

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

# Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

## Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

María Echeverría<sup>1</sup>, Ana Clara Torre<sup>2</sup>, Julia Riganti<sup>1</sup> y Luis Daniel Mazzuocolo<sup>3</sup>

### RESUMEN

La reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (del acrónimo en inglés DRESS: *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) o síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos (del acrónimo en inglés DIHS: *drug induced hypersensitivity syndrome*), es una reacción adversa a fármacos (RAF) grave e infrecuente. Los mecanismos involucrados en su fisiopatogenia incluyen diversas alteraciones de las enzimas metabolizadoras de fármacos, con la consecuente acumulación de metabolitos reactivos, la reactivación secuencial de virus de la familia del herpes, la predisposición genética asociada a ciertos alelos de antígenos leucocitarios humanos (HLA) y una respuesta de hipersensibilidad retardada de tipo IV. En la actualidad, se han ido incorporando nuevos fármacos responsables de este cuadro como medicamentos biológicos, inmu-

nosupresores y quimioterápicos. La presentación clínica del DRESS es variable. Tiene una morbimortalidad alta y supone costos elevados en la atención médica. Su tratamiento consiste, en primer lugar, en la suspensión de los fármacos causales o sospechosos de desencadenar el síndrome. Luego, según la gravedad del cuadro, se pueden indicar corticosteroides sistémicos o inmunoglobulina (IGIV) combinada con corticosteroides, plasmaféresis, ciclosporina, micofenolato de mofetilo y rituximab.

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión sobre el DRESS y destacar los aspectos nuevos y relevantes de los últimos 5 años.

**Palabras clave:** DRESS, reacción adversa a fármacos, eosinofilia.

Dermatol. Argent. 2022; 28(1): 03-13

### ABSTRACT

*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) or drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS), is a serious and rare adverse drug reaction. Among the mechanisms involved in its pathophysiology, there are various alterations in drug-metabolizing enzymes with the consequent accumulation of reactive metabolites, sequential reactivation of viruses of the herpes family, genetic predisposition associated with certain HLA, and a type IV hypersensitivity response. Currently, new drugs responsible for this pathology have been incorporated, such as biologicals, immunosuppressants and chemotherapy. The clinical presentation of DRESS is variable. It has a high*

*morbidity and mortality and involves high costs in medical care. Its treatment consists, in the first place, in the suspension of the causal or suspected drugs. Then, depending on severity, systemic corticosteroids or IVIG combined with corticosteroids, plasmapheresis, cyclosporine, mycophenolate mofetil, and rituximab may be indicated.*

*The objective of this work was review DRESS and highlight the new and relevant aspects of the last 5 years.*

**Key words:** DRESS, adverse drug reaction, eosinophilia.

Dermatol. Argent. 2022; 28(1): 03-13

<sup>1</sup> Médica Asociada

<sup>2</sup> Médica de Planta

<sup>3</sup> Jefe del Servicio

Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María Echeverría

Email: maria.echeverriap@hospitalitaliano.org.ar

Fecha de trabajo recibido: 28/11/2021

Fecha de trabajo aceptado: 24/2/2022

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

El término DRESS es un acrónimo en inglés (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) propuesto por Bocquet *et al.* en 1996 para designar aquellas reacciones cutáneas adversas a fármacos que presentan eosinofilia y síntomas sistémicos. Luego el significado original de R (*rash*) cambió y comenzó a utilizarse para designar el término reacción (*reaction*). Sin embargo, este acrónimo no ha sido aceptado de forma universal y diversos expertos denominan el cuadro con el acrónimo DIHS (*drug-induced hypersensitivity syndrome*). Con fines prácticos, aquí nos referiremos a esta entidad con el acrónimo DRESS<sup>1,2</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia real del DRESS aún no se conoce. Esto se debe a su presentación clínica variable y al desconocimiento del síndrome por la comunidad médica, lo que lleva al subdiagnóstico<sup>1,3</sup>. Puede afectar a niños y adultos. La media de edad de presentación es de 54 +/- 20 años y solo el 7% de los pacientes son menores de 20 años<sup>4,7</sup>. Si bien no tiene predilección por sexo, se evidencia un ligero predominio en las mujeres<sup>2,4,5</sup>. Se describe que el 30% de los pacientes que presentan DRESS sufren complicaciones a corto, mediano o largo plazo; entre ellas, infecciones, y enfermedades inflamatorias y autoinmunes<sup>8</sup>. Su mortalidad aproximada es del 1% y la causa principal de muerte es la insuficiencia hepática<sup>9</sup>.

## ETIOLOGÍA

Numerosos fármacos han sido implicados como agentes causales del DRESS, de los cuales los anticonvulsivos aromáticos, el alopurinol y las sulfonamidas se identifican como los mayores responsables<sup>10-12</sup>. A su vez, en los últimos años se han observado casos asociados al uso de terapias dirigidas (anticuerpos monoclonales) y fármacos biológicos (Tabla 1)<sup>13</sup>.

Para determinar el papel causal de un fármaco en esta reacción adversa se debe tener en cuenta el día de su inicio, así como el intervalo transcurrido entre este y la aparición de los signos y síntomas<sup>14</sup>. Cuando un paciente ha comenzado a tomar, de forma simultánea o próxima en el tiempo, varios fármacos y el interrogatorio no permite la identificación del responsable, se debe prestar especial atención a la probabilidad de cada medicamento de ocasionar el cuadro y se pueden implementar puntajes específicos (p. ej., algoritmo de Naranjo)<sup>15</sup>. Por otro lado, en los pacientes con cuadros compatibles con DRESS en los que no se identifica ningún fármaco como potencial desencadenante, se debe considerar que, de forma excepcional, puede ser de origen viral, situación en la cual se denomina VRESS. Se describieron casos de pacientes con VIH

y receptores de trasplante de órganos sólidos, en quienes una reactivación viral debida al estado de inmunosupresión sería responsable del cuadro<sup>16</sup>. En 2020, Shiohara *et al.* describieron que los síntomas graves de COVID-19 podrían deberse a la interacción entre las reactivaciones del virus del herpes (VH) latente y la respuesta inmune antiviral, como sucede en el DRESS<sup>17</sup>.

