los anticonvulsivos, las sulfonamidas y los antibióticos son los medicamentos implicados con mayor frecuencia. En general, el inicio de las manifestaciones clínicas es de dos a tres semanas a partir de la primera exposición al fármaco. El diagnóstico se basa en una combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio. En las anomalías hematológicas se observa eosinofilia, neutrofilia, monocitosis y linfocitos atípicos; también se ha identificado linfadenopatía. El órgano más afectado es el hígado. El tratamiento varía dependiendo de la severidad. La mayoría de los pacientes se recupera completamente con la interrupción del fármaco causante. Los corticosteroides sistémicos son el tratamiento de elección. También se deben tomar medidas de apoyo para controlar síntomas como el prurito y la inflamación con medicamentos tópicos y/o sistémicos.

PALABRAS CLAVE: DRESS, síndrome, fármacos, hipersensibilidad, eosinofilia.

Introducción

La reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), también conocida como síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, es una reacción farmacológica adversa grave, cuyas características comunes incluyen erupción cutánea generalizada, fiebre alta y afectación de órganos, como anomalías hematológicas (leucocitosis, eosinófilos y aparición de linfocitos atípicos), hepatitis y/o alteración

ABSTRACT

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome (DRESS) is a severe cutaneous drug reaction characterized by a skin rash, lymphadenopathy, hematologic abnormalities, and multi-organ involvement. Allopurinol, anticonvulsants, sulfonamides, and antibiotics are the most frequently implicated drugs. The onset of clinical manifestations is usually two to three weeks from initial drug exposure. Diagnosis is based on a combination of clinical and laboratory findings. Hematologic abnormalities include eosinophilia, neutrophilia, monocytosis, and atypical lymphocytes; lymphadenopathy has been identified. The most affected organ is the liver. Treatment varies depending on severity. Most patients recover completely with discontinuation of the offending drug. Systemic corticosteroids are the treatment of choice. Support measures should be associated to control symptoms such as itching, inflammation control with topical and/or systemic medications.

KEYWORDS: DRESS, syndrome, drugs, hypersensitivity, eosinophilia.

renal y linfadenopatía. Se asocia con morbilidad y mortalidad tanto a corto como a largo plazo. Se relaciona con la reactivación del virus del herpes humano (HHV), en particular HHV-6, virus de Epstein-Barr (EBV) y citomegalovirus (CMV).^{1,2}

La clasificación es el primer desafío para los médicos e investigadores que se ocupan de las reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) a los medicamentos. La historia de lo que ahora llamamos reacción a medicamentos

CORRESPONDENCIA

Dra. Tania Carey Guzmán Ochoa ■ taniacarey93@gmail.com ■ Teléfono: 99 9280 3922
Hospital Angeles Lomas, Vialidad de la Barranca núm. 240, Hacienda de las Palmas, C.P. 52763, Huixquilucan, Estado de México

con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) o síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos (SHF) comenzó en la década de 1940, cuando las reacciones cutáneas inicialmente recibieron el nombre del agente culpable o su parecido con otras enfermedades. En 1981 Spielberg y colaboradores informaron de tres casos de “hepatitis por fenitoína”. En 1988 se definió el síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes. En 1996 en Francia, Bocquet y colaboradores introdujeron el término “erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)”. Poco después, estos autores propusieron sustituir el término reacción en lugar de erupción, pues el síndrome afecta a otros órganos. Otros investigadores notaron la presencia del virus del herpes humano (HHV-6) en pacientes con síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos (DIHS). Esta observación inició los esfuerzos para comprender la relación entre la presencia del virus y las drogas, mismos que continúan en la actualidad. En 2006 algunos investigadores japoneses también utilizaron el término DIHS, cuyos criterios de diagnóstico incluían la reactivación del HHV-6.³¹

Epidemiología

Los síndromes DRESS/DIHS no tienen predilección por edad o sexo, pero en algunos informes se menciona que ciertos grupos étnicos presentan una mayor incidencia, como los ancianos de raza negra. La incidencia de este síndrome está en el rango de uno en mil a uno en diez mil, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de aproximadamente 51.4 años para los hombres y 55.7 años para las mujeres. No se han demostrado variaciones estacionales ni una mayor incidencia de antecedentes personales y familiares de atopia y erupción farmacológica. Los síndromes de DRESS/DIHS pueden ser una afección potencialmente mortal, con una tasa de aproximadamente 10%.⁴⁵

Fisiopatología

La fisiopatología de los síndromes de DRESS/DIHS aún no se comprende completamente. La evidencia actual muestra que estos síndromes tienden a ocurrir en personas genéticamente predispuestas cuando están expuestas a ciertos medicamentos (tabla 1). Además de la hipersensibilidad al fármaco, la reactivación de los HHV y las subsiguientes respuestas inmunitarias antivirales también pueden contribuir a una mayor gravedad y un curso más prolongado.^{6,7}

Factores genéticos

Los factores genéticos juegan un papel en la predisposición familiar para desarrollar DRESS/DIHS.⁸ Se cree que los polimorfismos que afectan la N-acetilación y la desintoxicación de metabolitos de fármacos tóxicos aumentan la susceptibilidad para desarrollar DRESS/DIHS a partir de fármacos específicos, como las sulfonamidas y los anti-convulsivos. Varios alelos HLA se han relacionado con reacciones adversas cutáneas específicas por fármacos, y han sido parte de los medios para prevenir reacciones a medicamentos en ciertas poblaciones.¹

