

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**



CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON REACCIÓN POR MEDICAMENTOS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS (DRESS) EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN LOS AÑOS 2010 AL 2016.

Presentado Por:
RAFAEL OSCAR SANTAMARÍA VÁSQUEZ

Para Optar al Título de:
ESPECIALISTA EN MEDICINA PEDIÁTRICA

Asesor de tesis:
Dr. ROLANDO ELÍAS JULIÁN

SAN SALVADOR, NOVIEMBRE DE 2018

1. TÍTULO

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS PACIENTES
CON REACCIÓN POR MEDICAMENTOS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS
SISTÉMICOS (DRESS) EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN
BLOOM EN LOS AÑOS 2010 AL 2016.**

2. AUTOR:

RAFAEL OSCAR SANTAMARÍA VÁSQUEZ

3. ÍNDICE

1. TÍTULO.....	2
4. RESUMEN.....	5
5. INTRODUCCIÓN.....	6
6. MARCO TEÓRICO.....	7
Definición.....	7
Incidencia.....	7
Patogenia.....	8
Hallazgos histopatológicos.....	9
Signos y síntomas.....	10
Hallazgos de laboratorio.....	12
Asociación con síndrome hemofagocítico.....	13
Compromiso multiorgánico.....	13
Diagnóstico.....	15
Tratamiento.....	16
Pronóstico.....	19
7. MATERIALES Y MÉTODOS.....	20
8. RESULTADOS.....	23
9. DISCUSIÓN.....	36
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
11. ANEXO.....	42

4. RESUMEN

Antecedentes: El síndrome de Reacción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés) es una afección grave, caracterizada por erupción cutánea, fiebre, anomalías hematológicas y afectación multiorgánica, que puede ser fatal si no se reconoce. El diagnóstico puede ser difícil, ya que rara vez se describe en niños y puede imitar muchas condiciones diferentes.

Objetivos: Determinar las características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de los pacientes afectados por el síndrome de reacción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período de 2010 al 2016.

Metodología: La investigación ha sido de tipo descriptivo, de cohorte histórico incluyendo todos los casos que cumplan los criterios diagnósticos bajo el sistema de puntuación para clasificación de casos de DRESS, como definitivo, probable, posible o negativo bajo el sistema de puntuación RegiSCAR, en pacientes de entre 0 a 18 años de ambos sexos entre los años 2010 a 2016.

Resultados: Se han estudiado un total de 17 casos. La mayoría de casos reportados fue en el grupo de 7 a 9 años de edad con un 47% de los casos (8 casos). El grupo de medicamentos más frecuentemente asociado fueron los anticonvulsivantes, con un 88% de casos (15 casos), el de mayor incidencia Fenitoína con 10 casos en total. El 100% de los casos presentaron una afectación hepática, con 2 casos de afectación renal y 1 de afectación pulmonar. El tipo de exantema más frecuentemente asociado fue el exantema maculopapular. El síntoma más frecuente fue fiebre, seguido de exantema y linfadenopatías. De los casos 10 se clasificaron en RegiSCAR como caso definitivo de DRESS, 7 casos se clasificaron como Caso probable.

5. INTRODUCCIÓN

La reacción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) es un síndrome poco frecuente, que puede poner en riesgo la vida del paciente, cuya patogénesis aún no ha sido totalmente esclarecida. Su mortalidad puede variar del 10 al 20% de los pacientes afectados. Se asocia al uso de antibióticos, antiepilépticos, antihipertensivos y antirretrovirales. Los síntomas y signos principales incluyen fiebre, casi siempre elevada y persistente; erupción cutánea; eosinofilia en más de 90%; y compromiso multiorgánico, particularmente hepático. El diagnóstico se basa en criterios diagnósticos ya definidos, que agrupan hallazgos clínicos y de laboratorio. La acción terapéutica inicial es la suspensión del agente causal, el tratamiento médico es la administración de esteroides y en casos complejos la inmunoglobulina intravenosa.

Esta investigación ha determinado las principales características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio de los pacientes que han sido diagnosticados con síndrome DRESS en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el período de 2010 a 2016.

Además, se han investigado los medicamentos que se relacionan más frecuentemente como causantes al síndrome de DRESS.

6. MARCO TEÓRICO

Definición

El síndrome DRESS es una enfermedad poco frecuente y grave. Es inducida por medicamentos. Se caracteriza por una erupción cutánea polimorfa, fiebre y compromiso multiorgánico; es idiosincrásica y no guarda relación con la dosis del medicamento desencadenante. También conocido como síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas, DRESS es el acrónimo anglosajón de “reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos” (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), término acuñado por Bocquet et al. La entidad fue descrita inicialmente en 1950 por Chaiken, quien informó del caso de un paciente que recibía tratamiento con anticomiciales. Aunque se han utilizado numerosos sinónimos, la mayoría hace referencia al fármaco implicado en la reacción (por ejemplo, síndrome por dapsona, síndrome de hipersensibilidad al alopurinol o síndrome de hipersensibilidad por anticomiciales). Por último, si bien el trastorno incluye una dermatosis característica, la extensión del compromiso cutáneo suele ser variable, de allí que la “R” del acrónimo fuera cambiada de “Rash” (erupción) a “Reacción”.¹

Incidencia

Se estima que la incidencia oscila de 1/1000 a 1/10,000 exposiciones medicamentosas. Es más común en adultos, sin predominio de género y se

¹Tas S, Simonart T. “Management of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome): AnUpdate”. *Dermatology* 2003; 206: 353-356

observa con mucha más frecuencia que el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), cuya incidencia es de 1.2-6 por millón de personas/año. El diagnóstico oportuno de DRESS es de suma importancia debido a que la tasa de mortalidad es de 10% a 20% y a menudo se requiere de una intervención específica.

Con todo, los pacientes pediátricos tienen un alto riesgo de desarrollar el síndrome DRESS debido a la mayor incidencia de convulsiones en la primera década de la vida y al uso indiscriminado de medicamento por parte de los clínicos a situaciones que no requieren anticonvulsivantes, como el caso de las crisis comiciales febriles simples.

Patogenia

La patogenia del síndrome DRESS no ha sido del todo esclarecida. Se han postulado diversas causas, como defectos de desintoxicación que producen metabolitos reactivos que actúan como haptenos y desencadenan una respuesta inmune específica contra el fármaco, mediada por linfocitos T. También se ha propuesto que la reactivación del virus herpes humano tipo 6 puede ser un marcador diagnóstico para DRESS², aunque esto sólo se ha observado en informes de reciente publicación. Dado que la mayoría de la población adulta ha sido infectada por múltiples herpes virus y todos los haplotipos HLA pueden unirse a metabolitos de drogas y péptidos haptenados, Camous et al proponen que la localización y orientación de la unión con los haptenos es un factor determinante

² Gentile I, Talamo M, Borgia G. "Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review". BMC Infectious Dis 2010; 10: 49.

para la susceptibilidad a DRESS o bien, que sólo algunos péptidos modificados por drogas son capaces de precipitar una respuesta a las células T.

Los medicamentos que se han asociado a DRESS incluyen, en primer lugar, carbamazepina³, seguida por alopurinol, sulfasalazina, fenobarbital, lamotrigina, nevirapina, fenitoína, abacavir, difenilsulfona, vancomicina, beta-bloqueadores, IECA, minociclina, AINEs y fármacos antituberculosos.⁴

También se han publicado casos de pacientes con DRESS que, tratados por faringitis y linfadenopatía con amoxicilina, desarrollaron lesiones ampollares asociadas con la reactivación de herpes simple y con dicho tratamiento.

Otros investigadores han descrito asociaciones HLA entre DRESS, SSJ y necrólisis epidérmica tóxica (NET), particularmente un estudio chino en el que todos los casos de hipersensibilidad a la carbamazepina compartían el marcador genético HLA-B*1502.

Hallazgos histopatológicos

La biopsia de piel es de poca ayuda diagnóstica, usualmente es inespecífica y sólo revela características acordes con una reacción medicamentosa, como espongirosis de epidermis, ocasionales queratinocitos apoptóticos, vacuolización basal focal e infiltrado linfocitario dérmico o puede reportar hallazgos histopatológicos que recuerdan un linfoma cutáneo. Puede o no haber eosinófilos en dermis y en ocasiones se observa un infiltrado en banda con linfocitos atípicos

³Estrella V, Baroni E, Leroux MB, Sánchez A, et al. "Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes (SHA)". Rev Argent Dermatol 2007; 88: 46-54.

⁴Magliano J, Álvarez M, Salmentón M. "Síndrome DRESS por carbamazepina". ArchPediatrUrug 2009; 80: 291-295.

que simula el epidermotropismo de micosis fungoide, por lo que se ha descrito como un pseudolinfoma.