Categoría	Droga
Anticonvulsivos	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ácido valproico, lamotrigina, zonisamida
Antibióticos	Ampicilina, cefotaxima, ceftriaxona, cotrimoxazol, dapsona, etambutol, isoniacida, rifampicina, linezolid, metronidazol, minociclina, pirazinamida, quinina, sulfasalazina, vancomicina
Antivirales	Abacavir, nevirapina, efavirenz, zalcitabina
Antidepresivos	Bupropión, fluoxetina, olanzapina
Antihipertensivos	Amlodipina, captopril
AINE	Ibuprofeno, celecoxib
Biológicos y moléculas pequeñas	Imatinib, vemurafenib, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, cetuximab, erlotinib, sorafenib, sunitinib, rituximab, ibrutinib, bortezomib, daclizumab
Otros	Alopurinol, mexiletina, ranitidina, omeprazol, eritropoyetina, ranelato de estroncio

**TABLA 1:** Fármacos asociados a DRESS. Tomada y modificada de Zain Husan *et al*<sup>10</sup>.

## FISIOPATOGENIA

La fisiopatogenia del DRESS es compleja y no se comprende en su totalidad. Se lo considera una reacción de hipersensibilidad retardada mediada por células T, la cual se desencadena en individuos genéticamente predisuestos cuando se exponen a determinados fármacos<sup>10</sup>. Otro de los factores involucrados en su fisiopatogenia es la reactivación de la familia de los VH que se relaciona con mayor gravedad, recaídas y curso más prolongado<sup>4</sup>.

## Factores genéticos

En 2002 se halló por primera vez una asociación entre algunos fenotipos del antígeno leucocitario humano específico (HLA) y la predisposición a padecer DRESS<sup>18</sup>. Determinados haplotipos de HLA, al interactuar con un fármaco, forman un hapteno que se presenta a los linfocitos T (LT) vírgenes a través del receptor de células T (TCR) y desencadena una respuesta inmune<sup>19,20</sup>. Los estudios publicados en 2018 y 2019 mostraron que la detección de estos alelos espe-

cíficos antes de la prescripción de determinados fármacos reduce la incidencia de DRESS (Tabla 2)<sup>1,4</sup>.

A su vez, se considera que el proceso de metabolismo o eliminación de los fármacos puede ser un factor determinante para el desarrollo de DRESS<sup>1</sup>. Esta farmacodermia se desencadena con frecuencia en aquellas situaciones en las que los metabolitos activos de los fármacos se acumulan, por ejemplo, en la insuficiencia renal o hepática<sup>1</sup>. Algo similar parece ocurrir cuando la concentración plasmática de los medicamentos satura la capacidad del metabolismo enzimático. Debido a esto, el polimorfismo en los genes que codifican enzimas metabolizadoras de los fármacos, como la enzima citocromo P-450 y la N-acetiltransferasa, también puede influir en la fisiopatología del DRESS<sup>1</sup>. Por ejemplo, la fenitoína es metabolizada principalmente por la enzima CYP2C9, perteneciente a la familia del citocromo P-450. Ahora se sabe que los polimorfismos del gen *CYP2C9* provocan una disminución del 93-95% de la eliminación de la fenitoína y, como consecuencia, el aumento de sus concentraciones séricas, lo que se relaciona con una mayor posibilidad de aparición del DRESS<sup>21</sup>.

### Respuesta inmune

De acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs, el DRESS se encuentra dentro de las reacciones de hipersensibilidad de tipo IVb, desencadenada por una respuesta inmune específica mediada por LT, fundamentalmente LTh2, que a través de las interleuquinas (IL) 4, 13 y 15 origina la eosinofilia característica de esta entidad<sup>22,23</sup>.

La activación de los LT vírgenes se produce cuando reciben dos señales: una antigénica a través de la estimulación del TCR y otra coestimuladora generada por las CPA, como las células dendríticas (CD)<sup>24</sup>. Las CD, luego de metabolizar ciertos fármacos, sufren cambios fenotípicos y funcionales que inducen la respuesta de LT<sup>25</sup>. Otra hipótesis sostiene que los LT de memoria preexistentes son responsables de esta reacción<sup>23</sup>. Esto podría deberse a una reacción cruzada entre las células T de memoria desarrolladas durante una respuesta inmune previa a un patógeno y el fármaco que actúa como un nuevo antígeno<sup>23</sup>.

### Reactivaciones virales

Desde 1998, Shiohara y el grupo Hashimoto han comunicado casos de DRESS en los cuales se pudo demostrar la reactivación del virus del herpes 6 (VHH-6)<sup>1,26</sup>. Se postula que la reacción de hipersensibilidad ocasionada por determinados fármacos desencadena un cuadro de inmunosupresión transitorio que permite la activación del VHH-6. Otra hipótesis sostiene que esta reacción conlleva la activación de los LT CD4 que albergan VH latentes, lo cual estimularía la replicación viral y la consiguiente presentación antigénica a los LT. Esto originaría una respuesta inmune sistémica en individuos genéticamente susceptibles<sup>10,27,28</sup>. Además, se observó que los VH tienen propiedades inmunomoduladoras y pueden estimular la producción de citocinas como IL-10, IL-12, IL-15, IFN-gamma, TNF-alfa e IL-1beta<sup>29</sup>. Watanabe *et al.*, en 2018, comunicaron que el TNF-alfa, la quimiocina regulada por activación (TARC), la quimiocina 10 (CXCL10), el grupo de alta movilidad 1 (HBMG 1) y las células dendríticas plasmacitoides son biomarcadores que parecen correlacionarse con la reactivación del VHH-6 en el DRESS<sup>2</sup>. La reactivación del virus del herpes 7 (VHH-7), el VEB y el CMV también se comunicó en esta RAF. Se piensa que a través de diferentes mecanismos estos virus inducen la amplificación y la actividad de los LT previamente puesta en marcha por el fármaco y, así, facilitan el compromiso sistémico<sup>10,29</sup>. En el DRESS, la reactivación de un VH puede desencadenar de manera secuencial la reactivación de otros<sup>10</sup>. Si bien la reactivación del VEB y del VHH-7 no ha tenido relevancia clínica, la reactivación del CMV puede inducir neumonía, hepatitis, gastroenteritis, meningoencefalitis, miocarditis y complicaciones mortales<sup>7</sup>. En 2018, Cura *et al.* vincularon la reactivación del *Parvovirus* al DRESS, en el que clínicamente se puede observar, de manera característica, un exantema en encaje, el cual debe hacer sospechar la presencia de este virus<sup>30</sup>. A pesar de estos hallazgos, aún faltan estudios que permitan determinar con certeza el papel de estos virus en la fisiopatología de esta enfermedad.