Las moléculas de HLA en las células presentadoras de antígenos son responsables de tener los antígenos del fármaco en sus correspondientes células inmunitarias efectoras. La asociación más importante entre HLA y erupciones farmacológicas incluye la que existe entre el alelo HLA-B* 15: 02 y SSJ/NET19 inducida por carbamazepina (CBZ), y la que existe entre el alelo HLA-B* 58: 01 y DRESS/DIHS y SSJ inducidos por alopurinol. También se ha informado que el HLA-A* 31: 01 está vinculado a reacciones adversas a medicamentos distintos de SSJ/NET inducidos por CBZ en poblaciones japonesas, del norte de Europa y del sur de China.¹⁴

Respuesta inmune

Las células T específicas de un fármaco desempeñan un papel importante. Se han propuesto tres modelos diferen-

Tabla 1. Fármacos responsables comunes en los síndromes de DRESS/DIHS

| CATEGORÍA | FÁRMACO |
|------------------------------------|---|
| Fármacos antiepilépticos | Carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína, oxcarbazepina, gabapentina, olanzapina |
| Antibióticos | Amoxicilina, ampicilina, azitromicina, levofloxacina, minociclina, piperacilina/tazobactam, vancomicina |
| Agentes antituberculosos | Etambutol, isoniazida, pirazinamida, rifampicina, estreptomina |
| Agente antiviral de la hepatitis C | Boceprevir, telaprevir |
| Antipiréticos/analgésicos | Diclofenaco, celecoxib, ibuprofeno, aspirina |
| Sulfonamidas | Dapsona, sulfametoxazol-trimetoprima, sulfasalazina |
| Agentes anticancerígenos dirigidos | Sorafenib, vismodegib, vemurafenib |
| Otros | Alopurinol, amitriptilina, atorvastatina, hierbas medicinales chinas, imatinib, mexiletina, omeprazol, ranelato de estroncio, hidroxicloroquina, nevirapina |

tes que podrían explicar la relación/interacción entre un fármaco o sus metabolitos con el sistema inmunológico: el modelo de hapteno/prohapteno, el modelo de interacción farmacológica (p-i) y el modo de repertorio de péptidos alterados. Ninguno de estos mecanismos propuestos es específico para DRESS/DIHS.²

Reactivación viral

Como el HHV se puede detectar en la sangre de entre 60 y 80% de los pacientes con DRESS/DIHS en algún momento durante el curso de la enfermedad, la reactivación del HHV-6 se ha incluido en los criterios de diagnóstico desarrollados por expertos japoneses. La reactivación de éste no es imprescindible para que se manifieste, pero podría ser un agravante en el curso de la enfermedad, y se ha propuesto como marcador de gravedad de la enfermedad.^{9,10} El fenotipo y la gravedad del síndrome han llevado a la idea de que el evento inicial es una reactivación viral que hace que la población de células T se expanda por reacción cruzada con el fármaco. Los linfocitos CD8 + citotóxicos activados dirigidos contra antígenos relacionados con el virus dan lugar a daño tisular tras la activación.^{5,9}

También se ha planteado la hipótesis de que los fármacos culpables pueden inducir la reactivación y la presentación antigénica de formas inactivas de EBV u otros HHV en células, como los linfocitos B, que podrían desencadenar secundariamente una respuesta inmunitaria multiorgánica dirigida contra los virus del herpes. La reactivación viral podría resultar en una respuesta inmune severa en personas susceptibles como resultado de hipersensibilidad inmune. Por lo tanto, una respuesta inmune contra el fármaco con reactivación viral es un evento secundario relacionado con una tormenta de citocinas, o una reactivación viral temprana con una fuerte respuesta inmune antiviral es responsable de la mayoría de las manifestaciones de DRESS.^{5,9}

De acuerdo con Shiohara y colaboradores, el ADN del HHV-6 se detecta en el suero alrededor de tres a cinco semanas después del inicio de la enfermedad, con el consiguiente aumento de los títulos en los niveles de IgG. Sin embargo, todavía no se ha aceptado ampliamente ningún marcador predictivo útil de la reactivación del HHV-6. Algunos de los biomarcadores que parecen correlacionarse con la reactivación del HHV-6 son el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la proteína 10 inducida por interferón (IFN), el ligando de la quimiocina 10 CXC (CXCL10), el timo y la quimiocina regulada por activación y otras citocinas/quimiocinas de tipo T helper (Th) 2, células dendríticas plasmocitoides y caja de grupo de alta movilidad (HMGB).^{4,9}

Se propone que los títulos de anticuerpos virales y cargas virales del HHV-6, HHV-7, citomegalovirus (CMV) y virus de Epstein-Barr se evalúen en personas con DRESS/DIHS a intervalos de una a dos semanas, en particular en casos graves o si el paciente no mejora rápidamente con la monoterapia sistémica con corticosteroides.²

Manifestaciones clínicas

Las características clínicas del síndrome de DRESS pueden variar según el fármaco causante. La exposición al alopurinol se ha relacionado con una enfermedad más grave y es más probable que otros medicamentos se asocien con el desarrollo de daño renal y hepático.¹

Las DRESS/DIHS se presentan con una combinación de fiebre, exantema difuso y signos de daño orgánico (tabla 2), que son clave para su diagnóstico. En general la enfermedad se presenta dentro de los dos meses posteriores a la introducción del fármaco culpable, con un intervalo entre el comienzo del fármaco y el inicio de DRESS/DIHS de tres semanas a tres meses.¹¹ La fiebre (38-40 °C) es el signo más común (se observa en 90 a 100% de los casos), seguido de una erupción cutánea (87% de los casos). Ben-Ari y colaboradores han informado de un patrón de fiebre inusual conocido como "tifus inversus", en el que la temperatura es más alta por la mañana y disminuye por la noche (patrón inverso al normal). La erupción cutánea suele afectar más de la mitad de la superficie corporal, e incluso puede convertirse en eritrodermia. Las lesiones cutáneas suelen tener una presentación polimórfica, descritas como lesiones maculopapulares, urticariales, exfoliantes, liquenoides, pustulosas, ampollosas, en forma de diana o en forma de eccema. El edema facial se ha descrito en 76% de los pacientes, lo que constituye una señal de alarma. La afectación de las mucosas, principalmente de los labios y la cavidad oral, puede estar presente en 56% de los casos.^{5,9}

