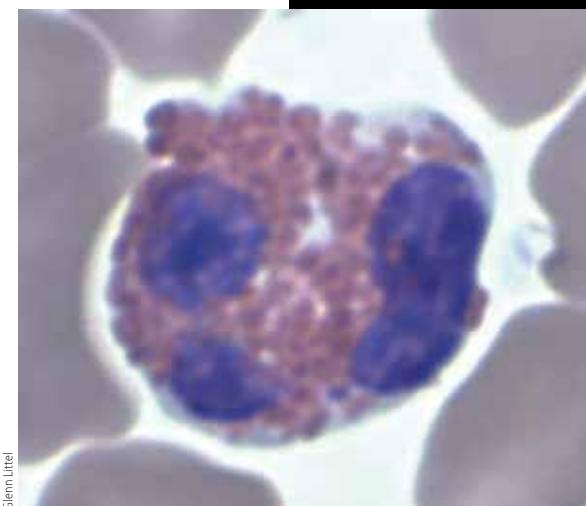


# DRESS, una reacción alérgica no mediada por IgE



GlenLitel

Gandhi Fernando Pavón-Romero<sup>a,‡</sup>, Katia Vanessa Gutiérrez-Quiroz<sup>a,§</sup>, Fernando Ramírez-Jiménez<sup>a,Δ</sup>, Rodrigo Rosas-Fernández<sup>b,◊</sup>, María Itzel Parra-Vargas<sup>a,ℓ</sup>, Luis Manuel Terán<sup>a,•,\*</sup>

## Resumen

El síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) es una respuesta de hipersensibilidad multisistémica poco frecuente inducida por uno o varios medicamentos que puede inducir una reacción adversa cutánea grave, la cual es difícil de diagnosticar y pone en peligro la vida del paciente si no es identificada y no se recibe tratamiento. Frecuentemente, se manifiesta como una erupción cutánea amplia, linfadenopatía, signos de afectación de órganos viscerales y alteraciones hematológicas, como leucocitosis, eosinofilia y, en ocasiones, linfocitosis atípica que se presentan de 2 a 8 semanas

posterior a la administración del fármaco responsable. Los medicamentos responsables con mayor número de reportes son la fenitoína, la carbamazepina, el allopurinol y el abacavir. Se han identificado algunos alelos específicos del antígeno leucocitario humano (HLA) que se asocian a la hipersensibilidad de estos fármacos. La fisiopatología del síndrome de DRESS aún no se conoce por completo, generalmente se trata de una respuesta de hipersensibilidad mediada por células T, al interactuar con el receptor del complejo principal de histocompatibilidad en individuos con factores de susceptibilidad genética, como ocurre en otros cuadros de reacciones graves secundarias a la ingesta de fármacos. Los criterios del European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs (RegiSCAR) son los más utilizados para su diagnóstico. El síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DiHS), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) deben considerarse ante cualquier exantema que aparezca posterior a la administración de cualquier fármaco. La terapia incluye la eliminación del agente causal lo antes posible, así como los corticosteroides sistémicos, los cuales son los pilares del tratamiento.. Los agentes ahorreadores de esteroides, como la ciclosporina, las inmunoglobulinas intravenosas (IVIGs) y otros agentes inmunosupresores, se han utilizado con éxito para contribuir al tratamiento.

<sup>a</sup>Departamento de Inmunogenética y Alergia. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". Tlalpan, Ciudad de México, México.

<sup>b</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General de Playa del Carmen No. 18. IMSS. Playa del Carmen, Quintana Roo, México.

\* Autor para correspondencia: Luis Manuel Terán. Correo electrónico: teranjl@gmail.com

ORCID ID:

<sup>‡</sup><https://orcid.org/0000-0002-5152-3552>

<sup>§</sup><https://orcid.org/0000-0003-1755-7502>

<sup>Δ</sup><https://orcid.org/0000-0002-7767-3495>

<sup>◊</sup><https://orcid.org/0000-0001-6469-3369>

<sup>•</sup><https://orcid.org/0000-0002-2042-8093>

<sup>•</sup><https://orcid.org/0000-0003-1806-1779>

Recibido: 27-septiembre-2022. Aceptado: 16-enero-2023.



**Palabras clave:** DRESS; síndrome de hipersensibilidad a fármacos; reacciones adversas a medicamentos; reacción de hipersensibilidad; eosinofilia.

## DRESS, a Non-IgE Mediated Allergic Reaction

### Abstract

DRESS (drug reaction syndrome with eosinophilia and systemic symptoms) is a rare drug-induced multisystemic hypersensitivity response that can induce a severe cutaneous adverse reaction that is difficult to diagnose and treat. It frequently manifests as an extensive skin rash, systemic symptoms, lymphadenopathy, visceral organ involvement, and hematological alterations, mainly leukocytosis, eosinophilia, and sometimes atypical lymphocytosis that manifest 2 to 8 weeks after continuous administration of the responsible drug. The most prevalent drugs related with this syndrome are phenytoin, carbamazepine, allopurinol, and abacavir. Some specific human leukocyte antigen (HLA) alleles have been identified that are associated with hypersensitivity to these drugs. The pathophysiology of DRESS syndrome is not yet fully understood; the main hypothesis is a T-cell mediated hypersensitivity response when interacting with the major histocompatibility complex receptor in individuals with genetic susceptibility factors. The criteria of the *European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs* (RegiSCAR) are the most commonly used for the diagnosis of DRESS syndrome. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS), Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) should be considered for any rash that appears following the administration of any drug. Therapy of DRESS includes the elimination of the causative agent as soon as possible, as well as systemic corticosteroids which are the cornerstones of treatment. Steroid-sparing agents such as cyclosporine, intravenous immunoglobulins (IVIGs), and other immunosuppressive agents have been used successfully to contribute to treatment.