Fármacos	Grupo étnico	HLA
Alopurinol	Caucásicos Han, chinos	HLA-A*33:03 HLA-B*58:01 <sup>a</sup> HLA-C*03:02
Antituberculosos	Coreanos	HLA-C*04:01
Carbamazepina	Caucásicos	HLA-A*31:01 <sup>a</sup> HLA-B*07:02
	Han, chinos	HLA-A*31:01 HLA-B*51:01
	Vietnamitas	HLA-B*46:01
	Japoneses	HLA-A*31:01
Dapsona	Han, chinos	HLA-B*13:01
Fenitoína	Han, chinos Japoneses Vietnamitas	CYP2C9*3
Nevirapina	Australianos Franceses	DRB1*01:01
Sulfasalazina	Han, chinos	HLA-B*07:02 HLA-B*13:01 HLA-B*15:05 HLA-B*39:01
Vancomicina	Europeos	HLA-A*32:01

a. Estos alelos se pueden evaluar antes de la prescripción de determinados fármacos para reducir la incidencia de DRESS.

**TABLA 2:** HLA asociados al desarrollo del DRESS<sup>19,53-56</sup>.

## CUADRO CLÍNICO

En general, el tiempo que transcurre entre la exposición al fármaco y la aparición de los síntomas –también conocido como demora evocadora– es mayor en el DRESS que en el resto de las RAF<sup>3</sup>. En la mayoría de los pacientes con DRESS, las manifestaciones clínicas comienzan entre 2 y 12 semanas después del inicio del fármaco responsable, aunque se describieron hace poco lapsos más prolongados (hasta 5 meses) en casos asociados a inmunoterapia<sup>31</sup>.

El cuadro suele comenzar con fiebre, astenia, odinofagia, linfadenopatías y prurito, seguidos de la aparición de un exantema días después<sup>3</sup>. De estos síntomas, los más frecuentes son la fiebre (90-100%) y el compromiso cutáneo (87%). El síndrome puede afectar múltiples sistemas (Figura 1), y los síntomas pueden variar según el fármaco causal, los antecedentes y las comorbilidades de los pacientes<sup>28,32</sup>.

## Manifestaciones cutáneas

La manifestación más frecuente de la fase aguda es el exantema maculopapular eritematoso morbiliforme (88-90%) (Foto 1) de distribución cefalocaudal, que suele comprometer la cara, el tronco y las extremidades<sup>33</sup>. Durante la fase inicial, 25-30% de los pacientes presentan un edema periorbitario y facial que puede confundirse con angioedema (Foto 2)<sup>34</sup>. Otras manifestaciones de menor frecuencia de aparición son las vesículas y las ampollas (10%), las lesiones en diana (9%), las purpúricas (6%), las pústulas estériles de disposición folicular y no folicular (3%), y la eritrodermia<sup>9,20,35</sup>. El compromiso de las mucosas es infrecuente; se manifiesta con erosiones, queilitis leve a moderada y xerostomía<sup>1</sup>.

El prurito constituye uno de los síntomas cutáneos más habituales, mientras que el ardor y el dolor son menos comunes<sup>16</sup>. Las lesiones de la piel suelen persistir varias semanas tras la suspensión del desencadenante.

## Compromiso sistémico

Las adenomegalias se observan en el 75% de los casos. Su presentación cobra relevancia cuando se encuentran en dos o más sitios, y son mayores de 1 cm de diámetro. Pueden ser dolorosas<sup>3-16</sup>.

En los estudios de laboratorio, en las primeras etapas de la enfermedad, puede observarse leucopenia o linfopenia. Cuando el cuadro se encuentra constituido, suele haber leucocitosis y en 30-70% de los pacientes se pueden observar linfomonocitos atípicos<sup>3,10,35</sup>. El DRESS se caracteriza por presentar, en la etapa inicial, leucocitosis asociada a neutrofilia y, en las etapas posteriores, monocitosis y eosinofilia<sup>3</sup>. Un estudio del Grupo RegiSCAR halló eosinofilia en un 95% de los pacientes. En ocasiones, su aparición puede retrasarse 1 a 2 semanas; incluso, puede ocurrir luego de que la elevación de otras determinaciones retorne al valor normal<sup>2,3,10</sup>. De forma excepcional, puede desarrollarse un síndrome hemofagocítico 2 semanas después del inicio del fármaco, el cual se presenta con ictericia, hepatoesplenomegalia, leucopenia, plaquetopenia, y elevación de las concentraciones de lactato-deshidrogenasa, ferritina y triglicéridos<sup>1,10</sup>.

La afectación hepática es la manifestación visceral más frecuente y se presenta en 50-100% de los casos<sup>11,36</sup>. Suele ser asintomática y se detecta con pruebas de laboratorio, casi siempre mediante la elevación de los niveles de enzimas hepáticas con un patrón colestásico en los ancianos y de lesión hepatocelular en los pacientes jóvenes<sup>36</sup>. Sin embargo, en 2015, en un estudio de 72 casos, Lin *et al.* evidenciaron que el patrón de daño hepático más frecuente era el de tipo

colestásico (35%), seguido del patrón mixto (25%) y, en último lugar, del daño hepatocelular (20%)<sup>36</sup>. A su vez, el patrón colestásico suele ser más frecuente en los pacientes ancianos, mientras que los patrones de lesión hepatocelular se observan en los jóvenes<sup>37</sup>. Se consideran predictores de mortalidad la elevación de la TGO y de la bilirrubina, así como los síntomas de encefalopatía hepática<sup>38</sup>. Las pruebas de función hepática alteradas suelen volver a los parámetros normales dentro de los 6 meses posteriores al cuadro agudo<sup>36</sup>. Determinados fármacos como las sulfonamidas, los anticonvulsivos y el alopurinol se asocian a un riesgo mayor de daño hepático<sup>36</sup>.