Diferentes órganos y sistemas se pueden ver afectados durante las DRESS/DIHS. Se suelen observar anomalías hematológicas, donde la eosinofilia es la más frecuente (95%), seguida de neutrofilia (78%), monocitosis (69%) y linfocitos atípicos (67%); asimismo se ha identificado linfadenopatía en 54% de los pacientes. El órgano más comúnmente afectado es el hígado (75 a 94%), las características del daño hepático varían desde una elevación leve de las enzimas hepáticas y hepatitis (moderada), hasta hepatitis fulminante grave. El segundo órgano visceral más involucrado en este síndrome es el riñón (12 a 40%), donde las características clínicas varían desde hematuria en forma leve hasta nefritis moderada e insuficiencia renal aguda de manera grave. Seguido por los pulmones

Tabla 2. Sistema de puntuación de validación diagnóstica de casos potenciales de DRESS/DIHS

| CRITERIOS REGISCAR | |
|--|--|
| 1. Fiebre ≥ 38.5 °C | No = -1; sí = 0 |
| 2. Ganglios linfáticos agrandados ≥ 2 ubicaciones anatómicas diferentes | No/desconocido = 0; sí = 1 |
| 3. Eosinofilia Eosinófilos (recuento absoluto) Eosinófilos, sí leucocitos $< 4 \times 10^9/L$ | No = 0; eosinófilos $0.7-1.49 \times 10^9/L = 1$; eosinófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L = 2$ No = 0; eosinófilos 10-19.9% = 1; eosinófilos $\geq 20\% = 2$ |
| 4. Linfocitos atípicos | No = -1; sí = 0 |
| 5. Afectación de la piel Área de superficie corporal $> 50\%$ Erupción cutánea que sugiere DRESS Biopsia sugerente de DRESS | No = 0; sí = 1 No = -1; desconocido = 0; sí = 1 No = -1; sí = 0 |
| 6. Implicación de órganos Hígado, riñón, pulmón, músculo/corazón, páncreas y otros órganos | No = 0; 1 órgano = 1; ≥ 2 órganos = 2 |
| 7. Resolución ≥ 15 días | No = -1; sí = 0 |
| 8. Evaluación de otras posibles causas: ANA Cultura de sangre Serología para VHA/VHB/VHC/clamidia/ <i>Mycoplasma pneumoniae</i> Otra serología/PCR | Ninguno positivo y ≥ 3 negativo = 1 |

Modificada a partir de Kardaun *et al.*

(un tercio de los casos), el corazón (4 a 27%) y el sistema neurológico (dolores de cabeza, convulsiones, coma y deterioro de la función motora).^{5,12}

La presencia de eosinofilia, linfadenopatía, fiebre y daño hepático se han asociado con un caso “probable/definitivo” de DRESS/DIHS según el sistema de puntuación de RegiSCAR (tabla 2). La erupción cutánea y el daño he-

pático son las características clínicas más comunes asociadas con la enfermedad, mientras que la eosinofilia es el tercer signo que con mayor frecuencia se ha reportado con el sistema de puntuación RegiSCAR. Ciertos fármacos se han relacionado con daño orgánico específico (tabla 3).^{9,13}

Generalmente, cuando se presenta linfocitosis atípica ésta es temprana, y la eosinofilia es tardía durante cada



Figura 1. Paciente con lesiones maculopapulares morbiliformes y edema en la cara y el tórax posterior.

Tabla 3. Asociación de lesión de órganos y fármaco culpable

| ÓRGANO | FÁRMACO ASOCIADO |
|----------|---------------------------------------|
| Riñones | Alopurinol |
| Pulmones | Minociclina, abacavir |
| Corazón | Minociclina, ampicilina, sulfonamidas |

reacción. Ambas pueden ocurrir en el mismo paciente. También es importante mencionar que los pacientes con DRESS/DIHS a menudo presentan brotes después del episodio inicial y, por lo tanto, con una evolución prolongada que puede durar hasta un año.¹⁴

Diagnóstico

Existen diferentes criterios para el diagnóstico del síndrome de DRESS: criterios de Bocquet, registro europeo de reacciones adversas cutáneas graves a fármacos y criterios de recogida de muestras biológicas (RegiSCAR), así como criterios del grupo japonés de reacciones adversas cutáneas graves a fármacos (SCAR-J) (tabla 4).