También es posible encontrar granulomas secundarios a la exposición farmacológica sostenida incluso después de la aparición de DRESS. La expansión de células T CD4 productoras de interferón y otras citocinas conducen al reclutamiento de macrófagos que, aunado a la exposición medicamentosa mantenida y la persistente liberación de citocinas, propicia la diferenciación de macrófagos en células epitelioides secretoras de factor de necrosis tumoral que, a su vez, se fusionan en células gigantes multinucleadas.

Signos y síntomas

El síndrome se manifiesta entre 3 semanas y 3 meses después de administrar el medicamento desencadenante, con un promedio de 2 meses, siendo más acelerado en casos de reiniciar el uso del fármaco desencadenante.

Los síntomas iniciales son: fiebre elevada (38-40oC) en el 90-100% de los casos de los pacientes afectados, este síntoma puede persistir días o semanas; el otro síntoma cardinal es la erupción cutánea, en la mayoría de pacientes con patrón morbiliforme, que se observa en el 87% los casos, particularmente asociado con medicamentos anticomiciales.⁵

La erupción cutánea puede ser tan similar a la observada en otras reacciones medicamentosas menos graves, que resultan indiferenciables. Las lesiones

⁵Carbona B, Moreno M, Díaz M. "Síndrome de hipersensibilidad a drogas". Dermatología Argentina 2005; XI: 211.

aparecen inicialmente en cara, tronco superior y extremidades superiores, progresando después hacia extremidades inferiores (90% de los casos) y en etapas tardías se disemina en piernas evolucionando en una erupción eritrodérmico cuya severidad no refleja el compromiso de los órganos internos.

En 25% de los casos se observa inflamación de la cara con marcado compromiso periorbital e incluso, desfiguración facial. Al respecto, se ha sugerido que el edema de cara es un signo clínico importante que sugiere el diagnóstico de DRESS.

Otros autores han descrito el exantema como una púrpura diseminada y pústulas faciales. El análisis de la erupción maculopapular revela infiltrados con acentuación folicular edematosa, y también puede haber vesículas manifestadas histológicamente como edema de dermis.

A diferencia de NET, no hay necrosis de la epidermis excepto en raros casos en que estas entidades son concomitantes, observándose pústulas perifoliculares pequeñas y no foliculares, cuyo aspecto es distinto del de la pustulosis exantematosa generalizada y no muestra predominio en pliegues cutáneos. También puede haber lesiones en diana atípicas. Con la evolución, la erupción se vuelve purpúrico y al final se observa una descamación generalizada de tipo folicular. Sin embargo, se ha descrito otra presentación que semeja una dermatitis exfoliativa con compromiso de mucosas (queilitis, erosiones en mucosa genital, faringitis y amígdalas hipertróficas con enantema).⁶

⁶Magliano J, Álvarez M, Salmentón M. "Síndrome DRESS por carbamazepina". Arch PediatrUrug 2009; 80: 291-295.

A menudo se detecta edema bilateral e infiltración de glándulas salivales con xerostomía, así como manifestaciones clínicas inespecíficas que incluyen síntomas gastrointestinales, vértigos, mareos, diplopía, visión borrosa y somnolencia.⁷

Es común (70-75%) hallar linfadenopatía (tanto limitada a los nódulos linfáticos como generalizada) dolorosa, la cual se resuelve al interrumpir la administración del fármaco. Los nódulos linfáticos pueden revelar dos tipos distintivos de involucro: un patrón benigno de hiperplasia linfoide con arquitectura normal, y otra con obliteración de la arquitectura normal por un infiltrado polimorfo, compuesto de células atípicas, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos, y con áreas de necrosis, edema y figuras mitóticas, pero sin células de Reed-Sternberg o invasión capsular que, histológicamente, semeja un linfoma maligno.⁸

Hallazgos de laboratorio

Eosinofilia (92.1% de los casos), linfocitos atípicos (47.1%) y trombocitopenia (23.7%). Por lo menos un órgano se encuentra comprometido, comúnmente el hígado (100%), aunque otras complicaciones sistémicas incluyen: linfadenopatías (52.6%), renales (15.7%), pulmonares (2.6%) y musculares (2.6%).

Los niveles de transaminasas se elevan 10 a 20 veces sobre sus valores normales, en tanto que el incremento de gamma GT y fosfatasa alcalina puede precipitar una hepatitis con fallo hepático.

⁷ Ting T. "Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome: Identification and Management". *Curr Treat Options Neurol* 2007; 9: 243-248.

⁸ Gentile I, Talamo M, Borgia G. "Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review". *BMC Infectious Dis* 2010; 10: 49.

Asociación con síndrome hemofagocítico

Rara vez se observa el síndrome hemofagocítico durante la evolución de DRESS, Sin embargo, puede precipitarse durante el curso de la enfermedad, por diversas causas, incluyendo infecciones virales (particularmente, Epstein-Barr), tumores malignos y/o enfermedades autoinmunes. Si esta entidad se presenta durante la evolución de DRESS, generalmente lo hace unas dos semanas después de iniciado la erupción, manifestándose como leucopenia y trombocitopenia con elevación concomitante de DHL (lactato deshidrogenasa). El aspirado de médula ósea revela figuras hemofagocíticas en un gran número de macrófagos.

Compromiso multiorgánico

El compromiso multiorgánico involucra numerosos órganos y sistemas. Las complicaciones pueden incluir miocarditis/miositis, pericarditis, nefritis intersticial, granulomatosis necrosante y vasculitis renal, encefalitis o meningitis, colitis y tiroiditis. El compromiso multiorgánico es potencialmente mortal, casi siempre inicia 1-2 semanas después de la aparición de la erupción, y puede ser sintomático o asintomático.⁹

Se ha informado de estados de choque y síndrome de distrés respiratorio, así como hipotensión, pirexia, hepatitis y falla renal por reacción a difenilhidantoína.

Después de linfadenopatía, el compromiso hepático es la complicación visceral más común (50-60%), y a menudo es posible detectar hepatomegalia durante la exploración física. El daño abarca desde una leve elevación de enzimas hepáticas

⁹ Estrella V, Baroni E, Leroux MB, Sánchez A, et al. "Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes (SHA)". Rev Argent Dermatol 2007; 88: 46-54.

asintomática hasta una hepatitis tóxica aguda que puede evolucionar a la necrosis total y como es de suponer, el uso concomitante de fármacos hepatotóxicos (como el paracetamol para controlar la fiebre) puede agravar el cuadro.

Se ha postulado que ocurre daño renal en 11% de los pacientes, manifestándose con cuadros muy diversos que incluyen desde hematuria leve y nefritis hasta falla renal.

Aunque se ha sugerido que la afectación pulmonar es esporádica –quizá debido a que los cuadros leves no son informados–, a menudo se observa neumonía intersticial con eosinofilia en pacientes con DRESS secundario al uso de minociclina. Otras complicaciones pulmonares incluyen neumonitis intersticial aguda, neumonía intersticial linfocítica y síndrome de distrés respiratorio del agudo (SDRA).

La miocarditis puede instalarse desde el inicio del síndrome o hasta 40 días después de la presentación de síntomas, manifestándose como insuficiencia cardíaca, dolor torácico, taquicardia repentina, disnea, hipotensión. No obstante, algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos. El ecocardiograma revela disminución de la fracción de eyección y las radiografías de tórax muestran cardiomegalia, en tanto que el electrocardiograma presenta cambios inespecíficos en el segmento ST-T. Los estudios de laboratorio detectan, un incremento de enzimas como CPK y CK-MB, sin cambios en troponina-1.

Las principales complicaciones neurológicas son meningitis y encefalitis. La meningoencefalitis ocurre de 2 a 4 semanas después de establecerse DRESS y puede ocasionar convulsiones, cefalea, trastornos del habla y coma.

La hemorragia gastrointestinal puede ser una complicación de inicio repentino, casi siempre secundaria a úlceras por citomegalovirus (CMV).

La tiroiditis autoinmune se ha identificado como una complicación a largo plazo.

Diagnóstico

El diagnóstico de DRESS es difícil debido al patrón eruptivo cutáneo y la variedad de órganos involucrados, amén de la multitud de denominaciones que recibe el síndrome. En un esfuerzo para precisar el diagnóstico de DRESS, un sistema de puntuación ha sido desarrollado recientemente: el Registro de Reacciones Adversas Cutáneas Graves (RegiSCAR, por sus siglas en inglés), que califica DRESS como “negativo”, “posible”, “probable” o “definitivo”.

Luego de una revisión de la literatura, Cacoub et al. demostraron que del total de casos DRESS documentados y valorados con RegiSCAR, la cuarta parte recibió la calificación de “negativo/posible”, mientras que la mayoría fue clasificada como “probable/definitivo” (88%). En contraste, sólo 63% de los casos publicados bajo otras denominaciones recibieron la calificación de “probable/definitivo”. Esto apunta a que la denominación DRESS se utiliza acertadamente en la literatura.

