

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i6.8306>

Síndrome DRESS/DIHS

DRESS/DIHS syndrome.

María Xosé Arroyo-López,¹ Ricardo Francisco Beltrán-Gómez,² María José Montañó-Aguirre,³ Hugo Alberto Azuara-Trujillo⁴

Resumen

El síndrome DRESS (reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos), también conocido como DIHS (síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos), es una reacción adversa y severa a medicamentos. Tiene incidencia estimada de un caso por 10,000 exposiciones a anticonvulsivos, como la carbamazepina. La patogénesis se considera una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IVb desencadenada por la exposición al fármaco relacionado. La manifestación clínica se caracteriza por fiebre, lesiones dermatológicas generalizadas, afectación de órganos internos, periodo de latencia y curso clínico prolongados, así como por una posible reactivación secuencial de varios virus del herpes humano (VHH). El diagnóstico del síndrome DRESS y DIHS se basa en los criterios establecidos por el Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas Graves (RegiSCAR) y por el Comité Japonés de Investigación en Reacción Adversa Cutánea Severa (J-SCAR), respectivamente. Por lo general, las características histopatológicas no son específicas, ya que se describen como una dermatitis espongiótica y una reacción a fármacos que comúnmente tiene eosinófilos y queratinocitos apoptóticos. El manejo inicial requiere la identificación y el retiro pronto del fármaco relacionado, además de medidas de soporte; sin embargo, los corticosteroides son el pilar del tratamiento. La mortalidad estimada es del 10%, principalmente debida a insuficiencia hepática.

PALABRAS CLAVE: Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos; síndrome DRESS; síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos; eosinofilia; exantema; anticonvulsivos.

Abstract

DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome, also known as DIHS (drug-induced hypersensitivity syndrome), is an adverse and severe drug reaction. It has an estimated incidence of 1 case per 10,000 exposures to anticonvulsants, such as carbamazepine. The pathogenesis is considered type IVb hypersensitivity reaction triggered by the exposure of the related drug. The clinical presentation is characterized by fever, widespread skin lesions, internal organ compromise, a prolonged latent period and clinical course, and by a possible sequential reactivation of various human herpesvirus (HHV). The diagnosis of DRESS and DIHS is based on criteria established by the European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (RegiSCAR) and by the Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction (J-SCAR), respectively. Generally, the histopathological characteristics are not specific, as they are described as spongiotic dermatitis and drug reaction that commonly has eosinophils and apoptotic keratinocytes. Initial management requires the identification and prompt withdrawal of the related drug, besides support measures; nevertheless, corticosteroids are the mainstay treatment. The estimated mortality is 10%, primarily due to hepatic dysfunction.

KEYWORDS: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; DRESS syndrome; Drug hypersensitivity syndrome; Eosinophilia; Exanthema; Anticonvulsants.

¹ Médico residente de segundo año de la especialidad de Medicina Interna.

² Médico interno de pregrado.

³ Médico residente de primer año de la especialidad de Medicina Interna.

⁴ Alergólogo e inmunólogo clínico. Hospital General de Zona 2, IMSS, Hermosillo, Sonora.

Recibido: septiembre 2021

Aceptado: febrero 2022

Correspondencia

María Xosé Arroyo López
mariaxosearroyo@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Arroyo-López MX, Beltrán-Gómez RF, Montañó-Aguirre MJ, Azuara-Trujillo HA. Síndrome DRESS/DIHS. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (6): 674-687.

ANTECEDENTES

El síndrome DRESS, por sus siglas en inglés *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos), también conocido como DIHS, por sus siglas en inglés *Drug-induced hypersensitivity syndrome* (síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos), es una reacción adversa y severa a medicamentos poco común que puede tener manifestaciones dermatológicas, hematológicas, hepáticas, renales, pulmonares, cardíacas, neurológicas, gastrointestinales y endocrinológicas.^{1,2}

El síndrome DRESS/DIHS tiene mortalidad estimada del 10%, cuya principal causa es la insuficiencia hepática. Asimismo, puede causar morbilidad significativa, por lo que un diagnóstico oportuno es necesario para iniciar el tratamiento adecuado.^{1,2,3}

HISTORIA

La historia de lo que ahora conocemos como síndrome DRESS/DIHS se remonta a principios del decenio de 1930 cuando la fenitoína se administró por primera vez como anticonvulsivo. En un inicio, este síndrome se nombró con base en el agente responsable (por ejemplo, fenitoína, alopurinol, fenobarbital) o por su semejanza con otras enfermedades (por ejemplo, pseudolinfoma, síndrome similar a la mononucleosis).^{1,2}

Bocquet y su grupo, en 1996, propusieron el término *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* para proveer una descripción más precisa del síndrome y disminuir la ambigüedad que causaban los términos usados previamente. Poco después se substituyó *rash* (exantema) por *reaction* (reacción) porque las lesiones cutáneas no eran una característica constante.^{1,2,4,5}

En 2006 investigadores japoneses lo nombraron también como DIHS. Los criterios del síndrome DRESS son definidos por el Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas Graves (RegiSCAR, del inglés *European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions [SCAR] to Drugs and Collection of Biological Samples*), y los criterios de DIHS son definidos por el Comité Japonés de Investigación en Reacción Adversa Cutánea Grave (J-SCAR, del inglés *Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction*). Ambos son similares, a excepción de que la reactivación del virus del herpes humano (VHH) 6 se incluye como uno de los criterios diagnósticos de DIHS.^{1,4,6}

Esta nomenclatura es algo confusa; sin embargo, hay un consenso que establece que DRESS y DIHS están probablemente dentro del mismo espectro de la enfermedad. De manera específica, algunos pacientes con DIHS típico pueden representar una forma severa de DRESS.⁴

En esta revisión de la bibliografía se usarán los términos de DRESS y DIHS como sinónimos.

EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome DRESS/DIHS es más frecuente que el síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica (SJS-NET). Su incidencia se estima en un caso por cada 10,000 exposiciones a anticonvulsivos, como la carbamazepina. Sin embargo, la incidencia real permanece desconocida debido a que muchos casos pueden no ser diagnosticados por su manifestación clínica variable, las diversas características clínicas y las anomalías de laboratorio que muestra.^{1,7,8}

Este síndrome no tiene predilección por sexo y puede afectar a pacientes pediátricos y adultos, aunque se ha reportado que es más común en estos últimos.^{7,9}

Entre las comorbilidades que más se asocian están la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; 28.8%), la atopia (21.9%) y la epilepsia (20%).⁹

En México se realizó un estudio en el Centro Médico Nacional Siglo XXI de septiembre de 2012 a septiembre de 2013. En este estudio seis pacientes cumplieron con criterios de DRESS de los 48 pacientes que se diagnosticaron con reacciones adversas a medicamentos (RAM), con lo que se encontró una prevalencia del 12.5%.¹⁰

CAUSAS

El origen de DRESS/DIHS generalmente se considera una hipersensibilidad severa a medicamentos y sus metabolitos reactivos, que puede asociarse con defectos enzimáticos en el metabolismo de los mismos.²

Muchos medicamentos han estado implicados en su aparición (**Cuadro 1**). Los anticonvulsivos aromáticos, especialmente carbamazepina,

fenitoína, fenobarbital y lamotrigina; las sulfonamidas, como dapsona y sulfasalazina, y el alopurinol son los medicamentos responsables más comunes y de éstos, la carbamazepina es el reportado con más frecuencia.^{2,6,11}

PATOGÉNESIS

La patogénesis de DRESS/DIHS no está totalmente comprendida. De manera general, se considera una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IVb. Desde el punto de vista inmunológico corresponde a una respuesta Th-2 (IL-4 e IL-5) y fisiopatológicamente es una inflamación eosinófila.^{1,2,7,12}

Entre otros mecanismos que se han visto implicados en la aparición de DRESS/DIHS están la reactivación secuencial de herpesvirus (como citomegalovirus [CMV], virus del Epstein-Barr [VEB], VHH-6 y VHH-7), la acumulación anormal de metabolitos reactivos de medicamentos y la predisposición genética asociada con ciertos alelos del antígeno leucocitario humano (HLA).²

Cuadro 1. Medicamentos comúnmente asociados con DRESS/DIHS^{1,2}

Categoría	Medicamentos
Antibióticos	Amoxicilina, ampicilina, azitromicina, cefotaxima, levofloxacino, linezolid, metronidazol, minociclina, piperaciclina/tazobactam, quinina y vancomicina
Antidepresivos	Amitriptilina, bupropión, fluoxetina
Antiepilépticos	Ácido valproico, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, olanzapina, oxcarbazepina y zonisamida
Antifúngicos	Estreptomina, etambutol, isoniazida, pirazinamida y rifampicina
Antihipertensivos	Amlodipino, captopril
Antineoplásicos	Sorafenib, vemurafenib y vismodegib
Antipiréticos/analgésicos	Ácido acetilsalicílico, celecoxib, diclofenaco e ibuprofeno
Antirretrovirales	Abacavir, nevirapina y zalcitabina
Antivirales directos	Boceprevir, telaprevir
Biológicos	Efalizumab, imatinib
Sulfonamidas	Dapsona, sulfasalazina y trimetoprim-sulfametoxazol
Otros	Alopurinol, atorvastatina, epoetina alfa, hidroxcloroquina, medicina herbal china, mexiletina, omeprazol, ranelato de estroncio y ranitidina

Hay varias particularidades que apoyan un modelo inmunomediado, incluido el hecho de que sólo ocurre en un número limitado de pacientes y que se acompaña de eosinofilia, así como de modificación del sistema linfocítico. Asimismo, requiere sensibilización y es reproducible a través de pruebas cutáneas.²

El síndrome DRESS/DIHS se asocia con la expansión de células T efectoras (Teffs): circulantes e infiltrantes dérmicas, y de células T reguladoras CD4+FOXP3+ (Tregs).¹³

La expansión de Tregs se produce para contrarrestar la activación de Teffs específicas de medicamentos y con el retraso de la activación de Teffs se permite la reactivación secuencial de herpesvirus. Consistente con esta explicación, la proliferación *in vitro* de Teffs específicas de medicamentos (tal como se evidencia por una reacción de la prueba de transformación linfocítica positiva [TTL]) sólo puede detectarse en la etapa de alivio, momento en que las expansiones de Tregs se han reducido y se asocian con pérdida gradual de la función Treg.⁸