Los criterios RegiSCAR son sencillos y ampliamente aceptados. Distribuyen las puntuaciones en función de las características clínicas y, finalmente, las divide en síndrome de DRESS definido (puntuación >5), probable

(puntuación 4-5), posible (puntuación 2-3) y no (puntuación <2) (tabla 2).^{5,9}

Aunque la presencia de estos criterios de diagnóstico facilita la identificación de pacientes con DRESS/DIHS, en el estudio realizado por Cardones se sugiere que muchos médicos utilizan parámetros clínicos fuera de estos criterios para diagnosticar. Los hallazgos clínicos y las anomalías de laboratorio en la DRESS/DIHS pueden evolucionar con el tiempo, y es posible que no todos se manifiesten en el momento en que se evalúa al paciente.¹ Una historia clínica y un examen físico cuidadosos dirigidos a identificar al agente causante, así como los signos y síntomas de afectación cutánea y de otros órganos son esenciales para el diagnóstico de DRESS.¹⁹

Histopatología

No existen hallazgos histopatológicos específicos en la biopsia de piel que sean característicos del síndrome de DRESS. La epidermis de pacientes con DRESS/DIHS clínicamente más grave se asocia con un aumento de la necrosis de queratinocitos confluentes en la histología. Se describe como una dermatitis espongiótica y como una reacción farmacológica exantemática que comúnmente tiene eosinófilos y queratinocitos apoptóticos. Las características histológicas que se observan en la epidermis son ortoqueratosis, paraqueratosis, acantosis, espongiosis y exocitosis de linfocitos.¹⁵

Tabla 4. Comparación de tres criterios diagnósticos en la DRESS⁵

| CRITERIOS DE BOCQUET | CRITERIOS REGISCAR | CRITERIOS SCAR-J |
|--|---|--|
| Los siguientes tres criterios son esenciales | Se requieren más de tres criterios* | <ul style="list-style-type: none"> DRESS típico: los siete criterios son esenciales DRESS atípico: todos los criterios son imprescindibles, excepto linfadenopatía y reactivación del HHV-6 |
| CRITERIOS | | |
| <ol style="list-style-type: none"> Erupción cutánea por fármacos Órgano interno Afectación: linfadenopatías (>2 cm de diámetro), hepatitis (valor de transaminasas >2 veces el límite superior de la normalidad), nefritis intersticial y neumonía o carditis intersticial Anormalidades hematológicas: recuento de eosinófilos $>1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ o presencia de linfocitos atípicos | <ol style="list-style-type: none"> Hospitalización Reacción sospechosa de relacionarlo con las drogas Erupción aguda* Fiebre superior a 38 °C* Ganglios linfáticos agrandados que involucran al menos dos sitios* Participación de al menos un órgano interno* Conteo sanguíneo <p>Anormalidades:</p> <ul style="list-style-type: none"> Linfocitos por encima o por debajo del límite normal de laboratorio* Recuento de eosinófilos por encima del límite de laboratorio* Plaquetas por debajo del límite de laboratorio* | <ol style="list-style-type: none"> Erupción maculopapular que se desarrolla >3 semanas después de comenzar con un número limitado de fármacos Síntomas clínicos persistentes dos semanas después de la interrupción del fármaco causante Fiebre superior a 38 °C Nivel de transaminasas hepáticas (ALT) >100 U/L u otro Participación de órganos Anormalidades de los leucocitos (en al menos 1): leucocitosis ($>11 \times 10^9/\text{L}$), linfocitosis atípica (>5%), eosinofilia ($1.5 \times 10^9/\text{L}$) Linfadenopatía Reactivación del HHV-6 |



Figura 2. Fotografía comparativa de paciente después del inicio de tratamiento con esteroide sistémico.

En la dermis, los infiltrados inflamatorios en forma de banda y/o perivasculares de linfocitos CD8 +, linfocitos citotóxicos granzima B +, caja de Forkhead P3 + (FOXP3 +) Tregs, células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos suelen estar presentes. No se espera que los eosinófilos estén en todos los casos, incluso en pacientes con eosinofilia periférica. Otros hallazgos histológicos frecuentes son edema dérmico, vasos sanguíneos dilatados y eritrocitos extravasados.^{9,13}

Es más probable encontrar cambios epidérmicos de espongirosis en personas con enfermedad más leve. Sin embargo, se puede realizar una biopsia de piel para ayudar a eliminar otros procesos patológicos, pero no es necesaria para el diagnóstico.¹⁵

Evaluación de la causalidad

La identificación adecuada del fármaco culpable es de suma importancia no sólo para saber cómo evitarlo y prevenir nuevos episodios, sino también como ayuda para reconocer los medicamentos no relacionados con estas reacciones graves, y fomentar que el paciente continúe con ellos.¹³ Se ha utilizado de manera constante el instrumento de diagnóstico de reacciones adversas bayesianas (BARDI), que evalúa varios eventos adversos graves, incluidas las reacciones cutáneas de hipersensibilidad. Desafortunadamente no existe un algoritmo específico de causalidad de DRESS/DIHS, como sí lo hay para SSJ/NET.¹³

Además, una revisión sistemática de DRESS/DIHS inducida por alopurinol informó largos periodos entre las manifestaciones clínicas y el inicio de la administración del alopurinol, con 90% (489/538) de los casos en 8.6 se-

manas (60 días). Otro estudio reportó un tiempo de latencia de 25.7 semanas (o 180 días) en la DRESS/DIHS inducida por dicho fármaco.

Confirmación de causalidad

La prueba de transformación de linfocitos (LTT) y la medición de células liberadoras de IFN- γ específicas de un fármaco mediante el ensayo de inmunospot ligado a enzimas (ELISpot) son métodos experimentales que ayudan a identificar el fármaco culpable. Estos métodos requieren experiencia específica y no forman parte de la rutina de diagnóstico.^{13,14}