Cuadro 1. Sistema de puntuación para clasificación de casos de DRESS como definitivo, probable, posible o negativo, de Kardaun et al¹⁰

Puntuación	-1	0	1	2
Fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	No	Si		
Linfadenomegalia		No	Si	
Eosinofilia			$0.7-14.99 \times 10^9$	$\geq 15 \times 10^9$
Eosinofilia con leucocitos menores a 4000			10%-19.9%	$\geq 20\%$
Linfocitos atípicos		No	Si	
%SC rash cutáneo		No	> 50%	
Rash cutáneo sugerente de DRESS	No		Si	
Biopsia sugerente de DRESS	No	Si		
Involucro hígado		No	Si	
Involucro riñón		No	Si	
Involucro músculo/corazón		No	Si	
Involucro Páncreas		No	Si	
Involucro a otros órganos		No	Si	
Resolución \geq a 15 días	No	Si		
Evaluación de otras causas potenciales: ANA, hemocultivo, serología para VHA, VHB, VHC, clamidia, micoplasma. Si ninguna positiva y \geq de 3 negativas			Si	
Puntuación final: menos de 2 negativo; 2-3 posible, 4-5 probable, mas de 5 definitivo.				

Tratamiento

La suspensión inmediata del fármaco sospechoso es el único manejo indiscutible.¹¹ Durante mucho tiempo, el tratamiento de DRESS se ha fundamentado en el uso de corticosteroides sistémicos (prednisona o equivalente, en dosis igual o superior a 1-1.5 mg/kg/día), lo cual produce una mejoría importante de síntomas y parámetros de laboratorios, pero sólo varios días después de iniciada la terapia. Con base en los controles clínicos y de laboratorio, la dosis debe de disminuir paulatinamente a lo largo de 6 a 8 semanas para prevenir la recurrencia de síntomas (hay que tener en mente que estas sustancias

¹⁰Kardaun SH, Sidoroff A, Vallerye-Allanore L, 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: 609-611.

¹¹Tas S, Simonart T. "Management of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome): An Update". Dermatology 2003; 206: 353-356.

inhiben el efecto de IL-5 en la acumulación de eosinófilos in vivo, lo cual podría explicar –al menos parcialmente- sus beneficios en el tratamiento del síndrome hipereosinofílico idiopático). Es importante señalar que la sintomatología puede recrudecer súbitamente con la suspensión accidental o la disminución precipitada de la dosis de esteroides. Shiohara et al. recomiendan hospitalizar a todos los pacientes aun cuando el cuadro de presentación sea leve.

Si los síntomas no remiten o empeoran pese al uso de esteroides orales, puede recurrirse a pulsos de metilprednisolona (30mg/kg IV, durante 3 días), inmunoglobulina IV (IGIV), y plasmaféresis o bien, a una combinación de estas estrategias. No hay que olvidar que las terapias de inmunosupresión pueden incrementar el riesgo de complicaciones infecciosas y sepsis. Los casos leves pueden mejorar con sólo suspender el fármaco y establecer un tratamiento de soporte de algunas semanas, sin necesidad de utilizar esteroides; no obstante, se recomienda vigilar la función hepática y realizar exámenes pertinentes para descartar complicaciones en otros órganos como pulmones, tiroides y corazón.

Debe ponerse especial atención en una posible reactivación de CMV, sobre todo en pacientes con enfermedad severa, y valorar el uso de esteroides considerando la posible negatividad en cuanto a la interferencia con la carga viral.

Las dosis altas de IGIV compensan la menguada concentración de inmunoglobulinas en la sangre del paciente y la deficiente defensa inmunológica contra herpes tipo 6, y tienen un efecto antiinflamatorio que puede regular la respuesta inmunológica. Aunque el uso de IGIV en DRESS es meramente anecdótico, Santhamoorthy et al. recomiendan esta inmunoglobulina como

tratamiento de segunda línea cuando no se obtiene una respuesta temprana con el tratamiento corticosteroide.

La literatura también describe el uso de ciclosporina como agente ahorrador de esteroides, así como dosis elevadas de N-acetilcisteína (400-800 mg/8 horas, 7-14 días), molécula que interviene en la desintoxicación de varios anticonvulsivantes e inhibe las respuestas inmunológicas implicadas en la patogenia de reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, los beneficios de la administración de N-acetilcisteína no han sido objeto de metaanálisis clínico, de modo que aún no existe una indicación precisa.

Otras medidas terapéuticas incluyen: antipiréticos para controlar la fiebre; esteroides tópicos para aliviar los síntomas cutáneos; y en la eventualidad de presentarse una dermatitis exfoliativa, el manejo es seguir los lineamientos adoptados para quemaduras: ambiente templado, corrección de trastornos electrolíticos, elevar el consumo de calorías y prevenir la sepsis.

El grupo de trabajo para reacciones medicamentosas de la Sociedad Francesa de Dermatología publicó un consenso experto para el abordaje terapéutico de DRESS/Síndrome de Hipersensibilidad Inducido por Drogas (DIHS):

- **Sin signos de severidad:** esteroides tópicos potentes, emolientes, antihistamínicos h1.
- **Signos de severidad (transaminasas elevadas más de 5 veces su valor normal, compromiso renal, neumonía, hemofagocitosis, fallo cardiaco,**

etcétera): esteroides equivalentes a 1 mg/kg/día de prednisona, evaluación multidisciplinaria.

- **Signos que ponen en peligro la vida (hemofagocitosis con fallo de médula ósea, encefalitis, hepatitis severa, fallo renal, fallo respiratorio):** esteroides asociados con IGIV en dosis de 2 g/kg durante 5 días. IGIV debe administrarse siempre en asociación con esteroides.
- **Signos de severidad y reactivación viral confirmada:** Combinación de esteroides y antivirales (Ganciclovir) y/o IGIV.

Pronóstico

Pese al manejo oportuno con esteroides, la mortalidad del síndrome DRESS oscila entre 10% y 20% como consecuencia del compromiso multiorgánico; sin embargo, algunos autores han descrito una mejoría notable de los síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio una vez establecido el tratamiento. Las enzimas hepáticas se reducirán significativamente 90 días después de iniciado el cuadro, en tanto que la eosinofilia podría comenzar a disminuir a partir del día 14. La literatura informa de casos que requirieron de trasplante hepático de emergencia 15 días después del diagnóstico de DRESS. Otras complicaciones a considerar incluyen reacciones secundarias del tratamiento, diabetes mellitus y síntomas psicóticos.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Diseño:

La investigación que se realizó es de tipo descriptivo, de cohorte histórico, donde se efectuó la caracterización de un fenómeno en particular de manera retrospectiva, con el fin de responder el objetivo general y específicos determinando así las características del síndrome de reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

7.2 Período de investigación:

El período de investigación es desde el año 2010 al año 2016

7.3 Población:

Todos los pacientes que han sido diagnosticados con reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

7.4 Muestreo:

La muestra ha sido tomada de la totalidad de los pacientes que han sido diagnosticados con síndrome de DRESS en el período comprendido entre los años 2010 a 2016.

7.5 Criterios de inclusión

- Pacientes con reacción a fármaco que cumplan los criterios para síndrome de DRESS
- Pacientes de ambos sexos de 0-18 años.
- Pacientes con score de RegiSCAR mayor o igual a 2 puntos.

7.6 Criterios de exclusión:

- Pacientes en quienes no se puede comprobar la ingesta de un medicamento desencadenante de la reacción.
- Pacientes en los cuales no se encuentre seguimiento durante 3 meses

7.7 Variables de la investigación:

1. Edad
2. Sexo
3. Medicamento relacionado a la reacción

4. Presencia de fiebre
5. Presencia de exantema cutáneo
6. Cuantificación de la eosinofilia
7. Órganos afectados
8. Complicaciones asociadas
9. Tiempo de resolución

7.8 Técnica de recolección de datos:

Se han recolectado los datos mediante la revisión de expedientes clínicos, que cumplan con los criterios de inclusión para el estudio, esto mediante un instrumento el cual ha sido aplicado a cada expediente clínico.

El presente trabajo ha sido aprobado por el comité de ética del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom.

7.9 Procesamiento de datos:

El procesamiento de datos, se ha hecho en el programa ofimático Microsoft Excel 2016, se han procesado los datos bajo estadística descriptiva.

8. RESULTADOS

El número total de casos revisados y que cumplen los criterios de inclusión son un total de 17 casos. A continuación, se presentan los resultados encontrados:

8.1 Edad

Los casos reportados por la serie de casos de DRESS, fueron desde un año de edad hasta los 13 años de edad, evidenciándose una predominancia en el grupo de los escolares con 8 casos en total, los 7 y 9 años de edad tuvieron la mayor incidencia con 3 casos cada uno, seguido de las edades de 5, 8 y 11 años de edad con 2 casos de frecuencia cada uno.