Además, durante el inicio de la enfermedad se ha demostrado disminución en los conteos totales de linfocitos B y en las concentraciones de inmunoglobulinas séricas, incluyendo IgG, IgA e IgM. Esto evidencia una inmunosupresión que contribuye a la frecuente reactivación de herpesvirus observada en DRESS/DIHS.^{2,14}

La reactivación secuencial subsecuente de herpesvirus, que proliferan de manera preferencial en células T CD4+ activadas por medicamentos, es seguida por una respuesta de células T CD8+ antiviral descontrolada. Se considera que lo anterior contribuye a la inflamación generalizada asociada con disfunción orgánica, que es característica de DRESS/DIHS. La reactivación puede comenzar con VHH-6 o VEB en el curso

temprano de la enfermedad, seguido por VHH-7 y, a la larga, CMV.^{2,14}

DRESS/DIHS ocurre con más frecuencia cuando existe acumulación de metabolitos químicamente reactivos a consecuencia de insuficiencia hepática o renal. Asimismo, puede aparecer con dosis iniciales de ciertos medicamentos que sobrepasan la capacidad detoxificante enzimática.⁷

Ciertas mutaciones específicas en genes que codifican enzimas detoxificantes de medicamentos, como la enzima citocromo P450 (CYP-450) y la N-acetiltransferasa, han demostrado aumentar el riesgo de DRESS/DIHS. Al parecer, estos polimorfismos genéticos son heredados de una manera autosómica dominante, lo que explicaría la distribución familiar de la enfermedad y la predisposición posiblemente racial.^{2,7,8}

Algunos anticonvulsivos se metabolizan por el sistema CYP-450 a metabolitos arena-óxidos, normalmente detoxificados por las enzimas epóxido hidroxilasa o glutatión transferasa. Mutaciones genéticas que afectan la enzima epóxido hidroxilasa causan la acumulación de metabolitos tóxicos que puede afectar la función y provocar respuestas inmunológicas.²

Además, los individuos con capacidad baja de N-acetilación tienen mayor riesgo de sufrir DRESS/DIHS, así como predisposición de padecer una RAM severa.^{2,8}

La evidencia actual demuestra que DRESS/DIHS tiende a ocurrir en individuos genéticamente predispuestos cuando son expuestos a ciertos medicamentos (**Cuadro 1**). Esta susceptibilidad a DRESS/DIHS se ha vinculado con muchos subtipos de HLA, que se han determinado para algunos medicamentos.^{1,2} **Cuadro 2**

Se piensa que el medicamento interactúa con un HLA particular, formando un complejo hap-

Cuadro 2. Asociación del HLA con DRESS/DIHS¹

Medicamento asociado	Alelo HLA	Etnicidad
Alopurinol	B*58:01	China Han, coreana, europea, japonesa, thai
Carbamazepina	A*31:01	China Han, coreana, española, europea, europea del norte, japonesa
Dapsona	B*13:01	China Han
Fenitoína	B*51:01	Thai
	B*15:13	Malasia
	CYP2CP9*3	China Han, japonesa, Malasia
Lamotrigina	A*24:02	Española
Nevirapina	C*04:01	Malauí

CYP: citocromo P450. HLA: antígeno leucocitario humano.

teno que se presenta a células T nativas, vía el receptor de células T. Después, diferentes respuestas inmunitarias son iniciadas dependiendo del HLA expresado en las células presentadoras de antígeno y del entorno de citocinas. Los alelos del HLA tienen un valor predictivo negativo alto pero un valor predictivo positivo bajo en relación con las RAM, lo que sugiere que estos marcadores alélicos son necesarios, pero no suficientes, para desencadenar una respuesta alérgica.²

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

DRESS/DIHS se caracteriza por fiebre, lesiones dermatológicas generalizadas, afectación de órganos internos, periodo de latencia y curso clínico prolongados, así como por una posible reactivación secuencial de varios VHH.¹⁵

Este síndrome se manifiesta entre tres semanas y tres meses (en promedio dos meses) después de la introducción del medicamento relacionado, aunque una reexposición puede resultar en una reacción dentro de horas a días.^{1,6,15}

Es frecuente que DRESS/DIHS comience de manera abrupta con un exantema maculopapular morbiliforme ligeramente prurítico acompañado de fiebre (38-40°C). En algunos casos puede

existir el antecedente de un pródromo similar a una infección de vías respiratorias altas.^{1,7,9}

Por lo regular, el exantema involucra más de la mitad del área de superficie corporal, incluso puede progresar a eritrodermia o dermatitis exfoliativa. La distribución cutánea clásica afecta primero la cara, la parte superior del tronco y las extremidades superiores; después se extiende a las extremidades inferiores y puede alcanzar a afectar casi la superficie entera de la piel.^{1,5,9,15}

En general, las lesiones cutáneas son pápulas infiltradas y placas con cambio purpúrico marcado. De manera frecuente son de manifestaciones polimórficas descritas como maculopapulares, urticarianas, exfoliativas, liquenoides, pustulares, bulosas, similares a lesiones en diana o de eccema. Posteriormente, en la etapa de alivio, aparece descamación.^{1,15}

La fiebre es el signo más común y se observa entre el 90 y el 100% de los casos, seguido del exantema que ocurre en el 87% de los casos.¹