**Keywords:** DRESS; drug hypersensitivity syndrome; adverse drug reactions; hypersensitivity reaction; eosinophilia.

## INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas secundarias a medicamentos se encuentran entre los padecimientos no deseados más comunes, siendo en el sistema tegumentario en



James Heilman

donde se manifiestan con mayor frecuencia, factor que conlleva a la interrupción del tratamiento<sup>1</sup>.

La Organización Mundial de Alergia ha recomendado categorizar las reacciones inmunológicas a los medicamentos según el momento de aparición de los síntomas. Este sistema define dos amplias categorías de reacciones: inmediatas (mecanismos de hipersensibilidad tipo I) y retardadas (mecanismos celulares)<sup>2,3</sup>. En el primer caso, las reacciones requieren la presencia de IgE específica del fármaco<sup>4</sup>.

Durante la farmacodinamia del medicamento se producen una serie de productos intermedios que pueden unirse de manera covalente a proteínas transportadoras. Estos complejos pueden inducir la formación de IgE específica contra el fármaco a través de las acciones coordinadas de linfocitos T y células plasmáticas. Es en este momento cuando la IgE se difunde a través de la circulación y se adhiere a la superficie de mastocitos y basófilos, siendo esta fase conocida como sensibilización. Sin embargo, cuando se vuelve a exponer en un segundo tiempo el fármaco en cuestión, la IgE específica al fármaco induce la liberación de mediadores vasoactivos como histamina, serotonina, triptasa entre otros conteni-

dos en estas células, generando signos y síntomas típicos de una reacción alérgica inmediata (prurito, eritema, aumento de la temperatura local, habones, angioedema, etc.)<sup>5</sup>. Entre las alergias a medicamentos, la alergia a la penicilina es la más reportada, se ha documentado que el 10% de todos los pacientes y el 15% de los pacientes hospitalizados reportan algún tipo de sintomatología asociada a alergia a la penicilina<sup>6,7</sup>. El diagnóstico de la alergia a medicamentos por mecanismos de hipersensibilidad tipo I se basa en la historia clínica, las pruebas cutáneas cuando estén disponibles o la determinación de IgE específica; sin embargo, el *gold standard* es la prueba de provocación o reto. Las opciones para el tratamiento incluyen el uso de alternativas terapéuticas o la reinstauración del tratamiento con antibiótico mediante la desensibilización<sup>8</sup>.

En comparación, las reacciones tardías aparecen después de varias dosis del medicamento, generalmente después de días o semanas de administración. A modo de ejemplo, las reacciones tardías a amoxicilina comienzan entre los 7 y 10 días de tratamiento e incluso pueden comenzar de 1 a 3 días después de la interrupción de la misma. Entre



las reacciones graves a medicamentos de hipersensibilidad no mediada por inmunoglobulina E se incluye el síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)<sup>9</sup>.

### DRESS- REACCIÓN DE SENSIBILIDAD A MEDICAMENTOS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS

El síndrome de DRESS no es una reacción frecuente, y se estima que 1/1,000 a 1/10,000 exposiciones al fármaco desarrollan DRESS<sup>10</sup>. La tasa de mortalidad tanto en adultos como en niños se encuentra alrededor del 20%, prevalencia que está asociada al compromiso hepático y renal<sup>11,12</sup>. Habitualmente, su presentación clínica y los hallazgos de laboratorio relacionados con su diagnóstico aparecen después de dos a ocho semanas de administración continua del fármaco<sup>13</sup>. Se caracteriza por fiebre (100%), eosinofilia (95%), exantema (87%), linfocitosis atípica (67%) y linfadenopatía (54%)<sup>14</sup>. Los órganos más afectados son el hígado (94%) y los riñones (40%). Los principales fármacos asociados con DRESS

incluyen antiepilepticos (35%), allopurinol (18%) y antibióticos (12%)<sup>15</sup>. Sin embargo, cualquier fármaco puede inducirlo, y el sistema de puntuación RegiSCAR es una herramienta válida para su diagnóstico<sup>15,16</sup> (**figura 1**).

### HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Generalmente, el síndrome empieza entre 2 a 8 semanas después del inicio de tratamiento, con la aparición de fiebre, seguido casi inmediatamente por el exantema maculopapular característico. Los pacientes usualmente desarrollan alrededor de tres manifestaciones con posterior aparición gradual de otros síntomas. A pesar de suspender el fármaco que indujo la reacción, estos síntomas continúan, incluso pueden ocurrir varios brotes que perduran durante semanas si no comienzan las medidas terapéuticas específicas<sup>17</sup>.