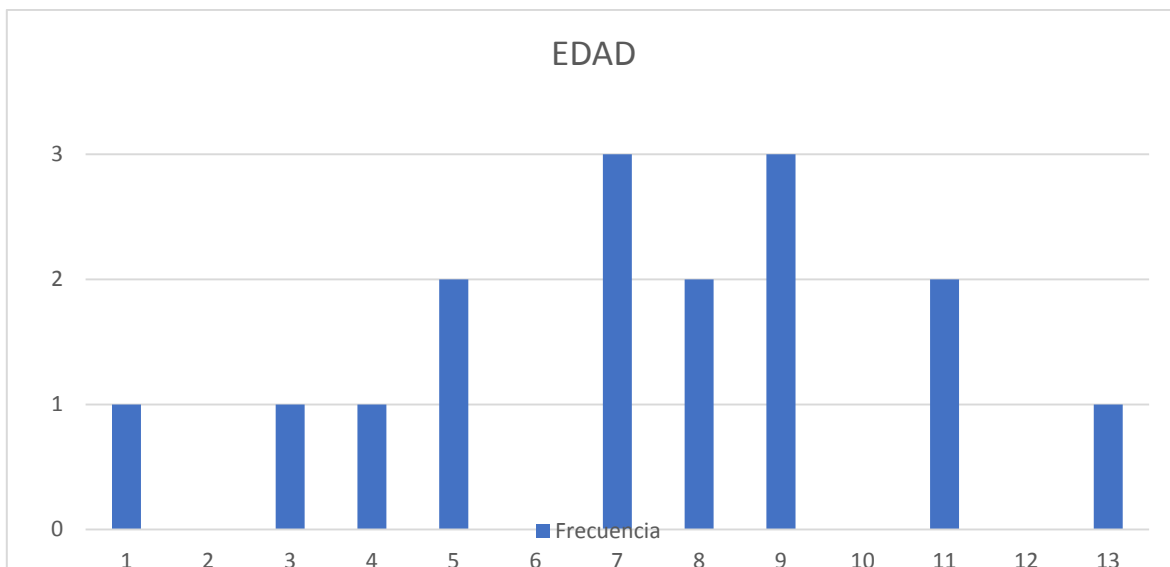


Gráfico 1: Edad de los pacientes diagnosticados con DRESS en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom período 2010-2016. Fuente: Base de datos del investigador, obtenida a través de la ficha colectora.

8.2 Sexo

Un total de 9 de los casos de DRESS, se reportaron en pacientes de sexo masculino, y 8 casos de sexo femenino, sin observar una diferencia significativa entre ambos sexos.

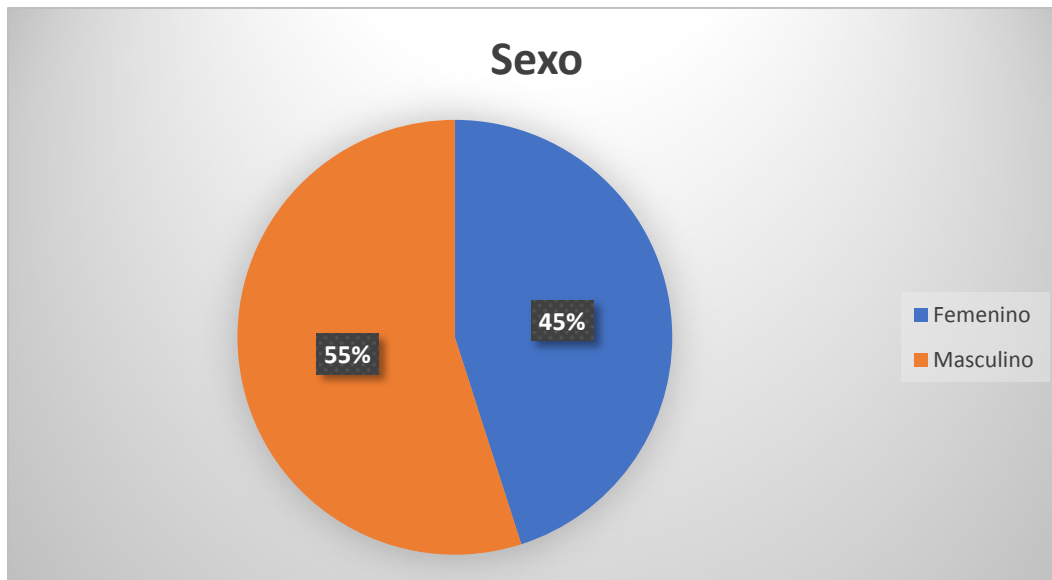


Gráfico 2: Sexo de los pacientes diagnosticados con DRESS en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom período 2010-2016. Fuente: Base de datos del investigador, obtenida a través de la ficha colectora.

8.3 Departamento de procedencia

La mayor incidencia de casos se reportan del departamento de San Salvador, con 8 casos reportados equivalente 47% de los casos, seguido de San Vicente con 17% de los casos (3 casos), La Libertad y La Paz con 11.7% (2 casos cada uno), en nuestro estudio se verifican que los 17 casos son provenientes de 6

departamentos, no se reportan casos de la zona occidental ni oriental del país, probablemente debido a que en estos departamentos los centros de referencia son el Hospital Regional de Santa Ana y San Miguel respectivamente.

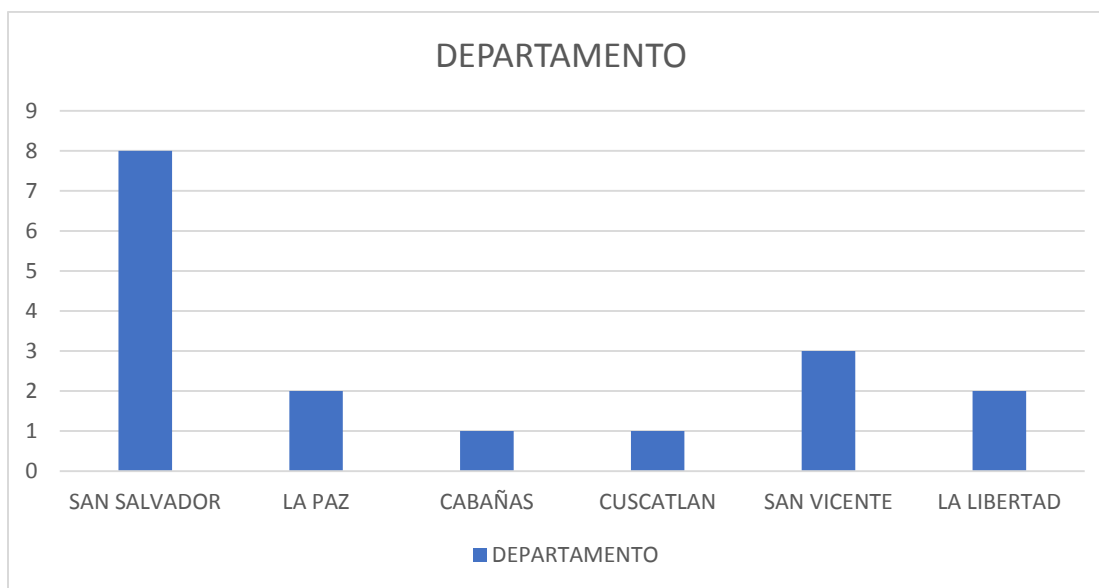


Gráfico 3: Departamento de procedencia de los pacientes diagnosticados con DRESS en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom período 2010-2016. Fuente: Base de datos del investigador, obtenida a través de la ficha colectora.

8.4 Año de diagnóstico

El año 2016 fue el año en el cual se reportaron mayor cantidad de casos de DRESS en nuestra institución con un total de 7 casos, el primer caso descrito fue en el año 2010, donde se tuvo una incidencia de 2 casos, históricamente no se

reportan casos previos a esa fecha. En los años 2012 y 2013 se evidencia una baja de 1 caso por año.

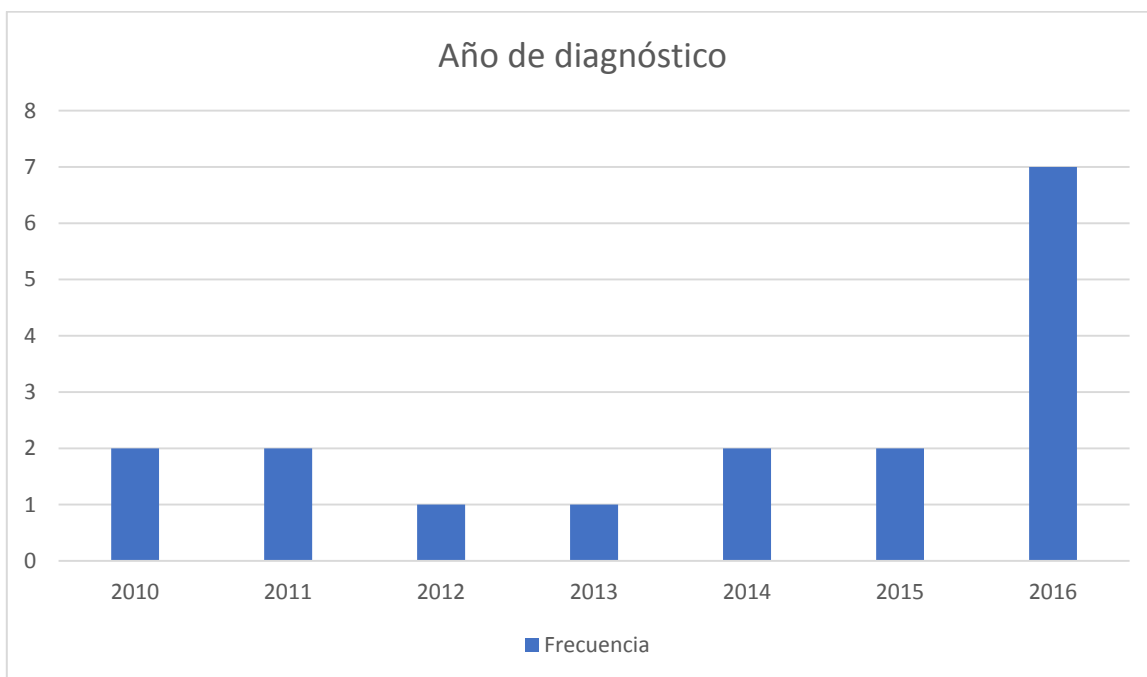


Gráfico 4: Año de diagnóstico de los pacientes diagnosticados con DRESS en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom período 2010-2016. Fuente: Base de datos del investigador, obtenida a través de la ficha colectora.