El edema facial es la característica distintiva de la enfermedad y puede encontrarse en el 76% de los pacientes. Además, constituye un signo de alarma porque la cara generalmente no está

afectada en las reacciones cutáneas adversas a medicamentos de tipo común.^{1,15}

La afectación de mucosas es leve y ocurre en más del 50% de los pacientes. Por lo general se observa en un sitio único (con mayor frecuencia la boca o la faringe), y en un 15% de los casos está afectada más de una membrana mucosa.^{9,15}

DRESS/DIHS puede causar alteraciones hematológicas, que en algunas ocasiones cursan de manera asintomática antes de la aparición de los síntomas clínicos. La eosinofilia es la más común y está presente en el 66 al 95% de los pacientes, seguida de neutrofilia (78%), monocitosis (69%) y existencia de linfocitos atípicos (67%).^{1,9,15}

En adición a la eosinofilia observada en sangre, las infiltraciones tisulares de eosinófilos también son evidentes y se cree que podrían estar relacionadas con el daño presente en órganos. Similar a lo sucedido con los eosinófilos, los linfocitos atípicos también se encuentran en sangre y en tejidos.¹⁵

Múltiples órganos internos pueden verse implicados durante el curso de la enfermedad. La afectación hepática es el tipo más común de daño a órgano y se ha encontrado en el 75 al 94% de los pacientes. Puede ocurrir antes de la aparición de las lesiones cutáneas y se asocia con la existencia de linfocitos atípicos en la sangre. El daño hepático en DRESS/DIHS tiende a ser más severo y prolongado en comparación con el que se observa en otras SCAR.¹⁵

La afectación renal también es frecuente en DRESS/DIHS, ocurre en alrededor del 12 al 40% de los pacientes y el medicamento que se asocia más comúnmente es el alopurinol. Por lo general, el daño renal es leve y se alivia después del retiro del medicamento relacionado. Sin embargo, en algunos casos, puede manifestarse nefritis intersticial severa, necrosis tubular aguda o vasculitis y llevar a insuficiencia renal o

incluso a la muerte. Entre los factores de riesgo de lesión renal inducida por medicamentos están la edad avanzada y la enfermedad subyacente o cardiovascular.^{2,15}

La afectación pulmonar es el tercer tipo más común de daño a órganos encontrado en DRESS/DIHS. Se observa en aproximadamente un tercio de los pacientes y la minociclina es el medicamento relacionado con más frecuencia. El daño pulmonar puede ocurrir como deterioro de la función pulmonar, neumonitis intersticial, pleuritis o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La mayoría de los casos se recuperan sin dificultad, con excepción de algunos con dificultad respiratoria aguda en los que se requiere ventilación mecánica.^{2,15}

La afectación cardíaca se ha reportado en un 4-27% de los pacientes y puede llegar a ser fatal. Los medicamentos asociados con más frecuencia son la minociclina, la ampicilina y las sulfonamidas. Incluye dos formas de reacciones: miocarditis por hipersensibilidad y miocarditis eosinofílica necrotizante aguda.¹⁵

La miocarditis por hipersensibilidad generalmente es leve y se cura espontáneamente después del retiro de los medicamentos asociados, causando una tasa infravalorada de afectación cardíaca. La miocarditis eosinofílica necrotizante aguda es una forma más severa de hipersensibilidad y resulta en deterioro rápido, con tasa de mortalidad de más del 50%.¹⁵

Las manifestaciones neurológicas de DRESS/DIHS ocurren de manera infrecuente. Incluyen la meningitis y la encefalitis, las cuales a menudo se observan dos a cuatro semanas después de la aparición de la enfermedad y pueden estar relacionadas con la reactivación del VHH-6.²

La afectación de otros órganos se encuentra de manera ocasional, incluyendo tiroides, pán-

creas, aparato gastrointestinal y bazo. Asimismo, DRESS/DIHS también puede relacionarse muy raramente con el síndrome hemofagocítico.^{2,15}

Se ha evidenciado que la administración de ciertos medicamentos genera daño en algunos órganos en específico.^{1,2} **Cuadro 3**

Puede encontrarse linfadenopatía en el 54% de los pacientes durante la exploración física o en estudios de imagen complementarios. Se manifiesta como afectación de un ganglio linfático limitado o como una linfadenopatía generalizada con dolor localizado que afecta los ganglios linfáticos cervicales, axilares e inguinales.^{2,15}

Más que una forma de reacción cutánea adversa a medicamentos, DRESS/DIHS es una condición sistémica en la que las lesiones cutáneas pueden ser opacadas por la afectación orgánica.¹⁶

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

DRESS/DIHS es un padecimiento *sui generis*; sin embargo, es común que sea erróneamente diagnosticado. Debido a que es un reto diagnóstico por el patrón de erupción cutánea y la afectación de diversos órganos, se requieren observaciones clínicas cuidadosas y exámenes de laboratorio completos.^{1,15,17}

El diagnóstico de DRESS/DIHS puede establecerse con base en los criterios diagnósticos establecidos por el RegiSCAR (**Cuadro 4**) y por el J-SCAR (**Cuadro 5**), respectivamente.^{7,18,19,20}

Cuadro 3. Asociación de la lesión de órganos y el fármaco^{1,2}

Órgano	Fármaco asociado
Corazón	Ampicilina, minociclina y sulfonamidas
Hígado	Dapsona, fenitoína y minociclina
Pulmones	Abacavir y minociclina
Riñones	Alopurinol, carbamazepina y dapsona