### FACTORES GENÉTICOS

Se han logrado identificar algunos alelos específicos del antígeno leucocitario humano (HLA) que se asocian a ciertos tipos de hipersensibilidad a fárma-

Figura 1. Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

## a) Principales medicamentos y HLA asociados

Alopurinol  
HLA-B\*58:01Carbamazepina  
HLA-B\*15:02Abacavir  
HLA-B\*57:01Fenitoína  
HLA-B\*51:01

2-8 semanas

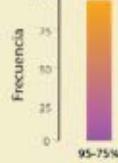
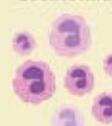


## b) Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio

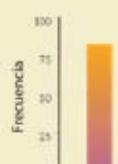
Fiebre



Eosinofilia



Manifestaciones sistémicas



Exantema maculopapular



Adenopatía



## RegiSCAR

- >6 = Diagnóstico confirmado
- 4-5 = Probable
- 2-3 = Posible
- <2 = No DRESS



## c) Tratamiento



Esteroides sistémicos

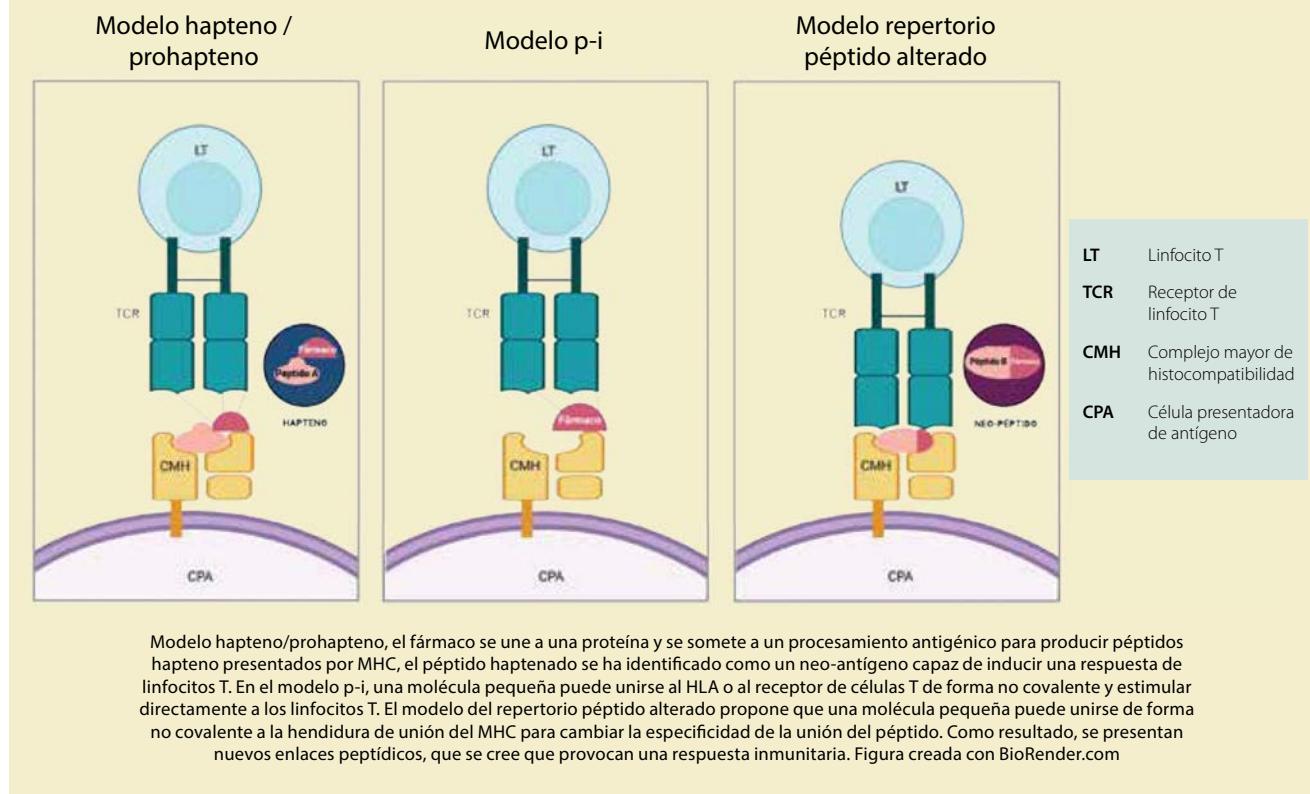
a) Relación entre los principales medicamentos y alelos HLA asociados a DRESS. b) Frecuencia de síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio utilizados como herramienta diagnóstica basada en la puntuación RegiSCAR. c) Tratamiento específico; evitar o suspender medicamentos relacionados con DRESS, así como el uso de esteroides sistémicos. Figura creada con BioRender.com

cos, dentro de los cuales destacan el HLA-B 58:01 asociado a alopurinol (OR = 580)<sup>18,19</sup>, HLA-B 15:02 asociado a carbamazepina (OR = 17.6)<sup>19,20</sup>, y HLA-B 57:01 asociado a abacavir<sup>19,21,22</sup>.