Diagnóstico diferencial

Uno de los diagnósticos diferenciales más difíciles es el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que son reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) y clínicamente se manifiestan con fiebre, erupción cutánea y síntomas sistémicos.¹⁴ En SSJ/NET el inicio de los síntomas tiende a aparecer entre los tres y 21 días después de que el paciente ha comenzado a tomar el fármaco, que es un periodo más corto que en DRESS/DIHS. Sin embargo, no hay una diferencia sustancial en este lapso, lo que dificulta diferenciar SSJ/NET de DRESS/DIHS.^{13,15} SSJ/NET se caracterizan por la presencia de piel desprendible, mientras que en DRESS/DIHS se presenta como una erupción morbiliforme o maculopapular. En las DRESS/DIHS pueden aparecer algunas ampollas como consecuencia de la presión del edema circundante. En contraste con SSJ/NET, la histopatología de DRESS/DIHS no muestra la necrosis epidérmica que se ve comúnmente

en SSJ/NET. Además, la presencia de eosinofilia y linfocitosis atípica respalda un diagnóstico de DRESS/DIHS en lugar de SSJ/NET. Asimismo, la afectación de múltiples órganos se comporta de manera diferente entre ellos. Por ejemplo, la hepatitis y la nefritis intersticial de los túbulos se observan en DRESS/DIHS, mientras que la lesión hepática y renal se manifiesta como un aumento de las enzimas hepáticas y azotemia prerrenal en SSJ/NET.^{14,15}

Las dos diferencias fundamentales entre DRESS/DIHS y la pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) son la morfología de las lesiones cutáneas y el periodo de latencia entre la exposición al fármaco y la aparición de los síntomas. A diferencia de DRESS/DIHS, la AGEP se presenta con un inicio abrupto de fiebre junto con la aparición de múltiples pústulas estériles diminutas diseminadas por toda la superficie de la piel, que aparecen en los primeros tres días de exposición al fármaco.^{14,16}

La micosis fungoide y el síndrome de Sézary se presentan con múltiples placas/parches eritematosos escamosos o eritrodermia generalizada, respectivamente. Puede haber hepatoesplenomegalia, linfadenopatías y síntomas de células B. El síndrome de Sézary se caracteriza por células T neoplásicas en la piel y sangre periférica (al menos 1 000 células/ μ L) y/o aumento de linfocitos CD4+ con una relación CD4/CD8 \geq 10 en la sangre periférica y un reordenamiento clonal de TCR en la sangre, identificados por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o por el análisis de transferencia Southern.¹⁴

Otro diagnóstico diferencial es el síndrome hipereosinofílico, que se manifiesta con eosinofilia marcada (\geq 1 500 células/ μ L) y daño multiorgánico mediado por eosinófilos, sin el contexto de una exposición a algún fármaco. El daño cutáneo puede manifestarse como urticaria, eczema o eritrodermia.¹⁴

La enfermedad de Still del adulto (AOSD) es un trastorno inflamatorio multisistémico de etiología desconocida. Clínicamente se manifiesta con picos de fiebre, erupción maculopapular transitoria, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, poliartralgia y dolor de garganta. Las pruebas de laboratorio muestran un aumento de ferritina, velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR) y leucocitosis con predominio de neutrófilos.^{14,16}

Manejo

Los principios fundamentales del manejo del síndrome de DRESS incluyen: 1) identificación y suspensión del fármaco culpable; 2) identificación y manejo de comorbilidades; 3) medidas de apoyo para controlar síntomas como el prurito; 4) control de la inflamación con medicamentos

tópicos y/o sistémicos; y 5) seguimiento y tratamiento de las secuelas a largo plazo.

El tratamiento inicial de DRESS/DIHS requiere suspender el fármaco culpable, la reposición de líquidos por vía intravenosa, la corrección de las alteraciones ácido-base y electrolíticas, una dieta hipercalórica y una evaluación multidisciplinaria. El manejo adicional incluye prevenir y/o tratar cualquier superinfección bacteriana y brindar un cuidado adecuado de la piel.

Los corticosteroides siguen siendo el tratamiento principal para esta afección.^{14,17}

Identificación y suspensión del fármaco causante

La identificación del agente causal en la DRESS puede ser un desafío, especialmente en pacientes que toman múltiples medicamentos.¹⁷ La latencia desde la primera exposición al fármaco hasta la aparición de los síntomas de DRESS puede variar ampliamente, y la búsqueda de una asociación temporal por sí sola puede no ser suficiente para discriminar entre varios medicamentos sospechosos. Un estudio retrospectivo recientemente publicado de Corea del Sur sugiere que la latencia media de la DRESS asociada con antibióticos, como cefalosporinas (mediana = 15 días, rango 0-36) y vancomicina (mediana = 20 días, rango 0-41), fue más corta que la observada cuando el fármaco infractor era carbamazepina (mediana = 33 días, rango 13-74) o alopurinol (mediana = 30 días, rango 1-162). Además, la suspensión de cualquier agente sospechoso no dará como resultado la mejora inmediata de los síntomas del paciente debido a la historia natural de DRESS/DIHS.^{14,15}

Tratamiento tópico y de soporte

Los corticosteroides tópicos y los inhibidores de la calcineurina son parte del manejo de DRESS/DIHS, aunque no existen estudios prospectivos que aborden específicamente el uso de agentes inmunomoduladores tópicos en pacientes con DRESS/DIHS. Algunos autores han sugerido que en las formas más leves de la enfermedad, la terapia tópica y de apoyo sola puede ser suficiente.¹

Los antihistamínicos también pueden ser útiles para ayudar a aliviar síntomas como la picazón, y se pueden administrar antipiréticos para controlar la fiebre. Otras medidas de apoyo, como la reposición de líquidos, la admisión a la unidad de cuidados intensivos, deben adaptarse al paciente de forma individual.^{1,15}