Los criterios diagnósticos más utilizados se incluyen en el sistema de puntuación propuesto por el RegiSCAR. Este sistema de puntuación comprende las características principales de DRESS, otorgando a cada característica una puntuación de -1, 0, 1 o 2 puntos. El diagnóstico de DRESS se basa en la puntuación total: menos de 2 puntos: no es caso; 2-3 puntos: posible; 4-5 puntos: probable; más de 5 puntos: definitivo.^{15,18,19}

También se aplican con frecuencia los criterios diagnósticos de DIHS, propuestos por el J-SCAR. Éstos comprenden siete criterios, que son similares a los establecidos por el grupo RegiSCAR para DRESS. La diferencia más importante es que la reactivación de VHH-6 se incluye entre los criterios diagnósticos de DIHS. Esta diferencia, sin embargo, no va en contra de la noción de que DRESS y DIHS forman parte de la continuidad de una misma enfermedad. Los pacientes con DIHS típico pueden representar una forma severa de DRESS, como ya se mencionó.¹⁵

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Múltiples diagnósticos diferenciales tienen una manifestación muy semejante a DRESS/DIHS. Éstos incluyen otras reacciones cutáneas inducidas por medicamentos, como el SSJ-NET, la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y el pseudolinfoma inducido por medicamentos.^{15,21}

Entre otros diagnósticos diferenciales se encuentran la mononucleosis infecciosa, el lupus eritematoso sistémico (LES), la micosis fungoide, el síndrome de Sézary, el síndrome hipereosinofílico y la enfermedad de Still del adulto, así como infecciones virales agudas, como el síndrome retroviral agudo.^{1,15,22}

HISTOPATOLOGÍA

El estudio histopatológico no es decisivo para el diagnóstico de DRESS/DIHS, de acuerdo con los

Cuadro 4. Sistema de puntuación del síndrome DRESS por RegiSCAR^{18,19}

Puntuación	-1	0	1	2	Mín	Máx
Fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	No/D	Sí			-1	0
Crecimiento de ganglios linfáticos ^a		No/D	Sí		0	1
Eosinofilia		No/D			0	2
Eosinófilos			700-1499/ μL	$\geq 1500/\mu\text{L}$		
Eosinófilos, si leucocitos < 4000			10-19.9%	$\geq 20\%$		
Linfocitos atípicos		No/D	Sí		0	1
Daño a la piel					-2	2
Extensión del exantema (> 50% de ASC)		No/D	Sí			
Exantema sugerente de DRESS	No	D	Sí			
Biopsia sugerente de DRESS	No	Sí/D				
Órgano afectado^b					0	2
Hígado		No/D	Sí			
Riñón		No/D	Sí			
Pulmón		No/D	Sí			
Músculo/corazón		No/D	Sí			
Páncreas		No/D	Sí			
Otro (s) órgano (s)		No/D	Sí			
Alivio ≥ 15 días	No/D	Sí			-1	0
Evaluación de otras causas potenciales					0	1
Anticuerpos antinucleares						
Hemocultivo						
Serología para VHA/VHB/VHC						
<i>Chlamydia/Mycoplasma pneumoniae</i>						
Otra serología/PCR						
Si ninguno positivo y 3 o más de los mencionados negativos			Sí			
Puntuación total					-4	9

D: desconocido/no clasificable; ASC: área de superficie corporal; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

^a Más de 1 cm en al menos dos sitios anatómicos diferentes.

^b Después de la exclusión de otra causa: 1, un órgano; 2, dos o más órganos. Puntuación final: < 2: no es un caso; 2-3: caso posible; 4-5: caso probable; > 5: caso definitivo.

criterios diagnósticos establecidos por los grupos RegiSCAR y J-SCAR.²³ **Cuadros 4 y 5**

Por lo general, las características histopatológicas no son específicas. Éstas se describen como una dermatitis espongíótica y como una reacción a medicamentos que comúnmente tienen eosinófilos y queratinocitos apoptóticos. Las alteraciones en la epidermis son ortoqueratosis, paraqueratosis, acantosis, espongiosis y exocitosis linfocitaria. También se observan con frecuencia pústulas subcorneales y vacuolización de la capa basal que afecta anexos. Otros hallazgos histopatológicos son edema dérmico, vasos sanguíneos dilatados y eritrocitos extravasados.^{1,15}

Es común encontrar en la dermis infiltrados inflamatorios perivasculares o en banda de linfocitos CD8+, linfocitos citotóxicos granzima B+, Tregs, células plasmáticas, eosinófilos y neutrófilos.¹

Los eosinófilos no están presentes en todos los casos, tampoco en los pacientes que tienen eosinofilia periférica. Además, se ha descrito la existencia de linfocitos atípicos con núcleos

Cuadro 5. Criterios diagnósticos de síndrome DIHS establecidos por un grupo de consenso japonés²⁰

1. Exantema maculopapular que se desarrolla más de 3 semanas después del inicio de un número limitado de medicamentos.
2. Síntomas clínicos prolongados dos semanas después de la suspensión del medicamento causante.
3. Fiebre (> 38°C).
4. Anormalidades hepáticas (ALT > 100 U/L) o afectación de otros órganos como el riñón.
5. Anormalidades leucocitarias (por lo menos una presente)
 - a. Leucocitosis (> 11,000/μL)
 - b. Linfocitos atípicos (> 5%)
 - c. Eosinofilia (> 1500/μL)
6. Linfadenopatía
7. Reactivación de VHH-6

El diagnóstico se confirma con la presencia de los 7 criterios (DIHS típico) o con 5 de los 7 criterios (DIHS atípico).