8.5 Fármaco supuesto causante de DRESS.

El fármaco que mayor casos descritos de causante de DRESS es Fenitoína con 10 casos descritos, sin embargo el grupo de los anticonvulsivantes incluidos Ácido

Valproico, Fenitína, Oxcarbacepina, Lamotrigina, Fenobarbital componen el grupo farmacológico de mayor número de casos con un 88% (15 casos), Oxacilina antibiótico perteneciente al grupo de las penicilinas se asoció a un caso y los antifímicos Isoniacida/rifampicina 1 caso asociado, en este caso el paciente se encontraba tomando una tableta compuesta por lo cual se describe asociado a ambos medicamentos.

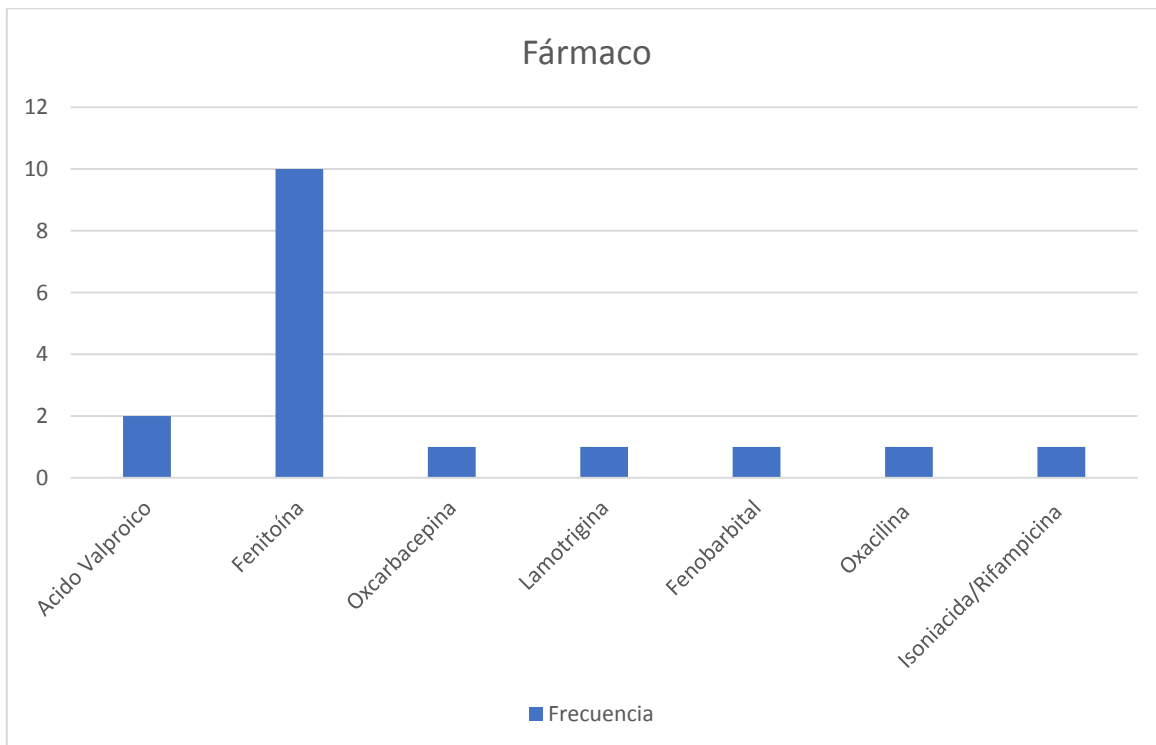


Gráfico 5: Fármaco asociado a DRESS en los pacientes del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, período 2010-2016. Fuente: Base de datos del investigador, obtenida a través de la ficha colectora.

8.6 Órganos implicados

En el 100% de los casos se describe afectación hepática, la cual ha sido descrita por aumento de enzimas transaminasas, en 1 caso se describe afección pulmonar manifestada como neumonitis intersticial, y 2 casos de afectación renal.

La afectación al sistema linfático se expresa posteriormente, donde se reportan un 82% de afectación de los casos estudiados.

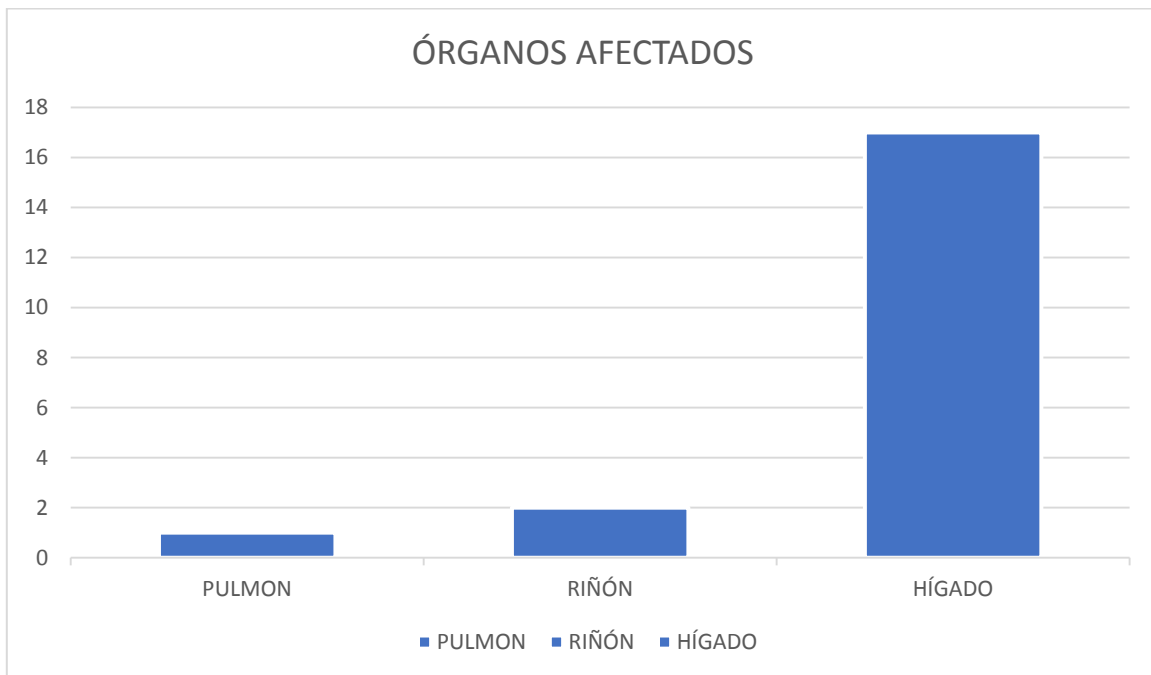


Gráfico 6: Órganos afectados de los pacientes diagnosticados con DRESS en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom período 2010-2016. Fuente: Base de datos del investigador, obtenida a través de la ficha colectora.

8.7 Eosinofilia

La eosinofilia se encuentra presente en todos los casos estudiados, siendo la más frecuente la eosinofilia entre 1001 y 1500 células por mm con un total de 7 casos, seguido de conteos altos mayores de 2500 células por mm con 6 casos, el valor cuantificado mayor fue de 14, 816 células por mm.