La afectación renal está presente en 11-30% de los pacientes y es más frecuente en los de edad avanzada y con enfermedad renal subyacente<sup>10,20</sup>. En la mayoría de los casos, el cuadro presenta una insuficiencia renal leve que se resuelve al retirar el fármaco desencadenante. Las anomalías renales pueden valorarse mediante estudios de sangre y orina. En estos, se puede evidenciar un aumento de las concentraciones de urea y de creatinina, proteinuria de bajo grado y sedimento urinario anormal en el cual se pueden observar eosinófilos<sup>39</sup>. El fármaco que se asocia con mayor frecuencia al daño renal es el alopurinol, seguido de la carbamazepina y la dapsona<sup>10</sup>.

### Manifestaciones tardías

Se ha planteado la hipótesis de que la presentación tardía de las enfermedades autoinmunes en los pacientes con DRESS puede ser secundaria a la reactivación viral. Las complicaciones colaterales a la reactivación son poco frecuentes e incluyen encefalitis límbica, enfermedad tiroidea, insuficiencia renal, rotura esplénica, colitis eosinofílica, esofagitis eosinofílica y enterocolitis por CMV<sup>7,40</sup>.



FOTO 1: Exantema eritematoso morbiliforme.

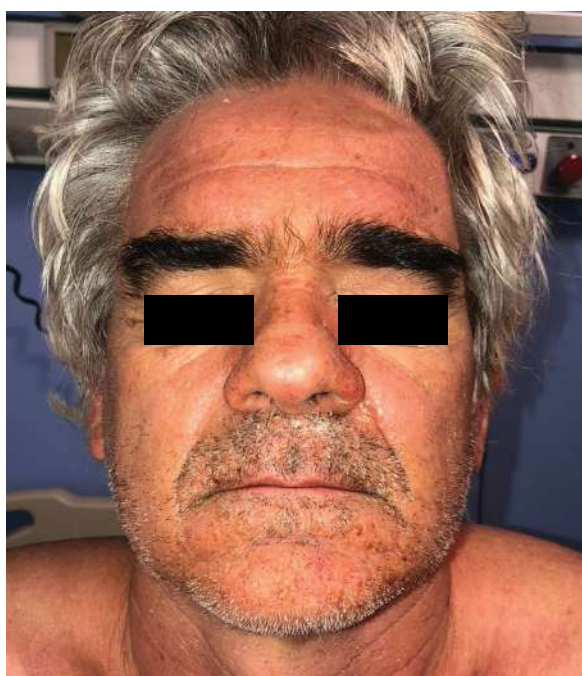


FOTO 2: Edema facial.

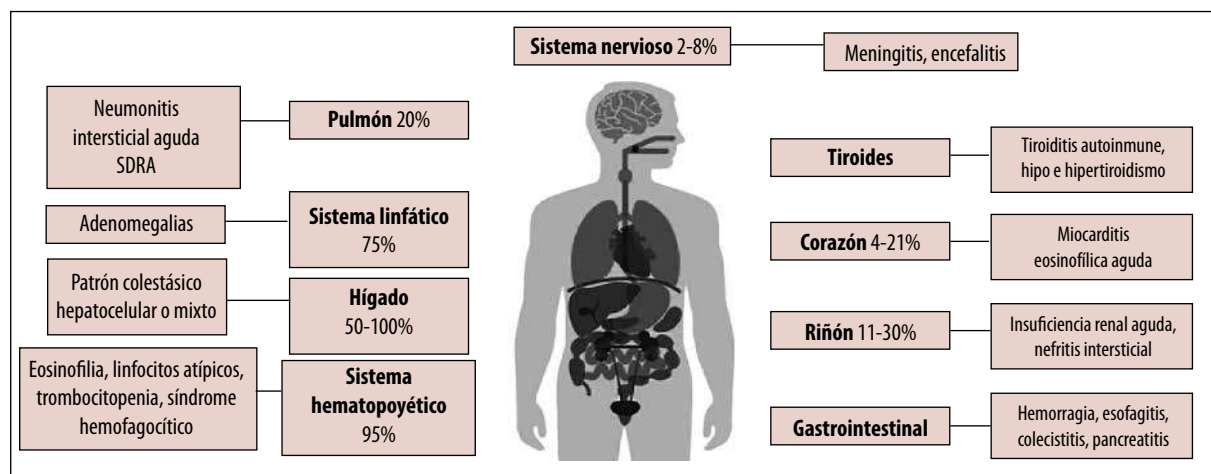


FIGURA 1: Manifestaciones sistémicas del DRESS.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza mediante un conjunto de criterios establecidos por Bocquet por primera vez en 1996 y que aún son tema de debate<sup>2</sup>. En 2006, el grupo de estudio japonés de RAF propuso otro conjunto de criterios conocidos como J-SCAR<sup>1,9,10,20</sup>. En 2007, el Grupo de RegiSCAR elaboró un tercer sistema de puntaje para el diagnóstico de DRESS (Tabla 3)<sup>9-11,20</sup>.

Si bien DIHS y DRESS se usan de manera habitual como sinónimos, se debe tener en cuenta que los criterios diagnósticos de DIHS incluyen la reactivación del VHH-6, mientras que el RegiSCAR no lo hace<sup>1,32,41,42</sup>.

## Histopatología

Los hallazgos histológicos en el DRESS son inespecíficos. El patrón más frecuente es el de la dermatitis de interfaz con afección del anexo folicular, seguido del eccematoso, el de tipo eritema multiforme y la pustulosis similar a la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)<sup>43,44</sup>. Con frecuencia, en el DRESS se describe el patrón multicomponente, que consiste en el hallazgo, en una misma biopsia, de piel con dos o más de estos patrones histopatológicos<sup>45</sup>.

Los infiltrados eosinofílicos están presentes en 20-50% de los casos y no tienen correlación con el recuento hematológico de eosinófilos<sup>43,44</sup>. Ello implica que la eosinofilia periférica y la tisular son hallazgos importantes, pero no suficientes ni excluyentes para el diagnóstico de DRESS; a su vez, la presencia de uno de estos hallazgos no supone la presencia del otro.