En algunos casos los estudios de asociación ge-

nética se han aplicado como prueba de tamizaje; por ejemplo, se ha analizado el alelo de HLA-A\*31:01 antes de prescribir carbamazepina con el objetivo de reducir la incidencia de los efectos adversos a nivel cutáneo, encontrando una reducción significativa

Figura 2. Mecanismos de activación de linfocitos T inducidos por moléculas pequeñas



Modelo hapteno/prohapteno, el fármaco se une a una proteína y se somete a un procesamiento antigenólico para producir péptidos hapteno presentados por MHC, el péptido haptenado se ha identificado como un neo-antígeno capaz de inducir una respuesta de linfocitos T. En el modelo p-i, una molécula pequeña puede unirse al HLA o al receptor de células T de forma no covalente y estimular directamente a los linfocitos T. El modelo del repertorio péptido alterado propone que una molécula pequeña puede unirse de forma no covalente a la hendidura de unión del MHC para cambiar la especificidad de la unión del péptido. Como resultado, se presentan nuevos enlaces peptídicos, que se cree que provocan una respuesta inmunitaria. Figura creada con BioRender.com

en cuanto a la incidencia de las manifestaciones en población japonesa, lo que los orientó a concluir que es un marcador específico de la reacción a este anticonvulsivo; sin embargo, no es específico para el desarrollo de síndrome de DRESS. Los hallazgos encontrados sugieren que existen factores adicionales que son dependientes de cada paciente para desarrollar esta enfermedad, los cuales son desconocidos y que podrían depender en gran parte de la respuesta inmunológica del paciente o de sus factores genéticos<sup>4,17</sup>.

### FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del DRESS no está completamente definida; sin embargo, se han establecido tres hipótesis que pueden explicar este proceso: 1) Modelo hapteno/prohapteno, 2) Interacción farmacológica (p-i) con los receptores inmunes y 3) la hipótesis del repertorio péptido alterado<sup>23</sup> (figura 2).

El modelo hapteno/prohapteno propone que el fármaco causante actúa como un hapteno, el cual se une de forma covalente a una proteína acarreadora propia del organismo, creando un complejo antigenólico completo. Este neoantígeno puede ser procesado por la célula presentadora de antígeno y posteriormente presentado a través del HLA a las células T. Así mismo existe el término prohapteno que se caracteriza por ser un componente químicamente inerte; sin embargo, es capaz de montar una respuesta inmunológica posterior a ser metabolizado en el organismo<sup>24</sup>.

La hipótesis del concepto p-i propone que un fármaco químicamente no reactivo, que no puede unirse a una proteína acarreadora, puede desencadenar una respuesta inmunológica a través de la interacción directa con el TCR-HLA de forma independiente. La interacción no necesita que el fármaco sea metabolizado o pasar por un procesamiento de

Entre las alergias a medicamentos, la alergia a la penicilina es la más reportada; el 10% de todos los pacientes y el 15% de los pacientes hospitalizados reportan algún tipo de sintomatología asociada a alergia a la penicilina. El diagnóstico de la alergia a medicamentos por mecanismos de hipersensibilidad tipo I se basa en la historia clínica, las pruebas cutáneas cuando estén disponibles o la determinación de IgE específica; sin embargo, el *gold standard* es el reto. Las opciones para el tratamiento incluyen el uso de alternativas terapéuticas o la reinstauración del tratamiento con antibiótico mediante la desensibilización.

antígeno. Se dice que la respuesta inicial se da por la interacción TCR-HLA y que probablemente las células T cuentan con un umbral de activación bajo lo cual las convierte en hiperreactivas<sup>23</sup>.

En cuanto a la hipótesis del repertorio de péptido alterado, se propone que el fármaco se une a la hendidura de unión a péptidos del HLA, lo que modifica su conformación, alterando el repertorio de péptidos propios que se encuentra previamente presentado, lo que puede generar un neo-péptido propio que es capaz de desencadenar una activación de la célula T<sup>24</sup>.

Es importante mencionar que las teorías inmunopatogénicas anteriormente mencionadas no son mutuamente exclusivas y que probablemente un mecanismo específico puede presentarse ante un medicamento específico, pero no para otro<sup>23,24</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de DRESS se basa en una combinación de indicadores clínicos, antecedentes de exposición a fármacos, en particular *medicamentos de alto riesgo* administrados en las dos a ocho semanas anteriores y datos de laboratorio. Sin embargo, para estandarizar su diagnóstico, se aplican los criterios descritos en el Registro de Reacciones Adversas Cutáneas Severas a Medicamentos (RegiSCAR). Estos criterios incluyen



**Tabla 1.** El sistema de puntuación RegiSCAR para el diagnóstico de DRESS

Ítems	Puntaje		
	No	Sí	Desconocido
<i>Fiebre &gt;38.5 °C</i>	-1	0	-1
<i>Ganglios linfáticos agrandados (&gt;2 sitios, &gt;1 cm)</i>	0	1	0
<i>Linfocitos atípicos</i>	0	1	0
<i>Eosinofilia</i>			0
• 700-1,499 cels/mm <sup>3</sup> o 10-19.9%	0	1	
• ≥ 1,500 cels/mm <sup>3</sup> o ≥20%		2	
<i>Erupción cutánea</i>			
• Extensión >50%	0	1	
• Al menos 2: edema, infiltración, púrpura, descamación	-1	1	
<i>Biopsia que sugiere DRESS</i>	-1	0	
<i>Compromiso de órganos internos</i>			
• Uno	0	1	0
• Dos o más		2	
<i>Resolución en ≥15 días</i>	-1	0	-1
<i>Evaluación de otras posibles causas (ANA; hemocultivo; serología para VHA, VHB, VHC, Chlamydia/Mycoplasma) (Si ninguna de estas es positiva y &gt;3 negativas)</i>	0	1	0
<i>Puntaje total:</i>			
<i>≥6: Confirmado</i>			
<i>4 a 5: Probable</i>			
<i>2 a 3: Posible</i>			
<i>&lt;2: Excluido</i>			

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms; ANA: anticuerpos antinucleares; VHA: virus hepatitis A; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C.