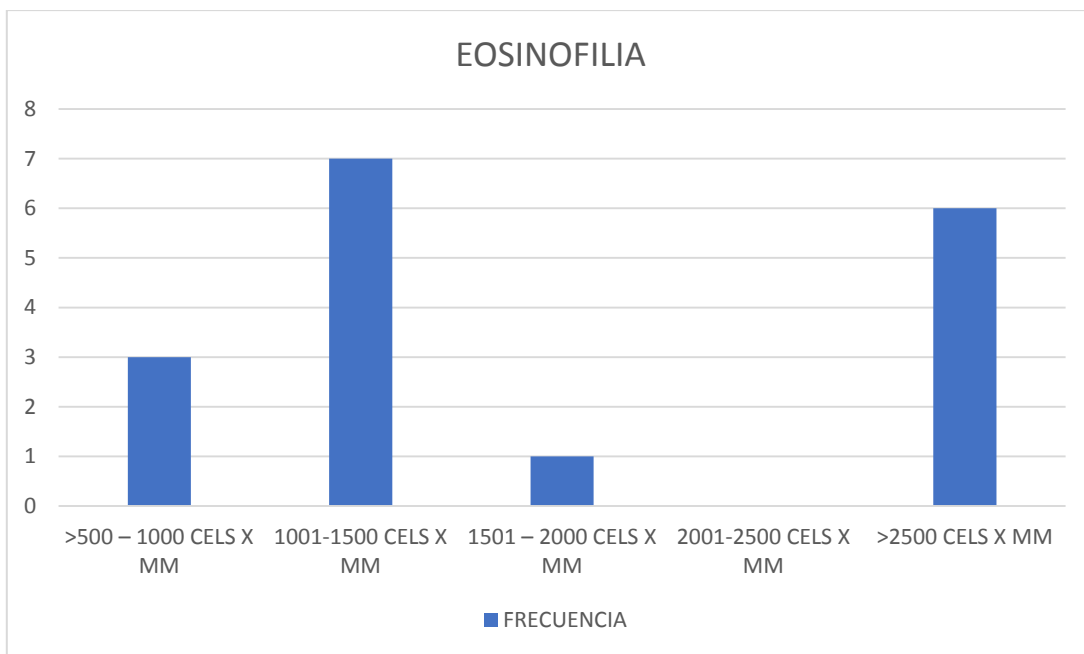


Gráfico 7: Cuantificación de eosinofilia de los pacientes diagnosticados con DRESS en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom período 2010-2016.

Fuente: Base de datos del investigador, obtenida a través de la ficha colectora.

8.8 Tipo de exantema cutáneo

El tipo de exantema cutáneo que presentaron los pacientes fue variado, el 100% de los casos presentaron afectación cutánea que implicaba más del 50% de la superficie, el tipo de exantema predominante fue el exantema maculopapular que se encontró en 4 casos, seguido del exantema morbiliforme y exantema compuesto por pápulas eritematosas descamativas cada uno con 3 casos de frecuencia. En el 100% de los casos el tipo de exantema es sugerente de DRESS.

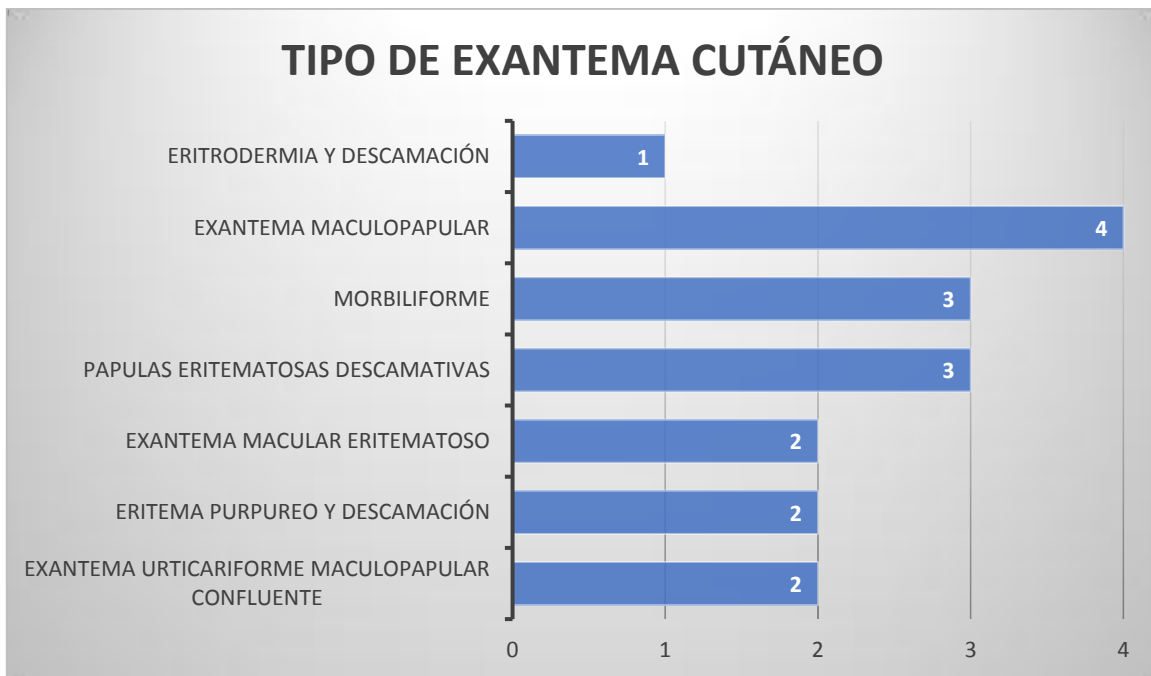


Gráfico 8: Tipo de exantema cutáneo presentado en pacientes diagnosticados con DRESS en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom período 2010-2016. Fuente: Base de datos del investigador, obtenida a través de la ficha colectora.

8.9 Fiebre

En el 100% de los casos se cuantificó fiebre en la historia clínica y demostrado durante la hospitalización de los pacientes. Siendo además el síntoma más frecuente descrito en la serie.

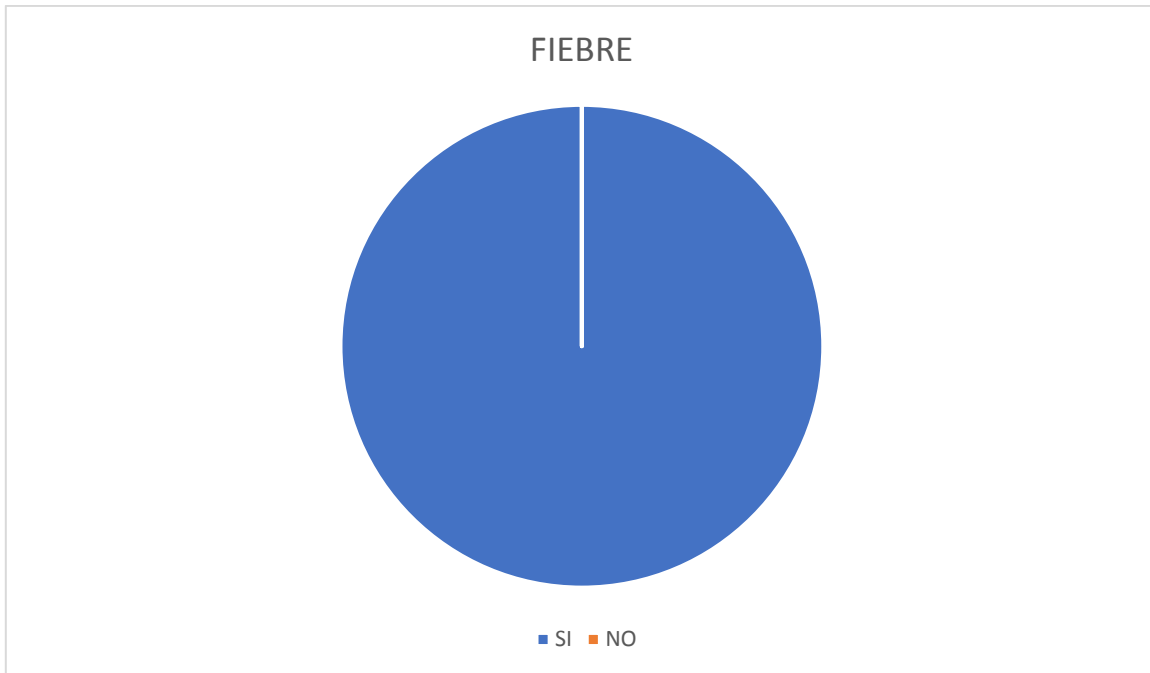


Gráfico 9: Presencia de fiebre en pacientes diagnosticados con DRESS en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom período 2010-2016. Fuente: Base de datos del investigador, obtenida a través de la ficha colectora.

8.10 Linfadenopatías

En el 82% de los casos de DRESS (14 casos), se describe la presencia de linfadenomegalias, en 3 casos no se describen en el examen físico al momento del diagnóstico, ni durante la estancia intrahospitalaria.