ALT: alanina aminotransferasa; VHH: virus del herpes humano.

hipercromáticos en diferentes series; sin embargo, no se ha encontrado una mutación clonal genética.¹

Un estudio reportó que la asociación de varios patrones inflamatorios en una única biopsia de piel sugiere el diagnóstico de DRESS. En este estudio los patrones inflamatorios de mayor prevalencia fueron la dermatitis de interfase (74%), el eccematoso (40%), el similar a eritema multiforme (24%) y el similar a pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA; 20%). Los patrones inflamatorios con mayor asociación fueron el eccematoso y la dermatitis de interfase (20%), seguidos de la dermatitis de interfase y el similar a eritema multiforme (14%).²⁴

Otro estudio encontró que la coexistencia de tres patrones histopatológicos en una única biopsia de piel es característico de DRESS. El patrón eccematoso, el patrón de dermatitis de interfase y el patrón de daño vascular fue la combinación más frecuente e indicó una probabilidad más alta de ser caso definitivo de DRESS. Asimismo, esta combinación se asoció de manera estadísticamente significativa con lesiones severas de piel y con anormalidades hematológicas de alto grado. En este estudio la dermatitis de interfase fue el patrón histopatológico más frecuente en un 75% y la coexistencia de dos o más patrones se encontró en un 62.5%.²⁵

Por otra parte, los ganglios linfáticos afectados pueden mostrar hiperplasia linfoide benigna y un patrón de pseudolinfoma, y este último debe distinguirse cuidadosamente del linfoma.²

TRATAMIENTO

El manejo inicial de DRESS/DIHS requiere la identificación y el retiro pronto del medicamento relacionado, además del reemplazo de fluidos intravenosos, la corrección de las alteraciones ácido-base y electrolíticas, una dieta hiperca-

lórica y una evaluación multidisciplinaria. El manejo adicional incluye la prevención o tratamiento de cualquier superinfección bacteriana y proveer cuidados adecuados de la piel. Sin embargo, los corticosteroides son el pilar del tratamiento de DRESS/DIHS.^{1,9}

La terapia sistémica con corticosteroides generalmente logra la mejoría en pocos días en pacientes con afectación severa de órganos. La dosis recomendada es de 1 mg/kg al día de prednisona reducida gradualmente por un periodo de al menos tres meses, aunque su duración depende de la evolución clínica del paciente, así como de los resultados de laboratorio. Algunas manifestaciones clínicas severas pueden requerir una reducción lenta de la dosis de 3 a 12 meses para evitar periodos de exacerbaciones.¹

Existe poca evidencia respecto a tratamientos alternativos contra DRESS/DIHS, aunque series y reportes de casos han comentado que ciclosporina, inmunoglobulina intravenosa (IgIV), micofenolato de mofetilo, ciclofosfamida y rituximab son opciones terapéuticas benéficas.¹

Las guías españolas para el manejo y tratamiento del síndrome DRESS recomiendan lo siguiente:⁹

A. Medidas de manejo temprano

1. Retiro pronto de los medicamentos sospechosos y con reactividad cruzada.
2. Evitar el tratamiento empírico con antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y antibióticos (especialmente amoxicilina).
3. Evaluación por un equipo multidisciplinario de especialistas (dermatólogo-farmacólogo-alergólogo).
4. Valoración de la afectación cutánea y orgánica, así como evaluación de signos de severidad.

5. Hospitalización (excepto los “casos no serios más leves” con la posibilidad de seguimiento estrecho y vigilancia).
6. Terapia de soporte con antipiréticos, antihistamínicos H1, cuidado de la piel y tratamiento tópico, reemplazo de fluidos y electrolitos, suplementación nutricional, equilibrio hemodinámico, medidas de soporte vital, protección gástrica, tromboprolifaxis en pacientes hospitalizados en caso de ser necesario y analgesia. Vigilancia clínica y de laboratorio de la afectación orgánica. Apoyo oportuno y medidas para prevenir insuficiencia orgánica indicadas por el especialista.

B. *Síndrome DRESS no grave*: pacientes sin afectación orgánica o sólo con lesión hepática inducida por fármacos (DILI, por sus siglas en inglés) en etapa 1; o con afectación hepática por debajo del umbral para la definición de DILI; o con lesión renal aguda (LRA) con base en la clasificación de KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, por sus siglas en inglés) en etapa 1.

1. Tratamiento sintomático:

- i. Corticosteroides tópicos de muy alta o alta potencia dos a tres veces al día durante una semana.
- ii. Seguimiento estrecho clínico y de laboratorio (control clínico cada 24 horas y control de laboratorio a las 48-72 horas) para reevaluar la severidad.