**Tabla 2.** Frecuencia de hallazgos clínicos y de laboratorio por fármaco

Manifestaciones	Alopurinol	Carbamazepina	Abacavir	Fenitoína
Fiebre	23-64%	72-87%	93%	43%
Exantema	80-100%	80-100%	78%	100%
Adenopatía	10-50%	22-46%	4%	14%
Eosinofilia	48-62%	48-72%	9%	30-52%
Daño hepático	86%	53-100%	18%	72%
Daño renal	91%	7-53%	3%	40%
Latencia (días)	26-30	30-34	10	14

tanto las manifestaciones clínicas como hallazgos de laboratorio característicos del síndrome de DRESS: fiebre, adenopatías, signos hematológicos como eosinofilia sérica y presencia de linfocitos atípicos, afectación cutánea y de órganos internos, tiempo de resolución y exploración de explicaciones alternativas, los cuales otorgan un puntaje al momento de su evaluación (**tabla 1**). RegiSCAR considera los casos sospechosos como confirmados con una puntuación igual o mayor a 6, probables si la puntuación es entre 4 y 5, posibles entre 2 y

3 puntos y no considera su diagnóstico cuando la puntuación es igual o menor a 2<sup>15,25,26</sup>.

Sin embargo, los hallazgos clínicos y de laboratorio asociadas con DRESS, pueden diferir en frecuencia dependiendo del medicamento implicado. Se ha reportado que los recuentos elevados de eosinófilos no están en una proporción similar con alopurinol (<62%), fármacos antiepilepticos (<72%) o abacavir (9%), y el deterioro hepático y renal son inferiores a los descritos por carbamazepina (100%) y alopurinol (91%)<sup>27,28</sup> (**tabla 2**).

Para estandarizar el diagnóstico de DRESS se aplican los criterios descritos en el RegiSCAR, que incluyen tanto las manifestaciones clínicas como hallazgos de laboratorio característicos del síndrome: fiebre, adenopatías, signos hematológicos como eosinofilia sérica y presencia de linfocitos atípicos, afectación cutánea y de órganos internos, tiempo de resolución y exploración de explicaciones alternativas, los cuales otorgan un puntaje al momento de su evaluación.

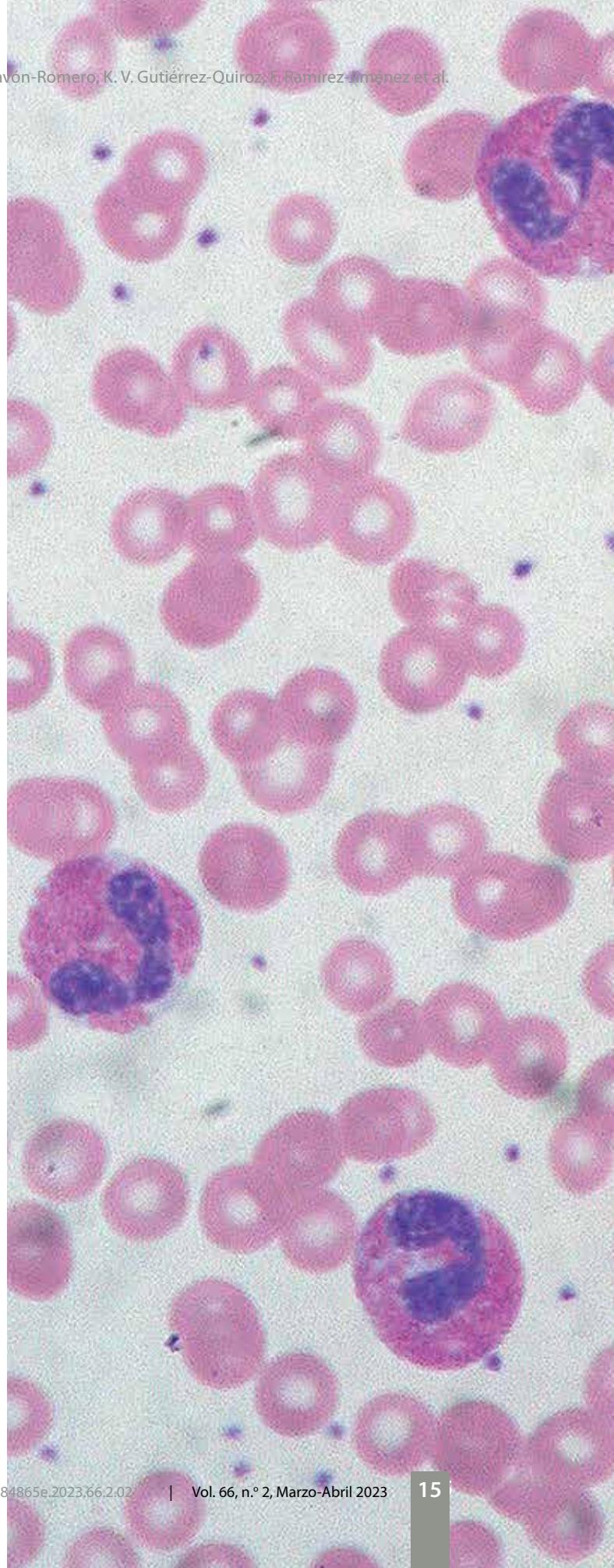
Adicionalmente, otros factores que pueden orientar al diagnóstico de DRESS son alteraciones en el metabolismo y la reingesta de los fármacos(s) asociado a DRESS, previamente documentado en hospitalizaciones pasadas<sup>29</sup>.