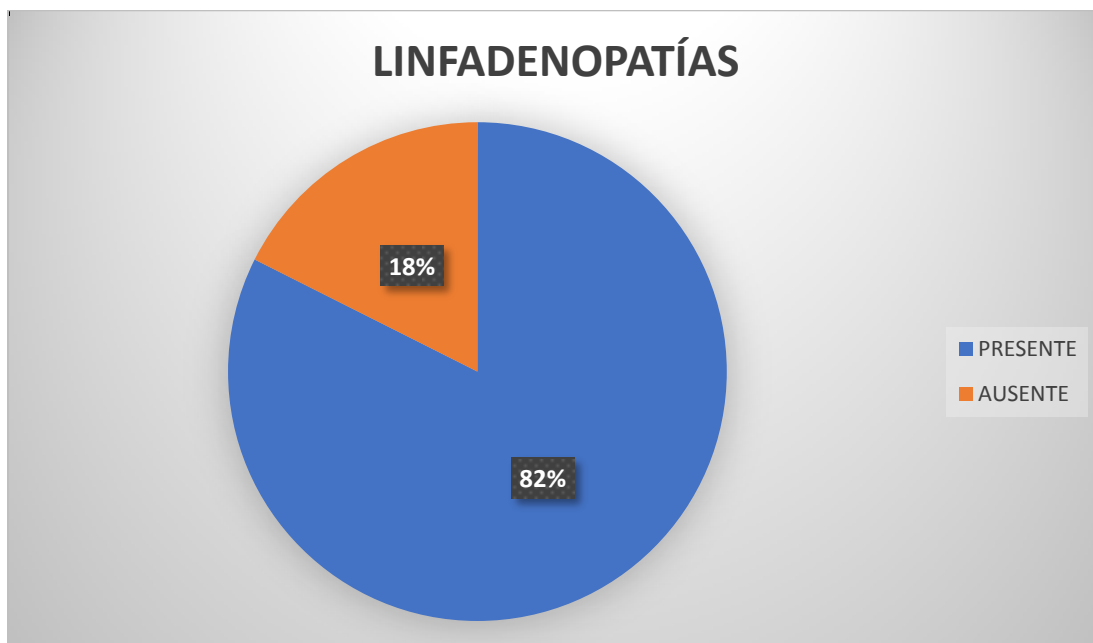


Gráfico 10: Presencia o ausencia de linfadenomegalia en pacientes diagnosticados con DRESS en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom período 2010-2016. Fuente: Base de datos del investigador, obtenida a través de la ficha colectora.

8.11 Linfocitos atípicos

La presencia de linfocitos atípicos se reporta en el frotis de sangre periférica, en 9 casos(53%) se describen linfocitos atípicos en el frotis de sangre periférica, en 5 casos(29%) no se reportaron, y en 3 de los casos no se realizó frotis de sangre periférica, por lo cual no se pudo evaluar.

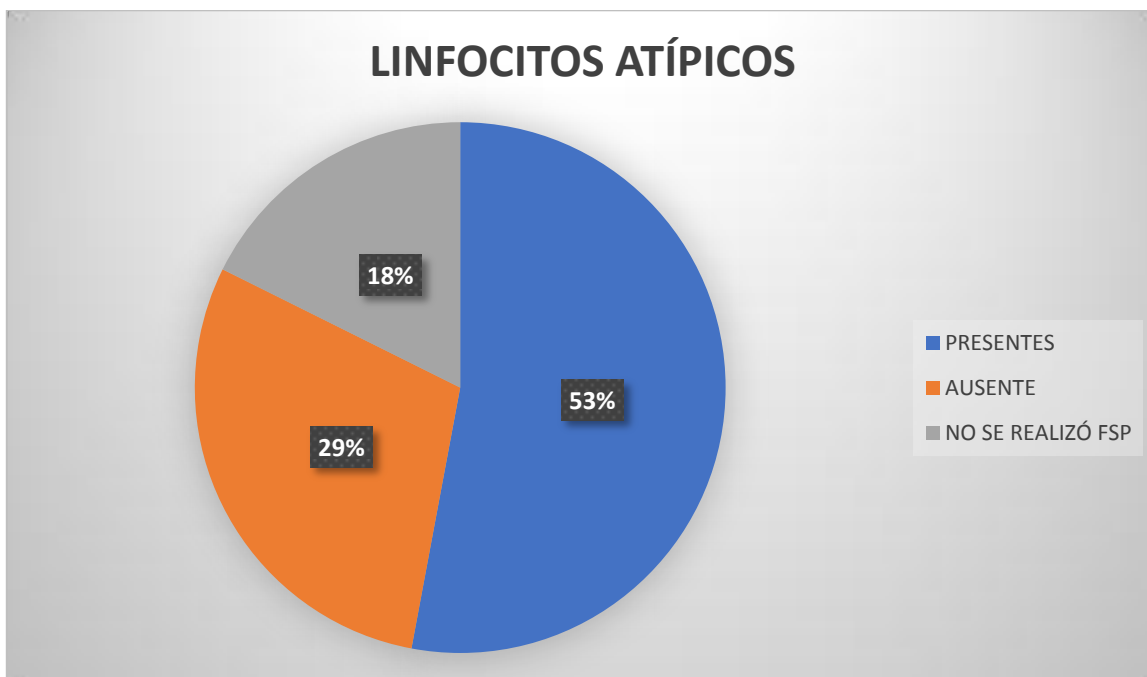


Gráfico 11: Detección de linfocitos atípicos en pacientes diagnosticados con DRESS en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom período 2010-2016.

Fuente: Base de datos del investigador, obtenida a través de la ficha colectora.

8.12 Complicaciones

En 9 de los casos estudiados no se describe complicaciones en las consultas de seguimiento, sin embargo, el resto presentó una o más complicaciones cutáneas, siendo la más frecuente el efluvio telógeno con 4 casos, seguida de 2 casos de vitiligo, sin embargo 2 pacientes presentaron 2 o más complicaciones.

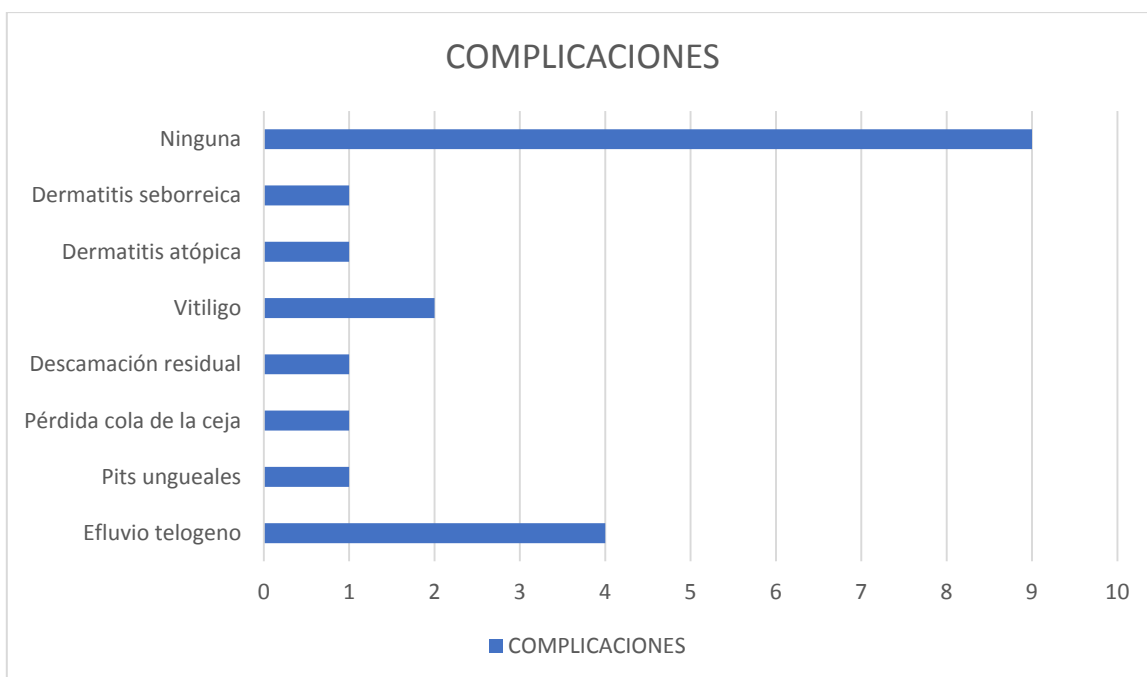


Gráfico 12: Presencia de complicaciones en pacientes diagnosticados con DRESS en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom período 2010-2016.
Fuente: Base de datos del investigador, obtenida a través de la ficha colectora.

8.13 PUNTUACIÓN OBTENIDA EN RegiSCAR (Registro de Reacciones Adversas Cutáneas Graves)

Puntuación	Frecuencia
2-3 puntos (DIAGNÓSTICO POSIBLE)	0
4-5 puntos (DIAGNÓSTICO PROBABLE)	7
> 5 puntos (DIAGNÓSTICO DEFINITIVO)	10
TOTAL	17

Tabla 1. Puntuación en RegiSCAR en pacientes diagnosticados con DRESS en Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom período 2010-2016. Fuente: Base de datos del investigador, obtenida a través de la ficha colectora.