C. *Síndrome DRESS grave*: pacientes con afectación orgánica moderada o severa: etapa de lesión hepática inducida por fármacos ≥ 2 o LRA etapa ≥ 2 según KDIGO; hemofagocitosis, afectación pulmonar, cardíaca o a otro órgano interno; o sín-

drome DRESS inicialmente no grave con resultados desfavorables:

1. Consulta con los especialistas de cada órgano afectado.
2. Considerar la admisión a la unidad de cuidados intensivos.
3. Tratamiento con corticosteroide sistémico:
 - i. Lesión renal aguda etapa ≥ 2 : prednisona oral 0.8-1 mg/kg al día durante dos a tres semanas; reduciendo la dosis tan pronto como la función renal mejore durante cuatro a seis semanas (menos de ocho semanas).
 - ii. Lesión hepática inducida por fármacos etapa 2, 3, o 1 pero sin mejoría o empeoramiento después de una semana de la suspensión del medicamento relacionado: metilprednisolona oral 60-120 mg al día o prednisona 40-60 mg al día durante tres a cinco días, continuar con 20 mg al día y después reducir de 5 a 10 mg semanalmente.
 - iii. En caso de lesión pulmonar o daño a otro órgano: prednisona oral (o su equivalente) 0.5-2 mg/kg al día hasta la mejoría clínica y la normalización de laboratorio, después reducir 10 mg semanalmente durante las siguientes 6 a 12 semanas.
 - iv. Si existe recaída al disminuir los corticosteroideos, regresar a la dosis previa y disminuirlos más lentamente; en caso de no ser efectivo lo anterior, utilizar ciclosporina o IgIV.
4. En ausencia de control con corticosteroideos o si están contraindicados:
 - i. Ciclosporina 4-5 mg/kg al día durante cinco a siete días (reducir 50 mg semanalmente al tener mejoría clínica por aproximadamente seis semanas).
 - ii. Otras con menor evidencia: IgIV 2 g/kg durante cinco días en combinación con corticosteroideos sistémicos. Plasmaféresis.
5. En ausencia de respuesta a los tratamientos previos: ciclofosfamida.
6. En caso de confirmación de reactivación viral mayor y signos de peligro de muerte; o sospecha de reactivación viral que contribuye a complicaciones severas (por ejemplo, encefalitis, hemofagocitosis o colitis erosiva severa):
 - i. Añadir un antiviral a los otros tratamientos: tratamiento por al menos una semana. Determinar carga viral semanalmente y cuando dos resultados consecutivos sean negativos, suspender antivirales:
 1. Ganciclovir IV: 5 mg/kg.
 2. Valganciclovir VO: 900 mg/12 horas.

7. Una vez que se identifica la insuficiencia orgánica, el tratamiento específico del órgano y medidas de soporte deben administrarse inmediatamente.⁹

PRONÓSTICO

El pronóstico de DRESS/DIHS es variable e impredecible a largo y a corto plazo, aunque es mejor con un cese más temprano del medicamento relacionado. En general, es más reservado en individuos mayores, mientras que los niños se recuperan de manera más rápida y por completo.^{1,7,9,26}

DRESS/DIHS tiene mortalidad estimada del 10%, principalmente debida a insuficiencia hepática.²⁶

Se ha reportado mayor riesgo de afectación orgánica severa en DRESS/DIHS inducido por alopurinol y minociclina al compararse con otros medicamentos.¹

La reactivación por VHH-6, pancitopenia, hipereosinofilia > 1500 células/μL, leucocitos > 12,000/μL, frecuencia cardíaca > 90 latidos/ minuto, frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/minuto, coagulopatía, hemorragia gastrointestinal y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica son indicadores de pronóstico adverso.¹

La mayoría de los pacientes se recupera de manera completa una vez que se suspende el medicamento relacionado. Sin embargo, se requiere continuar con vigilancia estrecha clínica y de laboratorio porque las recaídas son frecuentes, así como la afectación orgánica tardía y las secuelas a largo plazo que pueden llevar a insuficiencias orgánicas terminales o enfermedades autoinmunitarias (hipertiroidismo, hipotiroidismo, diabetes tipo 1, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmunitaria

y lesiones similares a enfermedad injerto contra huésped variedad esclerodermiforme).¹

La mayor secuela cutánea observada en DRESS/DIHS es la dermatitis exfoliativa crónica, pero puede haber alteraciones pigmentarias y cicatrices cutáneas.²⁶

REFERENCIAS

1. 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): 217-236. doi:10.1007/s40257-018-00416-4.
2. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68 (5): 693.e1-708. doi:10.1016/j.jaad.2013.01.033.
3. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36 (1): 6-11. doi:10.1111/j.1365-2230.2010.03967.x
4. Chen CB, Abe R, Pan RY, et al. An Updated review of the molecular mechanisms in drug hypersensitivity [published correction appears in *J Immunol Res* 2019; 2019: 2489429]. *J Immunol Res* 2018; 2018: 6431694. doi:10.1155/2018/6431694.
5. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15 (4): 250-257. doi:10.1016/s1085-5629(96)80038-1.
6. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Roujeau JC, 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): 1071-1080. doi:10.1111/bjd.12501.
7. 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): 301-308. doi:10.1016/j.alit.2019.03.006.
8. Shiohara T, Kano Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16 (2): 139-147. doi:10.1080/14740338.2017.1270940.
9. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020; 30 (4): 229-253. doi:10.18176/jiaci.0480.
10. López-Rocha E, Blancas L, Rodríguez-Mireles K, Bellón T, et al. Prevalence of DRESS syndrome. *Rev Alerg Mex* 2014; 61 (1): 14-23. doi: 10.29262/ram.v61i1.16.

11. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Roujeau JC, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011; 124 (7): 588-597. doi:10.1016/j.amjmed.2011.01.017.
12. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Thong BY, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69 (4): 420-437. doi:10.1111/all.12350.
13. Redwood AJ, Pavlos RK, White KD, Phillips EJ. HLAs: Key regulators of T-cell-mediated drug hypersensitivity. *HLA* 2018; 91 (1): 3-16. doi:10.1111/tan.13183.
14. Kuruville M, Khan DA. Eosinophilic drug allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 50 (2): 228-239. doi:10.1007/s12016-015-8491-x.
15. Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An interplay among drugs, viruses, and immune system. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (6): 1243. doi:10.3390/ijms18061243.
16. Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine* 2014; 81 (1): 15-21. doi:10.1016/j.jbspin.2013.05.002
17. Fernández-Reyes MM, Ramírez-Rosales A, Guerrero-Izaguirre I, López-Romo A. Síndrome DRESS. *Dermatol Rev Mex* 2018; 62 (6): 522-528.
18. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Roujeau JC, 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* 2007; 156 (3): 609-611. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07704.x.
19. Kardaun SH, Mockenhaupt M, Roujeau JC. Comments on: DRESS syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71 (5): 1000-1000.e2. doi:10.1016/j.jaad.2013.11.053.
20. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007; 156 (5): 1083-1084. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.07807.x.
21. Muciño-Bermejo J, Díaz de León-Ponce M, Briones-Vega CG, Briones-Garduño JC, et al. Síndrome de DRESS. Reporte de un caso clínico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013; 51 (3): 330-335.
22. Fernando SL. Drug-reaction eosinophilia and systemic symptoms and drug-induced hypersensitivity syndrome. *Australas J Dermatol* 2014; 55 (1): 15-23. doi:10.1111/ajd.12085.
23. Chi MH, Hui RC, Yang CH, Kuo TT, et al. Histopathological analysis and clinical correlation of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Br J Dermatol* 2014; 170 (4): 866-873. doi:10.1111/bjd.12783.
24. Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, Roujeau JC, et al. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. *Br J Dermatol* 2015; 173 (1): 50-58. doi:10.1111/bjd.13683.
25. Cho YT, Liao JY, Chang CY, Chu CY et al. Co-existence of histopathological features is characteristic in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms and correlates with high grades of cutaneous abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30 (12): 2077-2084. doi:10.1111/jdv.13728.
26. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68 (5): 709.e1-720. doi:10.1016/j.jaad.2013.01.032.

EVALUACIÓN

1. Mortalidad estimada de DRESS/DIHS:
 - a) 3%
 - b) 5%
 - c) 10%
 - d) 15%
2. ¿Cuál es el medicamento implicado con más frecuencia en la aparición de DRESS/DIHS?
 - a) alopurinol
 - b) fenitoína
 - c) dapsona
 - d) carbamazepina
3. ¿Cuál es el rasgo más característico del curso clínico de DRESS/DIHS?
 - a) aparición tardía y evolución prolongada
 - b) aparición temprana y evolución prolongada
 - c) aparición temprana y evolución rápida
 - d) aparición tardía y evolución rápida
4. ¿Cuál es el signo más común en DRESS/DIHS?
 - a) exantema
 - b) adenopatías

- c) edema facial
 - d) fiebre
5. ¿Cuál es el daño a órgano más común en DRESS/DIHS?
- a) hepático
 - b) pulmonar
 - c) cardíaco
 - d) renal
6. ¿Qué situación se incluye en los criterios establecidos por el grupo J-SCAR para DIHS que no se incluye en los criterios establecidos por el grupo RegiSCAR para DRESS?
- a) anomalías hematológicas
 - b) reactivación del VHH-6
 - c) afectación orgánica
 - d) linfadenopatía
7. Según los criterios diagnósticos establecidos por el grupo RegiSCAR ¿cuál es el puntaje para establecer un caso probable de DRESS?
- a) < 2
 - b) 2-3
 - c) 4-5
 - d) > 5
8. De los medicamentos prescritos en DRESS/DIHS ¿cuál de los siguientes es la piedra angular del tratamiento?
- a) rituximab
 - b) corticosteroides
 - c) micofenolato de mofetilo
 - d) inmunoglobulina intravenosa
9. ¿Cuál es la dosis recomendada de prednisona?
- a) 0.3 mg/kg al día
 - b) 0.5 mg/kg al día
 - c) 1 mg/kg al día
 - d) 1.5 mg/kg al día
10. ¿Cuáles son algunos factores de mal pronóstico de DRESS/DIHS?
- a) reactivación por VHH-6, hipereosinofilia > 1500 células/ μ L y leucocitos > 12,000/ μ L
 - b) frecuencia respiratoria < 20 respiraciones por minuto, hemorragia gastrointestinal e hipereosinofilia > 1500 células/ μ L
 - c) pancitopenia, frecuencia cardíaca < 90 latidos por minuto y coagulopatía
 - d) reactivación por VHH-6, frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto y leucocitos < 12,000/ μ L

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2022 a la siguiente dirección electrónica: articulos@nietoeditores.com.mx

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2023