En caso que el paciente esté recibiendo más de un medicamento que coincide con la aparición de DRESS, el médico se enfrenta a un problema para su identificación debido a que no existe un método para investigar el tipo de fármaco responsable. El uso de la prueba de parche es cuestionable ya que la sensibilidad de esta prueba varía dependiendo del fármaco a evaluar, la concentración del fármaco a utilizar, la falta de estandarización de las concentraciones, vehículos y preparaciones del fármaco y conocimiento sobre la estabilidad de las preparaciones. Además, se recomienda retirar el uso de corticoides para mejorar la sensibilidad de la prueba, lo que es un problema en esta entidad<sup>30,31</sup>.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen diversas reacciones cutáneas adversas graves secundarias a la ingesta de medicamentos similares a DRESS. El síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DiHS), el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) son algunos ejemplos (**figura 3**).

En general las respuestas farmacológicas exantemáticas se caracterizan por erupciones maculopapulares y síntomas sistémicos leves (febrícula, prurito, eosinofilia leve), y la afectación visceral es



**Figura 3.** Principales características de reacciones cutáneas adversas graves secundarias a la ingesta de medicamentos

DRESS/DiHS	Síndrome de Stevens-Johnson	Necrólisis epidérmica tóxica	Pustulosis epidérmica generalizada aguda
			
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
Exantema pruriginoso o pápulas/placas urticariales, eritrodermia >50% de la superficie corporal	Lesiones en blanco atípicas, dermatosis maculopapular evanescente. Signo de Nikolsky	Máculas eritematosas vesículas y/o ampollas. Signo de Nikolsky, eritema sensible palmar/plantar	Pústulas sobre fondo eritomatoso, acentuación flexural
<b>Periodo latente</b> 2–8 semanas	<b>Periodo latente</b> 4–21 días	<b>Periodo latente</b> 4–21 días	<b>Periodo latente</b> <3 días
<b>Características sistémicas</b> Fiebre, edema, linfadenopatía	<b>Características sistémicas</b> Pródromo de síntomas similares a los de la gripe, fiebre alta, malestar general, rara vez neumonitis	<b>Características sistémicas</b> Pródromo de síntomas similares a los de la gripe, fiebre alta, malestar general, rara vez neumonitis	<b>Características sistémicas</b> Fiebre alta, edema periorbitario
<b>Hallazgos de laboratorio</b> Eosinofilia, linfocitos atípicos, hepatitis, insuficiencia renal. Biopsia de piel: dermatitis de interfaz, queratinocitos apoptóticos, eosinófilos dispersos	<b>Hallazgos de laboratorio</b> Biopsia de piel: necrosis epidérmica de espesor total	<b>Hallazgos de laboratorio</b> Biopsia de piel: necrosis epidérmica de espesor total	<b>Hallazgos de laboratorio</b> Neutrofilia
<b>Porcentaje de superficie cutánea afectada</b> <10%		<b>Porcentaje de superficie cutánea afectada</b> >30%	

a) Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) / Síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos (DiHS). b) Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ). c) Necrólisis epidérmica tóxica (NET). d) Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). Figura creada con BioRender.com

poco frecuente, además del intervalo de latencia entre la exposición al fármaco y el inicio de la enfermedad suele ser más corto.

DiHS forma parte de un mismo espectro de enfermedad que DRESS, en DiHS se ha propuesto el uso de los criterios diagnósticos del J-SCAR (*Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction*), ya que incluyen, a diferencia

del RegiSCAR, un recuento mayor de leucocitos ( $>11,000 \text{ cels/mm}^3$ ), el conteo de eosinófilos ( $>1,500 \text{ cels/mm}^3$ ) y la reactivación del virus del herpes humano (HHV), principalmente HHV-6 y, con menos frecuencia, CMV<sup>15,25,29,32</sup> (tabla 3).

El SSJ y la NET son consideradas variantes de una misma enfermedad, se distinguen por una necrosis extensa y desprendimiento epidérmico ex-

**Tabla 3.** Diferencias entre criterios diagnósticos de diferentes grupos de investigadores

Manifestaciones	RegiSCAR	J-SCAR
Erupción cutánea asociada a fármacos	✓	✓
Erupción cutánea (después de 3 semanas) del inicio de administración del fármaco)		✓
Fiebre > 38 grados	(> 38.5 °C)	(> 38 °C)
Linfadenopatía	✓	✓
Daño orgánico (> 1 órgano)	✓	
Leucocitosis	(>10,000 o < 4,00 cels/mm <sup>3</sup> )	(>11,000 cels/mm <sup>3</sup> )
Eosinofilia	(>700 cels/mm <sup>3</sup> )	(>1,500 cels/mm <sup>3</sup> )
Linfocitos atípicos	✓	(>5%)
Trombocitopenia	✓	
Hepatitis (transaminasemia)		(ALT >100 UI/L)
Reactivación viral (HHV-6, VEB, CMV)		✓