9. DISCUSIÓN

Este estudio apoya la idea que los pediatras deben conocer las presentaciones clínicas y los enfoques terapéuticos para el síndrome DRESS, especialmente en

los niños que reciben tratamiento a largo plazo con antibióticos o antiepilépticos. Un historial detallado de la medicación es esencial para lograr un diagnóstico. La eliminación del medicamento asociado es crucial y puede ser la única medida para salvar vidas. En los casos clínicos agresivos se deben considerar los corticosteroides y otros fármacos inmunosupresores para lograr mejor resultado^{14,15,16}.

La mayor frecuencia de casos en los descritos fue entre las edades de 7 y 9 años de edad, con 8 casos totales, sin evidenciarse un predominio claro del sexo de los pacientes, con 9 de los casos en sexo masculino y 8 de los casos de sexo femenino.

Los fármacos implicados en las reacciones son comparables con la incidencia encontrada en otros estudios donde se evidencia mayor incidencia de los fármacos anticonvulsivantes aromáticos, con un total del 88% de los casos descritos(15 casos)^{8,11,13,14,15}. La lista de agentes etiológicos se encuentra expandiendo rápidamente, y hay casos reportados asociados a más de 50 medicamentos, incluidos otros anticonvulsivantes, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos y medicamentos cardiovasculares. El síndrome ha sido asociado con medicamentos combinados como en el caso de antifímicos (rifampicina, pirazinamida, isoniacida, etambutol) pero en la mayoría de los casos el medicamento desencadenante no ha podido ser identificado^{17,18}, como en 1 de nuestros casos estudiados donde no ha sido posible identificar el medicamento antifímico desencadenante.

La afectación sistémica más frecuente es la afección hepática con un 100% de los casos, en diferente grado de afección, sin embargo, se evidencia 1 caso de afección pulmonar y 2 casos de afección renal, ambos casos se evidencia una concomitante afección hepática. No se reportan fallecidos en los casos estudiados.

La eosinofilia presente en todos los casos estudiados, es más frecuente la eosinofilia moderada con conteos de >1000 hasta 1500 células por mm. La fiebre se reporta en el 100% de los casos(17 casos), las linfadenopatías en un 82% de los casos (14 casos), y la presencia de linfocitos atípicos en el frotis de sangre

periférica en un 53% de los casos(9 casos). El tipo de exantema que se presentó más frecuente es el de tipo maculopapular en 4 casos, sin embargo, los de tipo morbiliforme y pápulas eritematosas descamativas tuvieron una incidencia de 3 casos respectivamente, la bibliografía refiere el tipo más frecuente de exantema el de tipo eritema morbiliforme ^{15,17}.

En 9 de los casos no se describieron complicaciones, en el resto la más frecuente fue el efluvio telógeno con 4 casos, seguido del vitíligo con 2 casos, también se describieron hoyuelos ungueales, dermatitis seborreica, dermatitis atópica, descamación residual y pérdida de la cola de la ceja.

Además, RegiSCAR es un instrumento simple y confiable para confirmar una sospecha clínica de DRESS, que puede ser aplicado en instituciones como la nuestra a pesar de las limitantes existentes. Los criterios clínicos y de laboratorio han sido usados en el sistema de puntuación RegiSCAR (European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions), En esta clasificación se deben de descartar otras etiologías, la cual no ha sido posible realizar completamente en nuestros pacientes debido a falta de pruebas en nuestro centro, como prueba de ANA, Serología para Mycoplasma y Clamydia.

Usando RegiSCAR score, <2 puntos diagnóstico descartado de DRESS, 2-3 puntos implica un caso posible, 4-5 puntos implica un caso probable y >5 puntos implican un caso definitivo. En los 17 pacientes estudiados, 7 pacientes se clasificaron como diagnóstico probable, y 10 con un puntaje mayor a 5 puntos, con diagnóstico definitivo, no obstante, no en todos los casos se realizó un estudio completo, ya sea por el abordaje de pruebas de laboratorio, o exámenes complementarios como ha sido descrito previamente por falta en nuestro centro. Solo en 1 caso se realizó una biopsia de piel, cuyo resultado fue sugerente a diagnóstico de DRESS.

La presencia de síntomas constitucionales, exantema y hallazgos hematológicos son sugerentes de DRESS, más que la simple hepatotoxicidad relacionada a medicamentos, la cual se presenta como una aislada afectación hepatocelular o colestasis.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tas S, Simonart T. "Management of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome): An Update". *Dermatology* 2003; 206: 353-356
2. Gentile I, Talamo M, Borgia G. "Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review". *BMC Infectious Dis* 2010; 10: 49.
3. Estrella V, Baroni E, Leroux MB, Sánchez A, et al. "Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes (SHA)". *Rev Argent Dermatol* 2007; 88: 46-54.
4. Carbona B, Moreno M, Díaz M. "Síndrome de hipersensibilidad a drogas". *Dermatología Argentina* 2005; XI: 211.
5. Magliano J, Álvarez M, Salmentón M. "Síndrome DRESS por carbamazepina". *Arch PediatrUrug* 2009; 80: 291-295.
6. Ting T. "Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome: Identification and Management". *Curr Treat Options Neurol* 2007; 9: 243-248.
7. Kardaun SH, Sidoroff A, Vallerye-Allanore L, 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: 609-611.

8. Cacoub P, Mussette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, Roujeau JC. "The DRESS Syndrome: A Literature Review". *The Am J Med* 2011; 124: 588-597.
9. Criado PR, Avancini JM, Fachini R, Giuli C. "Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts". *An Bras Dermatol* 2012; 87: 435-449.
10. Roujeau J, MD, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Uptodate (internet) 2016. (20 de julio de 2016) 12 (22)
 - a. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/drug-reaction-with-eosinophilia-and-systemic-symptoms-dress>
11. Sasidharanpillai S, Sabitha S, Riyaz N, Binitha MP, Muhammed K, Riyaz A, Jayakrishnan MP, Reyila VP. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms in Children: A Prospective Study. *Pediatr Dermatol*. 2016 Mar-Apr;33(2):e162-5. doi: 10.1111/pde.12803.
12. Bocquet H, Boagot M, Roujeau JC (1996) Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Sem Cutan Med Surg* 1: 250-257.
13. Osuna J, Toledo Bahena ME, Valencia Herera A, Reacción por drogas con Eosinofilia: Síndrome DRESS, un gran simulador, [Edición Abril-Junio 2013 / Volumen 11-Número 2](#)
14. Harper, Oranje, Prose; Harper's Textbook of Pediatric Dermatology, Third Edition; Hypersensitivity Reactions to Drugs 183.5; DRESS syndrome: drug rash with eosinophilia and systemic symptoms.

15. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA, Edin F. C. CONTINUING MEDICAL EDUCATION DRESS syndrome Part I . Clinical perspectives. J Am Dermatology [Internet]. 68(5):693.e1-693.e14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.033>
16. Castellazzi ML, Esposito S, Claut LE, Daccò V, Colombo C. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in two young children : the importance of an early diagnosis. 2018;4–9.
17. Sultan SJ, Sameem F, Ashraf M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms : manifestations , treatment , and outcome in 17 patients. 2014;1–6.
18. Microbiol C, Testing AS, Supplement TI, Dis EI, Microbiol IJM, Dis LI, et al. Case report. 2013;32(12):1388–90.

11. ANEXO

1. INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN:

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

Tema de investigación: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES CON REACCIÓN POR MEDICAMENTOS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS (DRESS) EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMÍN BLOOM EN LOS AÑOS 2010 AL 2016.

CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN:

INICIALES DE PACIENTE:

EDAD:

SEXO:

DOMICILIO:

AÑO DE DIAGNÓSTICO:

FÁRMACO SUPUESTO CAUSANTE DE DRESS:

CUANTIFICACIÓN DE EOSINOFILIA:

ÓRGANO (S) IMPLICADOS:

RASH CUTÁNEO:

CLASIFICACIÓN:

Puntuación	-1	0	1	2
Fiebre > 38.5° C	No	Si		
Linfadenomegalia		No	Si	
Eosinofilia			0.7 a 14.99 x 10 ⁶	> 15 x 10 ⁶

Eosinofilia con leucocitos menores de 4000			10%.19.9%	>20%
Linfocitos atípicos		No	Si	
% SC rash cutáneo		No	>50%	
Rash cutáneo sugerente de DRESS	No		Si	
Biopsia sugerente de DRESS	No	Si		
Involucro hígado		No	Si	
Involucro riñón		No	Si	
Involucro músculo/corazón		No	Si	
Involucro páncreas		No	Si	
Involucro a otros órganos		No	Si	
Resolución > a 15 días	No	Si		
Evaluación de otras causas potenciales: ANA, hemocultivo, serología para VHA, VHB, VHC, clamidia, micoplasma. Si ninguna positiva y > de 3 negativas			Si	

Puntuación final:

POSIBLE: 2-3 PUNTOS: _____

PROBABLE 4-5 PUNTOS: _____

DEFINITIVO: < 5 PUNTOS: _____

FECHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

RECOLECTADOS POR:

