

# DRESS: una reacción adversa inducida por fármacos poco conocida y grave

13/07/2016

Fuente: British Journal of Dermatology

En un **estudio** que se acaba de publicar, se han analizado 312 casos de **síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)** notificados durante tres años al Sistema Francés de Farmacovigilancia. Mediante un análisis de desproporcionalidad entre los casos (Reporting Odds Ratio; ROR) se ha observado que los medicamentos con riesgo muy alto de producir DRESS fueron sulfasalazina (ROR=53,4; IC<sub>95%</sub> 32,5-87,7) seguida de alopurinol (47,6; 35,8-63,2) y minociclina (42,9; 20,1-91,8); con riesgo alto carbamazepina (20,0; 13,8-29,0) y vancomicina (16,2; 11,4-23,0); y con riesgo moderado ranelato de estroncio (9,4; 4,6-19,3), lamotrigina (6,7; 3,5-12,7) y co-trimoxazol [sulfametoxazol+trimetoprim] (5,3; 3,4-8,4). También se observaron algunos casos con amoxicilina y amoxicilina/clavulánico. Se aplicó como control negativo los casos notificados asociados con paracetamol. El tiempo de aparición de DRESS superó los 20 días en los fármacos que presentaron mayor riesgo.

## Pero... ¿qué es DRESS?

---

El síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos o DRESS (así llamado por las iniciales inglesas *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) es una **toxicodermia** de etiología desconocida, baja incidencia (1/1.000-10.000) y mortalidad elevada (10-20%). Se caracteriza por la presencia de fiebre, exantema, adenopatías, alteraciones hematológicas (eosinofilia o linfocitos atípicos) y alteraciones en órganos internos (hígado, riñón). Se trata de una reacción adversa de las clasificadas como **tipo B (Bizarre)** de origen idiosincrásico, no predecible, raramente dosis-dependiente y que responde a la retirada del fármaco.

La patogenia del síndrome de DRESS no se conoce con exactitud, aunque se debe a un exceso de metabolitos tóxicos originado por alteraciones genéticas o ambientales. Estos metabolitos desencadenan una respuesta inmune celular al actuar como haptenos (moléculas antigénicas) o al ocasionar un daño oxidativo a las células, producen señales que activan la producción de citocinas inflamatorias. También se asocia con frecuencia a la reactivación de una infección latente por herpes virus humano tipo 6 (VHH6).

**Las manifestaciones clínicas del síndrome DRESS suelen aparecer a las 2-6 primeras semanas de la exposición al fármaco responsable.** En pacientes sensibilizados o que ya han padecido un síndrome de DRESS, el periodo de latencia es menor y la instauración del cuadro es mucho más precoz.

El diagnóstico de DRESS se basa en la combinación de síntomas clínicos (historia de exposición al fármaco), y la aparición de los signos cutáneos y sistémicos característicos.

## Fármacos que pueden inducir DRESS

---

Los fármacos más frecuentemente **asociados a DRESS** son **alopurinol, dapsona y agentes anticonvulsivantes**(fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y lamotrigina); para todos ellos parece existir una predisposición genética a sufrir DRESS. También es frecuente su aparición con **sulfonamidas** -como sulfasalazina o sulfametoxazol- e **isoniazida** (en ambos ocurre en pacientes que son acetiladores lentos o con hipersensibilidad a metabolitos de hidroxilamina), **vancomicina y minociclina** (antibiótico sistémico más usado en el tratamiento del acné común). Otros fármacos asociados menos frecuentemente son los antibióticos betalactámicos, nevirapina, olanzapina, oxcarbazepina, ranelato de estroncio y telaprevir.

Se considera que la relación de causalidad entre los fármacos sospechosos y la aparición de DRESS es 'altamente probable' en más del **85%** de los casos.

Entre los antipsicóticos con riesgo asociado, **ziprasidona** ya tuvo una [notificación de la FDA](#) en 2014 y también se ha identificado DRESS como nueva reacción adversa a **olanzapina** en la [evaluación periódica](#) de los datos de Farmacovigilancia europeos (PRAC recommendations on signals) de abril de 2016; la [FDA](#) también ha comunicado este riesgo el pasado mes de mayo.

A su vez, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió notas informativas sobre riesgo de DRESS con **ranelato de estroncio** ([NI 2007/17](#)) y con el antiviral **etravirina** ([NI 2009/11](#)).

Actualmente también se ha [informado](#) que el antibiótico betalactámico **meropenem** presenta riesgo de aparición de esta reacción adversa.

En todos estos casos, se han actualizado las fichas técnicas y prospectos de los fármacos afectados para incorporar el riesgo de DRESS en la información de seguridad.

## Tratamiento del síndrome de DRESS

---

La primera medida tras el diagnóstico de DRESS es la retirada inmediata del fármaco sospechoso de haber provocado el síndrome. Las [siguientes medidas](#) a tomar variarán según el estado del paciente:

- Si no hay evidencias clínicas, de laboratorio o de imagen de afectación renal o pulmonar, y en aquellos que presenten únicamente una elevación de las transaminasas hepáticas (por ejemplo, <3 veces el límite superior normal), se puede instaurar un tratamiento sintomático. Para el alivio del prurito y la inflamación cutánea, se recomienda utilizar corticoesteroides tópicos de potencia alta o muy alta (betametasona dipropionato, desoximetasona, diflorasona, clobetasol, diflucortolona valerato).

La N-acetilcisteína es eficaz en toxicodermias secundarias a anticonvulsivantes y también ha sido [empleada](#) en el tratamiento de síndrome DRESS.

- Si se presenta daño hepático inducido por fármacos, es necesario monitorizar la función hepática ya que el daño hepatocelular grave puede evolucionar a insuficiencia renal aguda y la única terapia efectiva sería el trasplante de hígado. Los pacientes con hepatitis aguda, particularmente aquellos con ictericia, deben ser evaluados lo antes posible por un hepatólogo.
- Para pacientes con nefritis intersticial grave o neumonía intersticial se recomiendan corticoesteroides sistémicos: prednisona 0,5 a 2 mg/kg/día hasta que se observe mejoría clínica y se normalicen los parámetros de laboratorio, y reducir la dosis a lo largo de las 8-12 semanas siguientes.

## Conclusiones

---

- DRESS es una reacción adversa rara, pero grave, inducida por fármacos. Su aparición tardía dificulta la asociación del cuadro clínico con el agente causante.
- Sulfamidas, antiepilépticos, alopurinol y minociclina son fármacos frecuentemente implicados en su aparición.
- Es importante identificar los signos y síntomas que acompañan a DRESS y retirar el fármaco causante inmediatamente.
- En los casos sin afectación orgánica, pueden aplicarse corticosteroides tópicos de potencia alta para aliviar el prurito y la inflamación cutánea.

*Contenido elaborado por M<sup>a</sup> Isabel Jiménez Serranía y M<sup>a</sup> Rosa Miranda Hidalgo.*