RegiSCAR: Registro de Reacciones Adversas Cutáneas Severas a Medicamentos; J-SCAR: Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction; HHV-6: herpesvirus humano 6; VEB: virus de Epstein-Barr; CMV: citomegalovirus; ✓: Presencia del hallazgo clínico/laboratorio.

tenso, diferenciándose por la superficie corporal afectada y por ende el nivel de gravedad. NET se caracteriza por el desprendimiento de más del 30% de la superficie corporal mientras que en el SSJ es del 10%<sup>33,34</sup>. Aunque son enfermedades raras, la mortalidad es tan alta como 1-5% para SSJ y 20-30% para NET<sup>19</sup>.

PEGA se distingue por la aparición abrupta de varias pústulas estériles, no foliculares, <2 mm sobre un eritema edematoso centrado en las superficies flexoras, se asocia a leucocitosis (neutrofilia). La afectación mucosa es poco común. El curso clínico de esta reacción cutánea es muy característico ya que los síntomas de la piel generalmente aparecen rápidamente (en unas pocas horas) y se resuelven rápidamente (en unos pocos días) sin tratamiento, dejando una descamación<sup>35,36</sup>.

## TRATAMIENTO

Lo más importante del tratamiento es la suspensión del medicamento responsable del síndrome de DRESS con posterior inicio de tratamiento farmacológico que contrarreste la inflamación producida<sup>4</sup>.

Los corticoesteroides sistémicos se consideran como piedra angular del tratamiento durante la etapa aguda; esta medida conlleva a una rápida resolución del exantema y fiebre<sup>4</sup>.

El fármaco usualmente utilizado es la prednisona, con una dosificación inicial típica de 1 a 2

mg/kg/día d o equivalente, la cual se puede llegar a utilizar hasta por 6 a 8 semanas<sup>37</sup>; sin embargo, es importante la reducción gradual hasta la resolución de la sintomatología para evitar efectos adversos propios de los esteroides sistémicos, dentro de los cuales existe un síndrome de reconstitución inmune inflamatorio, lo que aumenta el riesgo en estos pacientes para desarrollar enfermedades autoinmunes. Asimismo, existe un espectro de inmunosupresión causada por los esteroides sistémicos que podría condicionar la instauración de infecciones oportunistas como tuberculosis, herpes zoster, herpes simple, citomegalovirus, entre otros agentes infecciosos<sup>4</sup>.

Las terapias de segunda línea para pacientes con DRESS grave y afectación de órganos que no responden a corticoesteroides sistémicos o bien, tienen contraindicados estos fármacos, incluyen ciclosporina, inmunoglobulinas intravenosas (IVIG) y otros agentes inmunosupresores. En el caso de ciclosporina se puede administrar vía oral una dosis de 3 a 5 mg/kg divididos dos veces al día durante siete días, seguido de una reducción gradual por 7 a 14 días<sup>38</sup>. Se ha demostrado que el uso de gammaglobulina intravenosa a altas dosis (1-2 g/kg/dosis) es efectiva en el tratamiento del síndrome de DRESS en la etapa aguda<sup>4</sup>. Y finalmente, está descrito el uso del inhibidor de la quinasa Janus (JAK) tofacitinib a una dosis de 10 mg/día para el tratamiento de

Lo más importante del tratamiento es la suspensión del medicamento responsable del síndrome de DRESS con posterior inicio de tratamiento farmacológico que contrarreste la inflamación producida. Los corticoesteroides sistémicos se consideran como piedra angular del tratamiento durante la etapa aguda. El fármaco usualmente utilizado es la prednisona, con una dosificación inicial típica de 1 a 2 mg/kg/día d o equivalente, la cual se puede llegar a utilizar hasta por 6 a 8 semanas; sin embargo, es importante la reducción gradual hasta la resolución de la sintomatología para evitar efectos adversos propios de los esteroides sistémicos.

DRESS grave refractario; sin embargo, se necesita más evidencia antes de que se pueda recomendar tofacitinib para DRESS grave<sup>39,40</sup>.

La desensibilización no se recomienda para las reacciones a fármacos caracterizadas por eosinofilia y síntomas sistémicos/síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DRESS/DiHS), pustulosis exantemática generalizada aguda y otras reacciones graves no mediadas por IgE ya que incluso las dosis bajas del medicamento pueden desencadenar respuestas graves o mortales.

## CONCLUSIONES

Reconocer la aparición del síndrome DRESS dada la potencial mortalidad de esta entidad puede ser un desafío para el personal médico; suspender el medicamento causal e iniciar la terapia con esteroide sistémico tan pronto como sea posible es fundamental para reducir el riesgo de muerte, limitar el daño a órgano blanco, así como mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la ayuda de las médicas pasantes Michelle Alejandra Rodríguez Cervantes, Esmeralda Melgoza Ruiz y Nancy Haydée Serrano-Pérez por el apoyo técnico. Asimismo, reconocemos la ayuda que ofreció el software BioRender mediante su

página web (BioRender.com), para la elaboración de las figuras.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que este manuscrito no se ha publicado ni enviado previamente a ninguna otra revista. Asimismo, todos los autores tuvieron acceso a la información aquí contenida, colaboraron en el manuscrito, aprobaron su contenido y no tienen conflicto de intereses de ningún tipo. ●