## Laboratorio

Los estudios de laboratorio son una herramienta fundamental para evaluar el compromiso sistémico del cuadro, y realizar el diagnóstico y el seguimiento evolutivo. Las determinaciones que se sugiere solicitar en el momento del diagnóstico y luego de forma periódica para el seguimiento se detallan en la Tabla 4<sup>45</sup>. En los pacientes con cuadros graves, se recomienda la realización de estudios de PCR cuantitativa en la sangre para detectar la reactivación de VHH-6, CMV y EBV en el momento del diagnóstico. En los pacientes con nuevos síntomas o complicaciones en las etapas tardías del cuadro, está indicado repetir la determinación de PCR cuantitativa para CMV, dado que se ha comunicado la asociación de este virus a la aparición de manifestaciones tardías<sup>7</sup>.

## TRATAMIENTO

Uno de los desafíos más importantes en el tratamiento del DRESS consiste en el reconocimiento temprano del cuadro y la suspensión del fármaco desencadenante para disminuir la morbimortalidad<sup>20,35</sup>. El tratamiento específico inmunosupresor se basa en las recomendaciones de expertos y varía de acuerdo con la gravedad del cuadro<sup>1,7,11,16,20,46-48</sup>.

El tratamiento de primera línea son los corticosteroides tópicos en los pacientes con compromiso cutáneo leve y sin afectación de las mucosas, y los corticosteroides sistémicos en los casos moderados y graves (Tabla 5)<sup>16,46,48-51</sup>. Una vez controlados los síntomas, la dosis debe reducirse de manera gradual, durante 6 a 8 semanas, para evitar las recaídas<sup>11,11,20</sup>. Debido a la capacidad de los herpesvirus de establecer una interacción compleja con el sistema inmunitario para desencadenar enfermedades autoinmunes, la intervención temprana con corticosteroides permitiría reducir el riesgo de sufrir complicaciones autoinmunes tardías (diabetes *mellitus*, tiroiditis, enfermedades del colágeno). Cuando no se observe una adecuada respuesta a los corticosteroides en dosis altas, puede utilizarse inmunoglobulina intravenosa (IGIV)<sup>11,20,35</sup>. Se recomienda el uso de IGIV combinada con corticosteroides, nunca de forma aislada, dado que ello puede aumentar la mortalidad<sup>52</sup>. Se ha comunicado que la plasmáferesis, la ciclosporina (3 a 5 mg/kg/día por 7 días), el micofenolato de mofetilo (500 mg/12 horas) y el rituximab (2 dosis de 1.000 mg por vía intravenosa, separadas por 2 semanas), pueden ser de utilidad en los casos refractarios<sup>28,35</sup>. Shiohara *et al.* elaboraron recientemente un sistema de puntaje para evaluar la gravedad y el pronóstico del DRESS y, de acuerdo con este, sugieren el tratamiento a seguir (Tabla 6)<sup>1</sup>.

## Identificación del fármaco responsable en el DRESS

En el 80% de los casos de DRESS se logra identificar, mediante el interrogatorio, al menos un fármaco con alta probabilidad de ser responsable del cuadro. Sin embargo, en el 20% restante, a pesar de tener diagnóstico definitivo de DRESS, no se puede establecer a través de la historia clínica la asociación causal<sup>3,10,13,23</sup>. En estos casos, se pueden realizar pruebas para encontrar el desencadenante (Tabla 7).

*Bocquet	**RegiSCAR	***J-SCAR
-	Fiebre > 38 °C	Fiebre > 38° C
Erupción cutánea	Erupción cutánea a. Extensión > 50% de la superficie corporal b. Al menos dos de: edema, infiltración, púrpura o descamación c. Biopsia sugestiva	Desarrollo de erupción maculopapular > 3 semanas después de comenzar un fármaco
Adenomegalias: ≥ 2 cm de diámetro	Ganglios linfáticos mayores de 1 cm en más de dos sitios	Linfadenopatía
Alteraciones hematológicas a. Eosinofilia ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /L b. Linfocitos atípicos	Alteraciones hematológicas: Al menos una presente: a. Linfocitosis o linfopenia b. Trombocitopenia c. Eosinofilia	Al menos uno presente: a. Leucocitosis (> 11 x 10 <sup>9</sup> /L) b. Linfocitosis atípica (> 5%) c. Eosinofilia (> 1,5 x 10 <sup>9</sup> /L)
Compromiso sistémico: a. Hepatitis con elevación de transaminasas x 2 b. Nefritis intersticial c. Neumonitis intersticial d. Miocarditis	Compromiso de órganos internos ≥ 1	Compromiso hepático (ALT > 100 U/L)
-	Resolución del cuadro > 15 días	Síntomas clínicos prolongados después de la interrupción del fármaco causante
-	Descartar otras posibles causas (hemocultivos, FAN, VIH, VHB, VHC)	Reactivación de VHH-6

\* Se requiere un criterio clínico y uno hematológico.

\*\* Según el puntaje los casos se define como < 2 no es DRESS; entre 2 y 3 posible; entre 4 y 5 probable y > 6 caso definitivo.

\*\*\* El síndrome DRESS típico se diagnostica con la presencia de los 7 criterios y se denomina DRESS atípico a aquel cuadro que reúne 5 criterios.

**TABLA 3:** Criterios diagnósticos de Bocquet\*, del grupo RegiSCAR\*\* (tomada, traducida y modificada de Husain *et al.*<sup>10</sup>) y del grupo japonés\*\*\* (tomada, traducida y modificada de Shiohara *et al.*<sup>1</sup>).