Tratamiento inmunomodulador sistémico

En los casos con afectación grave de órganos, la terapia sistémica con corticosteroides podría lograr una mejoría clínica y de laboratorio en unos pocos días; sin embar-

go, en algunos casos, ésta no es eficaz o incluso permite que la enfermedad se agrave cuando se reduce la dosis. Las recomendaciones de los expertos sugieren una dosis habitual de 40-60 mg por vía oral al día, seguida de una reducción progresiva durante seis a ocho semanas. Esto permite el control adecuado de la inflamación cutánea y sistémica, así como la prevención de recaídas que pueden ocurrir entre los pacientes con DRESS. La duración de la terapia depende de la evolución clínica del paciente, así como de los resultados de las pruebas de laboratorio.^{1,14}

La Sociedad Francesa de Dermatología propuso el siguiente algoritmo de tratamiento:

1. En ausencia de signos de gravedad, el paciente puede tratarse sintomáticamente con emolientes corticosteroides tópicos y antihistamínicos H1.
2. En presencia de signos de gravedad (niveles de transaminasas mayores de cinco veces lo normal; neumonía, daño cardíaco y/o renal; y hemofagocitosis), el tratamiento incluye corticosteroides sistémicos equivalentes a 1 mg/kg/día de prednisona con un abordaje multidisciplinario.
3. En un contexto potencialmente mortal como hemofagocitosis con insuficiencia de la médula ósea, encefalitis, hepatitis grave, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria, se recomienda corticosteroides sistémicos con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) en una dosis de 2g/kg durante cinco días. No se debe administrar IgIV en ausencia de corticosteroides.
4. En aquellos casos con presencia de signos de gravedad y confirmación de una reactivación viral importante (HHV-6), se recomiendan corticosteroides sistémicos más medicamentos antivirales (por ejemplo, ganciclovir) con o sin IgIV.

Se podría administrar metilprednisolona 30 mg/kg por vía intravenosa durante tres días como una opción alternativa a los corticosteroides orales. Sin embargo, es posible que esto promueva la reactivación viral que podría estar asociada con DRESS/DIHS dependiente de corticosteroides de larga duración y recidivante. La Sociedad Francesa de Dermatología propuso el uso de valganciclovir en combinación con corticosteroides sistémicos para aquellos pacientes con signos de gravedad y reactivación viral importante confirmada del HHV-6.¹⁴

Se ha descrito una variedad de otros agentes inmunosupresores o inmunomoduladores como posibles tratamientos para DRESS/DIHS en pequeñas series de casos e informes de casos. La ciclosporina, la plasmaféresis, la ciclofosfamida, el micofenolato de mofetilo, el rituximab

y el tofacitinib se han utilizado con éxito en el tratamiento de DRESS/DIHS resistentes a los esteroides, incluidos aquellos pacientes con miocarditis.^{1,14}

Secuelas de DRESS/DIHS

Secuelas agudas

La DRESS/DIHS es una enfermedad sistémica y, por tanto, puede afectar a prácticamente cualquier órgano. Aparte de las anomalías hematológicas, los daños hepático, renal y pulmonar, en orden descendente, son los otros órganos más comúnmente afectados. El páncreas y otros órganos gastrointestinales, las articulaciones y los músculos, el corazón y el sistema nervioso también pueden verse implicados, en ocasiones con consecuencias fatales.¹

Hepatitis

El hígado es el órgano extracutáneo involucrado con mayor frecuencia en DRESS/DIHS. Los estudios prospectivos observacionales y retrospectivos, así como los datos de los registros estiman que hasta 70 a 90% de los pacientes con DRESS/DIHS tienen afectación hepática. La anomalía hepática más común que se observa es transaminitis, pero un pequeño grupo de pacientes desarrolla insuficiencia hepática fulminante.^{1,18,20}

Insuficiencia/falla renal

Se ha informado que entre los pacientes con DRESS/DIHS el daño renal es de 11 a 55%. Un estudio retrospectivo demostró que 75% de los pacientes con DRESS/DIHS asociado a vancomicina tenían afectación renal, en comparación

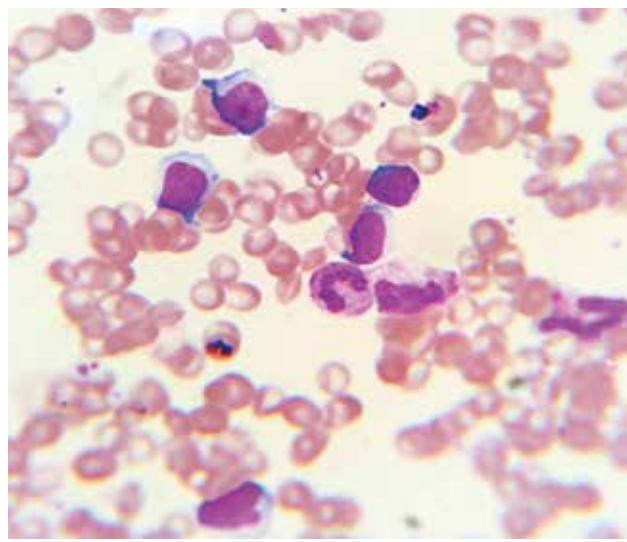


Figura 3. Microfotografía de microscopía convencional en la que se observan frotis de sangre periférica teñida con colorante de Wright y linfocitos atípicos.

con 50% de aquéllos con alopurinol asociado, y 25% relacionado con TMP-SMX¹⁹. El grado de afectación renal varía desde una leve elevación de la creatinina hasta una nefritis intersticial grave.¹

Miocarditis

La miocarditis es una complicación rara, pero fatal, que a veces puede no reconocerse. Es posible relacionar una amplia variedad de medicamentos con la miocarditis asociada a DRESS, pero la minociclina, el alopurinol, la ampicilina, la dapsona y el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) se han identificado como los fármacos causantes más comunes. Los signos y síntomas más frecuentes son disnea, taquicardia, hipotensión y dolor torácico, mientras que la anomalía de laboratorio o de imagen más común es un electrocardiograma anormal, seguida de disfunción ventricular izquierda en el ecocardiograma y enzimas cardíacas elevadas.¹