## REFERENCIAS

1. Sharma VK, Sethuraman G, Kumar B. Cutaneous adverse drug reactions: Clinical pattern and causative agents - A 6 year series from Chandigarh, India. *J Postgrad Med.* 2001;47(2):95-9.
2. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832-6.
3. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69(4):420-37.
4. Dykewicz MS, Lam JK. Drug Hypersensitivity Reactions. *Med Clin North Am.* 2020;104(1):109-28.
5. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):470-3.
6. Chua KYL, Vogrini S, Bury S, Douglas A, Holmes NE, Tan N, et al. The Penicillin Allergy Delabeling Program: A Multicenter Whole-of-Hospital Health Services Intervention and Comparative Effectiveness Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(3):487-96.
7. Mancini CM, Fu X, Zhang Y, Kuper K, Schulz LT, Bhowmick T, et al. Penicillin Allergy Evaluation Access: A National Survey. *Clin Infect Dis.* 2020;71(11):2972-5.
8. Staicu ML, Vyles D, Shenoy ES, Stone CA, Banks T, Alvarez KS, et al. Penicillin Allergy Delabeling: A Multidisciplinary Opportunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):2858-2868.e16.
9. Waheed A, Hill T, Dhawan N. Drug Allergy. *Prim Care Clin Off Pract.* 2016;43(3):393-400.
10. De A, Rajagopalan M, Sarda A, Das S, Biswas P, De Abhishek, Rajagopalan Murlidhar, Sarda Aarti, Das Sudip BProjna, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: An update and review of recent literature. *Indian J Dermatol.* 2018;63(1):30-40.
11. Bommersbach TJ, Lapid MI, Leung JG, Cunningham JL, Rummans TA, Kung S. Management of Psychotropic Drug-Induced DRESS Syndrome: A Systematic Review. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(6):787-801.
12. Mori F, Caffarelli C, Caimmi S, Bottau P, Liotti L, Frances-

chini F, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children. *Acta Biomed.* 2019;90(3-S):66-79.

13. Tashiro Y, Azukizawa H, Asada H, Niihara H, Morita E, Yamauchi T, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms due to lamotrigine differs from that due to other drugs. *J Dermatol.* 2019;46(3):226-33.
14. 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.* 2019;20(2):217-36.
15. 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.* 2013;169(5):1071-80.
16. Bourneau-Martin D, Leclech C, Jamet A, Drablier G, Trenque T, Juengel K, et al. Omeprazole-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Eur J Dermatol.* 2014;24(3):413-5.
17. Shiohara T, Kano Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(2):139-47.
18. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(11):4134-9.
19. Aihara M. Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol.* 2011;38(3):246-54.
20. Man CBL, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng ASH, et al. Association between HLA-B\*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia.* 2007;48(5):1015-8.
21. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet.* 2002;359(9312):1121-2.
22. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomažič J, et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008;358(6):568-79.
23. White KD, Chung WH, Hung SI, Mallal S, Phillips EJ. Evolving models of the immunopathogenesis of T-cell mediated drug allergy: the role of host, pathogens, and drug response HHS Public Access. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(2):219-34.
24. Negrini S, Becquemont L. HLA-associated drug hypersensitivity and the prediction of adverse drug reactions. *Pharmacogenomics.* 2017;18(15):1441-57.
25. Sasidharanpillai S, Ajithkumar K, Jishna P, Khader A, Anagha KV, Binitha MP, et al. RegiSCAR DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) Validation Scoring System and Japanese Consensus Group Criteria for Atypical Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DiHS): A Comparative Analysis. *Indian Dermatol Online J.* 2022;13(1):40-5.
26. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(5):1197-204.
27. Peyrière H, Dereure O, Breton H, Demoly P, Cociglio M, Blayac JP, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2006; 155(2):422-8.
28. Chiou CC, Yang LC, Hung SI, Chang YC, Kuo TT, Ho HC, et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(9):1044-9.
29. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int.* 2019;68(3):301-8.
30. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, Broyles A, Chang YS, Chung WH, et al. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(1):66-73.
31. Uyesugi BA, Sheehan MP. Patch Testing Pearls. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019;56(1):110-8.
32. Miyagawa F, 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):1-13.
33. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *2020;9:612.*
34. Frantz R, Huang S, Are A, Motaparthi K. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review of diagnosis and management. *2021;57(9):895.*
35. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JNB, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *2007;157(5):989-96.*
36. Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *2017;1(1):96-108.*
37. Roujeau JC, Haddad C, Paulmann M, Mockenhaupt M. Management of nonimmediate hypersensitivity reactions to drugs. *2014;34(3):473-87.*
38. Kirchhof MG, Wong A, Dutz JP. Cyclosporine Treatment of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. *2016;152(11):1254-7.*
39. Damsky WE, Vesely MD, Lee AI, Choi J, Meyer AC, Chen M, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome with myocardial involvement treated with tofacitinib. *2019; 5(12):1018-26.*
40. Kim D, Kobayashi T, Voisin B, Jo JH, Sakamoto K, Jin SP, et al. Targeted therapy guided by single-cell transcriptomic analysis in drug-induced hypersensitivity syndrome: a case report. *2020;26(2):236-43.*