Laboratorio	Inicial	Seguimiento
Hemograma	✓	✓
Recuento de plaquetas	✓	✓
Glucemia	✓	✓
Uremia y creatinina	✓	✓
TGO, TGP Bilirrubina total y fraccionada, FAL, GGT	✓	✓
TP, TTPa	✓	
Amilasa, lipasa	✓	
CPK	✓	
LDH	✓	
Ferritina	✓	
Ionograma sérico	✓	
Calcemia, fosfatemia	✓	
Eritrosedimentación	✓	
TSH y T <sub>4</sub>	✓	✓ a los 3 y 12 meses
Serologías virales (VIH, VHB, VHC)	✓	
VDRL cuantitativa	✓	
Orina completa y orina de 24 horas	✓	

**TABLA 4:** Laboratorio inicial y de seguimiento en el DRESS.

Tipo de compromiso		Tratamiento
<b>Leve</b>	Compromiso cutáneo leve ( <b>sín</b> mucosas) Compromiso leve o ausente de otros órganos (transaminasas x 4 y creatinina x 1,5)	Antihistamínicos H1 de segunda generación Corticosteroides tópicos
<b>Moderado</b>	- Gran superficie corporal comprometida - Compromiso de las mucosas - Compromiso moderado de al menos un órgano: a. Transaminasas x 4 a x 15 / FAL x 3 a x 5 b. Creatinina x 1,5 a x 2 c. Hb 7 a 10 g/L / neutrófilo 500 a 1500/cc d. Plaquetas 50.000 a 100.000/cc	Meprednisona 0,5 mg/kg/día o equivalentes
<b>Grave</b>	- Eritrodermia o NET - Compromiso severo de al menos un órgano: a. Transaminasas > x 15 / FAL > x 5 b. Factor V < 50% c. Insuficiencia respiratoria d. Falla renal que requiera diálisis e. Pancitopenia o hemofagocitosis f. Daño cardíaco, neurológico, digestivo g. Refractariedad a los corticosteroides por vía oral en dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día	Meprednisona 1-2 mg/kg/día  Metilprednisolona en pulsos 500 mg a 1 g día/3 días

FAL: fosfatasa alcalina leucocitaria, Hb: hemoglobina.

**TABLA 5:** Tratamiento según la gravedad. Tomada, traducida y modificada de Ingen-Housz-Oro<sup>50</sup>.

Puntaje*	-1	1	2	3
<b>Parámetros fijos</b>				
<b>1. Edad</b>	≤ 40		≥ 75	
<b>2. Duración de la exposición al fármaco desde el inicio</b>		≥ 7 días		
<b>3. Exposición al alopurinol</b>		Sí		
<b>Parámetros variables</b>				
<b>1. Prednisona</b>			Pulso	
<b>2. Compromiso cutáneo</b>				
>Eritema		≥ 70%	Eritrodermia	
>Lesiones erosivas		10-29%		≥ 30%
<b>3. Fiebre &gt; 38,5 °C (duración)</b>		2 a 6 días	≥ 7 días	
<b>4. Pérdida de apetito (5 días de la ingesta habitual)</b>		70%		
<b>5. Disfunción renal (creatinemia, mg/dl)</b>		1-2		≥ 2,1
<b>6. Disfunción hepática (TGP)</b>		400-1000	≥ 1001	
<b>7. PCR</b>	≤ 2	10-15	≥ 15,1	

\* Se debe realizar en la etapa temprana que va de 0 a 3 días del inicio del síndrome y en la tardía que es 2 a 4 semanas de la presentación inicial de la enfermedad.

\*\*Un resultado menor o igual a 0 implica que no es necesario el uso de corticosteroides; entre 1 y 3 se sugiere iniciar tratamiento con meprednisona en una dosis de 40 mg/día; cuando es mayor o igual a 4, se recomienda una dosis mayor de 40 mg/día.

**TABLA 6:** Sistema de puntaje para valorar la severidad del DRESS y tratamiento\*\*. Tomada, traducida y modificada de Shiohara *et al.*<sup>1</sup>.



	Tipo de prueba	Descripción	Resultados
Prueba del parche o <i>patch test</i> <sup>18,20,35,46</sup>	<i>In vivo</i>	Se aplica sobre la piel sana el fármaco sospechoso diluido en un medio como vaselina, agua o etanol Lectura entre las 48 y las 96 horas. Si es negativa se repite al séptimo día Debe realizarse a los 6 meses del cuadro agudo y al menos un mes después de finalizado el tratamiento inmunosupresor	Su valor predictivo positivo en condiciones óptimas es de 80-90% para algunos fármacos, pero solo llega a 10-20% para otros Puede optimizar el diagnóstico del agente causal, particularmente en los pacientes polimedcados*
Prueba de transformación de linfocitos <sup>1,4,28,45</sup>	<i>In vitro</i>	Evalúa la activación de células T específicas reactivas al fármaco Debe realizarse a partir de la quinta a la octava semana de evolución del cuadro, es decir, durante la fase de recuperación	Su sensibilidad en condiciones óptimas es de 60-73% y su especificidad de un 85%*

\*Un resultado negativo no permite descartar el papel causal de los fármacos sospechosos.

**TABLA 7:** Identificación del fármaco responsable del DRESS. Contactada por la autora: María Echeverría  
Email: maria.echeverriap@hospitalitaliano.org.ar

## CONCLUSIONES

El DRESS es una reacción adversa a fármacos severa que conlleva alta morbimortalidad. Los avances recientes en el conocimiento de los factores genéticos y virales relacionados con su patogenia, así como el diseño de nuevos sistemas de clasificación han permitido mejorar su prevención, diagnóstico y tratamiento. La identificación de ciertos tipos de HLA que se vinculan a la aparición del DRESS favoreció el descubrimiento de herramientas para evaluar el riesgo de que un paciente presente esta reacción antes de la prescripción de ciertos fármacos (a pesar de que no es fácil aplicarlas en la práctica diaria). Por otro lado, el algoritmo propuesto por Shiohara *et al.*, basado en un sistema de puntaje para evaluar la gravedad y el pronóstico del DRESS, hizo posible un nuevo enfoque terapéutico del cuadro que podría ser superador al del manejo actual.

## BIBLIOGRAFÍA

- Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int.* 2019;68:301-308.
- Watanabe H. Recent advances in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *J Immunol Res.* 2018;2018:5163129.
- Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, *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;169:1071-1080.
- Mushiroda T, Takahashi Y, Onuma T, Yamamoto Y, *et al.* Association of HLA-A\*31:01 Screening With the Incidence of Carbamazepine-Induced Cutaneous Adverse Reactions in a Japanese Population. *JAMA Neurol.* 2018;75:842-849.
- Alfirevic A, Pirmohamed M, Marinovic B, Harcourt-Smith L, *et al.* Genetic testing for prevention of severe drug-induced skin rash. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;7: CD010891.
- Han XD, Koh MJA, Wong SMY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms in a cohort of Asian children. *Pediatr Dermatol.* 2019;36:324-329.
- Mizukawa Y, Hirahara K, Kano Y, Shiohara T. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: A useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:670-678.
- Kim D, Kobayashi T, Voisin B, Jo JH, *et al.* Targeted therapy guided by single-cell transcriptomic analysis in drug-induced hypersensitivity syndrome: a case report. *Nat Med.* 2020;26:236-243.
- Walsh S, Diaz-Cano S, Higgins E, Morris-Jones R, *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: is cutaneous phenotype a prognostic marker for outcome? A review of clinicopathological features of 27 cases. *Br J Dermatol.* 2013;168:391-401.
- Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:693.e1-14.