Secuelas a largo plazo

Los pacientes con DRESS/DIHS tienen riesgo de secuelas autoinmunes a largo plazo, las cuales pueden aparecer después de un largo intervalo sin síntomas luego de la resolución completa de la fase aguda DRESS/DIHS, o pueden ser una continuación de la afectación orgánica que apareció durante la fase aguda. El tiempo de retraso entre la resolución de la fase aguda y el desarrollo de secuelas autoinmunes puede ser de hasta cuatro años.¹

Las secuelas más frecuentes son tiroiditis autoinmune, pero también se han observado diabetes mellitus, anemia hemolítica autoinmune y alopecia.^{1,19}

Pronóstico

Se ha informado un mayor riesgo de afectación grave de órganos en casos de DRESS/DIHS inducidos por alopurinol y minociclina en comparación con otros fármacos. El daño visceral que comprende insuficiencia multiorgánica parece impredecible. La reactivación del HHV-6, pancitopenia, hipereosinofilia mayor de 1 500 células/ μ L, frecuencia cardíaca de más de 90 latidos/min, glóbulos blancos por arriba de 12 000/ mm^3 , frecuencia respiratoria de más de 20 respiraciones por minuto, coagulopatía, hemorragia gastrointestinal y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica son indicadores de mal pronóstico. La disfunción hepática aparece en 51 a 87% de los pacientes y es la causa más común de muerte. Es posible que la afectación cardíaca aparezca incluso meses después, y podría convertirse en una miocarditis fulminante.^{14,16,18}

Las enfermedades infecciosas que incluyen herpes simple, herpes zóster, CMV, por *Pneumocystis jirovecii* y neu-

monía criptocócica se han informado con mayor frecuencia dentro de los tres meses posteriores a la DRESS/DIHS. La reactivación viral, especialmente HHV-6, EBV y CMV, no sólo es común entre los pacientes con DRESS/DIHS, sino que también se asocia con una enfermedad más grave. La carga viral y los títulos de anticuerpos más altos se relacionan con un curso prolongado, un compromiso sistémico más extenso y peores resultados entre los enfermos con DRESS/DIHS.^{1,14}

Aunque la mayoría de los pacientes lograrán una recuperación completa después de suspender el fármaco culpable, se requiere una monitorización estrecha que incluya análisis de sangre debido a que la inflamación frecuente, la afectación tardía de los órganos y las secuelas a largo plazo pueden provocar insuficiencia de órganos diana o enfermedades autoinmunes como hipertiroidismo, hipotiroidismo, diabetes tipo 1, lupus eritematoso sistémico (LES), anemia hemolítica autoinmune y lesiones similares a la enfermedad esclerodermoide de injerto contra huésped. Las enfermedades autoinmunes que siguen a DRESS/DIHS están relacionadas con la infección viral o la reactivación y disfunción de las células Treg.^{14,18,20}

Chen y colaboradores informaron una incidencia de secuelas a largo plazo de 11.5% (6/52) en DRESS/DIHS, que se definió como la aparición de enfermedades claramente diagnosticadas, el desarrollo de insuficiencia de órganos diana después de la resolución de la hipersensibilidad al fármaco o la aparición de enfermedad durante la etapa aguda que no se resolvió después de DRESS/DIHS.^{1,16}

En términos de pronóstico, se desconoce si los corticosteroides sistémicos mejoran la supervivencia de los pacientes con DRESS/DIHS. Con respecto a las secuelas, un estudio documentó un efecto diferente de los corticosteroides sistémicos en los resultados a corto (menos de seis meses después de DRESS/DIHS) y a largo plazo de DRESS/DIHS. En el resultado a corto plazo, los corticosteroides se asociaron con infecciones múltiples, pero en los resultados a largo plazo, los pacientes tratados con corticosteroides (0.6-1 mg/kg diarios disminuidos en su mayoría durante ocho semanas) mostraron una ausencia de autoinmunidad y enfermedad, mientras que el lupus eritematoso y la tiroiditis autoinmune, junto con la presencia de autoanticuerpos después de la resolución completa de la DRESS/DIHS, se observó en aquellos pacientes que no recibieron corticosteroides. La presencia de secuelas autoinmunes podría explicarse por la disminución de la función supresora de las Treg en la fase de resolución de DRESS/DIHS, lo que permite un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune.^{14,20}

La mortalidad informada por DRESS/DIHS varía según la cohorte; algunos autores la han estimado en torno al 10%, aunque en otras series y registros se reporta una mortalidad cercana al 5%. Los resultados y la mortalidad en DRESS/DIHS dependen en gran medida de la extensión y la gravedad de la afectación del órgano, así como de otras secuelas tanto de la enfermedad en sí como de cualquier tratamiento inmunosupresor.^{1,16}

Conclusiones

El síndrome de DRESS es una reacción cutánea grave. El diagnóstico es clínico y se establece de acuerdo con los criterios de RegiSCAR. Sin embargo, se puede realizar una biopsia de piel para ayudar a eliminar otros procesos patológicos, pero no es necesaria para el diagnóstico. Las características clínicas pueden variar según el fármaco causante. El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de un exantema cutáneo morbiliforme, pruriginoso, que compromete el tronco, las extremidades, así como la cara y las mucosas. Se acompaña de síntomas sistémicos como fiebre y adenopatías de características inflamatorias, asociadas a daño hematológico (leucocitosis, eosinofilia y linfocitos atípicos). El diagnóstico definitivo se da por la relación de la clínica, la elevación de las enzimas hepáticas y la biopsia cutánea. Los corticosteroides sistémicos son el pilar del tratamiento. Las recaídas o los brotes son comunes. Los pacientes tienen riesgo de secuelas autoinmunes a largo plazo, las cuales pueden aparecer tras un largo intervalo sin síntomas luego de la resolución completa de la fase aguda.

BIBLIOGRAFÍA

- Cardones AR, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome, *Clin Dermatol* 2020; 38(6):702-11.
- Mizukawa Y, Kimishima M, Aoyama Y y Shiohara T, Predictive biomarkers for cytomegalovirus reactivation before and after immunosuppressive therapy: a single-institution retrospective long-term analysis of patients with drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome (DRESS), *Int J Infect Dis* 2020; 100:239-46.
- Tohyama M, Hashimoto K, Oda F, Namba C y Sayama K, Influence of corticosteroid therapy on viral reactivation in drug induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, *J Dermatol* 2020; 47(5):476-82.
- Shiohara T y Yoshiko Mizukawa Y, Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an update in 2019, *Review Allergol Int* 2019; 68(3):301-8.
- Behera SK, Das S, Xavier AS y Selvarajan S, DRESS syndrome: a detailed insight, *Hospital Practice* 2018; 46(3):152-62.
- Wilcox O, Hassanein M, Armstrong J y Kassis N, Case report: atypical presentation of vancomycin induced DRESS syndrome: a case report and review of the literature, *BMC Pulm Med* 2017; 17(1):217.
- Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavanaee A y Elyasi S, Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review, *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77(3):275-89.
- Musette P y Janela B, New insights into drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms pathophysiology, *Front Med (Lausana)* 2017; 4:179.
- Husain Z, Reddy BY y Schwartz RA, DRESS syndrome: part I. Clinical perspectives, *J Am Acad Dermatol* 2013; 68(5):693.e1-14; quiz 706-8.
- Kano Y, Hiraharas K, Sakuma K y Shiohara T, Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease, *Br J Dermatol* 2006; 155(2):301-6.
- Mustafa SS, Ostrov D y Yerly D, Severe cutaneous adverse drug reactions: presentation, risk factors, and management, *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18(4):26.
- Taweeseedt PT, Nordstrom CW, Stoeckel J y Dumic I, Pulmonary manifestations of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a systematic review, *Biomed Res Int* 2019; 2019:7863815.
- Rosenbach M, Fett N, Wanat KA y Rudolph RI, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a picture is worth a thousand words, *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(6):1056-7.
- Cabañas R, Calderón O, Ramírez E, Fiandor A, Caballero T, Heredia R, Herranz P, Madero R, Quirce S y Bellón T, Sensitivity and specificity of the lymphocyte transformation test in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms causality assessment, *Clin Exp Allergy* 2018; 48(3):325-33.
- Husain Z, Reddy BY y Schwartz RA, DRESS syndrome: part II. Management and therapeutics, *J Am Acad Dermatol* 2013; 68(5):709.e1-9; quiz 718-20.
- Zhang J, Lei Z, Xu C, Zhao J y Kang X, Current perspectives on severe drug eruption, *Clin Rev Allergy Immunol* 2021; 61(3):282-98.
- Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R et al, Spanish guidelines for diagnosis, management, treatment, and prevention of DRESS syndrome, *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020; 30(4).
- Jared J, Sasmour YM, Virata AR, Nordin TA e Igor D, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome secondary to furosemide: case report and review of literature, *Am J Case Rep* 2018; 19:163-70.
- Sharpe A, Mourad BM, Hardwick CJ, Reilly T, Dweck E y Bondarsky E, Oxacillin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), *Am J Case Rep* 2019; 20:345-8.
- Miyagawa F y Asada H, Current perspective regarding the immunopathogenesis of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS), *Int J Mol Sci* 2021; 22(4):2147.
- Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavanaee A y Elyasi S, Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review, *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77(3):275-89.

Conteste correctamente todos los cuestionarios que se publicarán en *DCMQ*® y obtendrá 2 puntos de validez para la recertificación del Consejo Mexicano de Dermatología. Envíe todas sus respuestas juntas antes del 31 de enero de 2024 a la dirección de la revista: Medipiel Servicios Administrativos, SC; Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, Ciudad de México, Tel. 55-5659-9416, 55-5575-5171.

Incluya su correo electrónico para recibir la constancia.

Cuestionario

Síndrome de DRESS: el gran imitador. Revisión de la literatura

1. ¿Cuál es el porcentaje de mortalidad reportada en el síndrome de DRESS?
 - a) 50%
 - b) 30%
 - c) 10%
 - d) 80%
2. ¿Cuál es el órgano que más comúnmente se ve afectado en el síndrome de DRESS?
 - a) Pulmón
 - b) Hígado
 - c) Bazo
 - d) Riñón
3. ¿Cuál es la escala utilizada para establecer el diagnóstico de síndrome de DRESS?
 - a) Braden
 - b) RegiSCAR
 - c) CASPAR
 - d) EASI
4. Menciona el virus que se puede detectar en sangre en aproximadamente 60 a 80% de los pacientes con DRESS/DIHS en algún momento durante el curso de la enfermedad.
 - a) Virus herpes 8
 - b) Virus herpes 6
 - c) Virus herpes 1 y 2
 - d) Virus herpes 5
5. Menciona el HLA asociado a DRESS/DIHS y SSJ inducidos por alopurinol.
 - a) HLA-B* 15:02
 - b) HLA-B* 57:01
 - c) HLA-B* 58:01
 - d) HLA-A* 31:01