11. Lee JY, Lee SY, Hahm JE, Ha JW, *et al.* Clinical features of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a study of 25 patients in Korea. *Int J Dermatol.* 2017;56:944-951.
12. Aihara M. Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol.* 2011;38:246-254.
13. Chen CB, Wu MY, Ng CY, Lu C-W, *et al.* Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies. *Cancer Manag Res.* 2018;10:1259-1273.
14. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet.* 2017;390:1996-2011.
15. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-245.
16. Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine.* 2014;81:15-21.
17. Shiohara T, Mizukawa Y. Comment on "Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome in a patient with COVID-19": involvement of herpesvirus reactivations and adverse drug reactions in diverse cutaneous manifestations and overall disease severity of COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35:98-100.
18. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, *et al.* Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet.* 2002;359:727-732.
19. Illing PT, Purcell AW, McCluskey J. The role of HLA genes in pharmacogenomics: unravelling HLA associated adverse drug reactions. *Immunogenetics.* 2017;69:617-630.
20. Criado PR, Criado RFJ, de Magalhães Avancini J, Santi CG. 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.
21. Anil H, Harmanci K, Tekin RT, Kocak A. Presence of a single nucleotide polymorphism (RS3758581) in a boy with DRESS syndrome. *Cent Eur J Immunol.* 2017;42:409-411.
22. Redwood AJ, Pavlos RK, White KD, Phillips EJ. HLAs: Key regulators of T-cell-mediated drug hypersensitivity. *HLA.* 2018;91:3-16.
23. Bellón T. Mechanisms of severe cutaneous adverse reactions: recent advances. *Drug Saf.* 2019;42:973-992.
24. Illing PT, Mifsud NA, Purcell AW. Allotype specific interactions of drugs and HLA molecules in hypersensitivity reactions. *Curr Opin Immunol.* 2016;42:31-40.
25. Sugita K, Tohyama M, Watanabe H, Otsuka A, *et al.* Fluctuation of blood and skin plasmacytoid dendritic cells in drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:408-410.
26. Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;33:124-133.
27. Hirahara K, Kano Y, Mitsuyama Y, Takahashi R, *et al.* Differences in immunological alterations and underlying viral infections in two well-defined severe drug eruptions. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:863-868.
28. Martínez-Cabrales SA, Rodríguez-Bolaños F, Shear NH. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): How far have we come? *Am J Clin Dermatol.* 2019;20:217-236.
29. Riganti J. El rol de las infecciones por herpesvirus-6, herpesvirus-7, virus Epstein-Barr y citomegalovirus en las farmacodermias. *Dermatol Argent.* 2014;20:17-26.
30. Cura MJ, Torre AC, Cueto Sarmiento KY, Bollea Garlatti ML, *et al.* Reticular rash in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: A clue to parvovirus B19 reactivation? *JAAD Case Rep.* 2018;4:728-732.
31. Raschi E, Antonazzo IC, La Placa M, Ardizzone A, *et al.* Serious cutaneous toxicities with immune checkpoint inhibitors in the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Oncologist.* 2019;24:1128-1131.
32. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, *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.
33. Jeung YJ, Lee JY, Oh MJ, Choi DC, *et al.* Comparison of the causes and clinical features of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms and Stevens-Johnson syndrome. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2010;2:123-126.
34. Ganeva M, Gancheva T, Lazarova R, Troeva J, *et al.* Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review. *In J Dermatol.* 2008;47:853-860.
35. De A, Rajagopalan M, Sarda A, Das S, *et al.* Drug Reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an update and review of recent literature. *Indian J Dermatol.* 2018;63:30-40.
36. Lin IC, Yang HC, Strong C, Yang CW, *et al.* Liver injury in patients with DRESS: A clinical study of 72 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:984-991.
37. Ghabril M, Chalasani N, Björnsson E. Drug-induced liver injury: a clinical update. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26:222-226.
38. Ichai P, Laurent-Bellue A, Saliba F, Moreau D, *et al.* Acute liver failure/injury related to drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: outcomes and prognostic factors. *Transplantation.* 2017;101:1830-1837.
39. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol.* 2010;146:1373-1379.
40. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Med Clin North Am.* 2010; 94:743-759.
41. 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;156:1083-1084.
42. Ushigome Y, Kano Y, Hirahara K, Shiohara T. Human herpesvirus 6 reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome and DRESS validation score. *Am J Med.* 2012;125:9-10.
43. Ortonne N, Valeyrie Allanore L, Bastuji Garin S, Wechsler J, *et al.* Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. *Br J Dermatol.* 2015;173:50-58.
44. Chi MH, Hui RC, Yang CH, Lin JY, *et al.* Histopathological analysis and clinical correlation of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Br J Dermatol.* 2014;170:866-873.
45. Torre AC, Hidalgo-Parra I, La Forgia MP, Noguera M, *et al.* Guías de evaluación, diagnóstico y tratamiento de las reacciones adversas cutáneo mucosas graves más frecuentes. Sociedad Argentina de Dermatología - SAD. 2020; 1. Disponible en: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2020/06/Guia-de-evaluaci%C3%B3n-diagn%C3%B3stico-y-tratamiento-Final-Abril.pdf>. [Consultado noviembre 2021].
46. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:718-720.
47. Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, Bagot M, *et al.* Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:246-252.
48. Bayan CAY, Lopez A, Fontecilla NM, Geskin LJ. Successful treatment of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome relapse with oral pulsed dexamethasone. *JAAD Case Rep.* 2018;4:959-961.
49. Natkunarajah J, Goolamali S, Craythorne E, Benton E, *et al.* Ten cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) treated with pulsed intravenous methylprednisolone. *Eur J Dermatol.* 2011;21:385-391.
50. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, *et al.* Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol.* 2010;137:703-708.

51. Ingen-Housz-Oro S, Duong TA, de-Prost N, Colin A, *et ál.* Treatment of severe cutaneous adverse drug reactions. *Ann Dermatol Venereol.* 2018; 145:454-464.
52. Joly P, Janela B, Tetart F, Rogez S, *et ál.* Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatology.* 2012;148:543-544.
53. Mushiroda T, Takahashi Y, Onuma T, Yamamoto Y, *et ál.* Association of HLA-A\* 31: 01 screening with the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in a Japanese population. *JAMA Neurol.* 2018;75:842-849.
54. Oussalah A, Yip V, Mayorga C, Blanca M, *et ál.* Genetic variants associated with T cell-mediated cutaneous adverse drug reactions: A PRISMA-compliant systematic review- An EAACI position paper. *Allergy.* 2020;75:1069-1098.
55. Chang CJ, Chen CB, Hung SI, Ji C, *et ál.* Pharmacogenetic testing for prevention of severe cutaneous adverse drug reactions. *Front Pharmacol.* 2020;11:969-980.
56. Konvinse KC, Trubiano JA, Pavlos R, James I, *et ál.* HLA-A\*32:01 is strongly associated with vancomycin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144:183-192.

## CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN

- 1) *En la fisiopatología del síndrome de DRESS intervienen:*
  - A- Factores genéticos.
  - B- Respuesta inmune.
  - C- Reactivaciones virales.
  - D- Todas las opciones son correctas.
- 2) *La demora evocadora del DRESS es de:*
  - A- 24 horas.
  - B- 7 días.
  - C- 15 días a 3 meses.
  - D- Menos de 14 días.
- 3) *La manifestación dermatológica más frecuente en el DRESS es:*
  - A- Eritrodermia.
  - B- Exantema maculopapular eritematoso morbiliforme.
  - C- Ampollas.
  - D- Edema facial.
- 4) *¿Cuál es la manifestación sistémica más frecuente del DRESS?*
  - A- Compromiso hepático con patrón colestásico.
  - B- Insuficiencia renal aguda.
  - C- Miocarditis.
  - D- Encefalitis.
- 5) *Los hallazgos histopatológicos en el DRESS son:*
  - A- Dermatitis de interfaz con afección del anexo folicular.
  - B- Patrón eccematoso.
  - C- Patrón de tipo eritema multiforme.
  - D- Todas las opciones son correctas.
- 6) *¿Qué virus forma parte de los criterios diagnósticos del grupo J-SCAR?*
  - A- VH-6.
  - B- CMV.
  - C- VEB.
  - D- VH-7.
- 7) *¿Con qué puntaje según la clasificación del grupo RegiSCAR se considera caso confirmado de DRESS?*
  - A- < 2.
  - B- Entre 4 y 5.
  - C- Entre 2 y 3.
  - D- > 6.
- 8) *¿Cuál es el tratamiento de elección en el DRESS?*
  - A- Suspender el fármaco sospechoso.
  - B- Iniciar tratamiento con corticosteroides sistémicos.
  - C- Suspender el fármaco sospechoso e iniciar la administración de corticosteroides sistémicos según la gravedad.
  - D- Ciclosporina.
- 9) *En el DRESS moderado la dosis de corticosteroides es de:*
  - A- Meprednisona 0,5 mg/kg/día o equivalentes.
  - B- Metilprednisolona en pulsos de 500 mg-1 g día/3 días.
  - C- Meprednisona 1-2 mg/kg/día.
  - D- Corticosteroides tópicos asociados a antihistamínicos.
- 10) *¿Cómo se puede identificar el fármaco responsable?*
  - A- Prueba del parche.
  - B- Historia clínica completa.
  - C- Prueba de transformación de linfocitos.
  - D- Todas las opciones son correctas.

### Respuestas correctas Vol. XXVII, N.º 4, 2021

1. B / 2. C / 3. D / 4. C / 5. A / 6. B / 7. A / 8. D / 9. C / 10. A

## DERMATÓLOGOS JÓVENES

### ★ Mitos y verdades. SOBRE EL ACNÉ

Pía Florencia Sánchez Martini y Valentina Formaggia

Médicas Residentes de Dermatología, Hospital Luis C. Lagomaggiore, Mendoza, Argentina



#### ENUNCIADOS

1. El consumo diario de suplementos proteicos puede inducir brotes de acné.
2. Es necesario indicar una dieta especial dentro del tratamiento complementario del acné.
3. Los vuelos de larga distancia pueden generar acné.

#### RESOLUCIÓN

1. **VERDAD.** Los suplementos dietarios a base de proteínas del suero (*whey proteins*) son ampliamente consumidos por los jóvenes deportistas con el objetivo de aumentar la masa muscular. Existe evidencia fisiopatológica de que favorecen la aparición del acné mediante la elevación de los niveles plasmáticos de insulina posprandial y del factor del crecimiento similar a la insulina (IGF-1) basal. Esto lleva a la reducción del factor de transcripción FoxO1, regulador clave de los genes diana implicados en la patología. Su deficiencia se ha vinculado a los principales desencadenantes del acné, como activación de los receptores de andrógenos, comedogénesis, aumento de la lipogénesis sebácea e inflamación folicular.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Cengiz FP, Cevirgen Cemil B, Emiroglu N, Gulsel Bahali A, et al. Acne located on the trunk, whey protein supplementation: Is there any association? *Health Promot Perspect.* 2017;7:106-108.

2. Simonart T. Acne and whey protein supplementation among bodybuilders. *Dermatology.* 2012;225:256-258.

2. **VERDAD.** Los principales alimentos que pueden influir de forma negativa sobre el acné son los lácteos y los que tienen alto índice glucémico. Entre los primeros, la leche descremada es la más comedogénica, ya que se asocia a mayores niveles plasmáticos de IGF-1, y menor contenido de estrógenos, y se encuentra enriquecida con esteroides anabólicos y otros factores de crecimiento. Esto es producto del procesamiento que sufre la leche descremada, no así la leche entera, que aumenta la biodisponibilidad de estas moléculas. Por otro lado, los productos hiperglucémicos estimulan el IGF-1 y se relacionan de forma inversa con la adiponectina, una hormona que tiene efectos antiinflamatorios. El consumo de alcohol también se ha vinculado al empeoramiento del acné. El alcohol es secretado por las glándulas sudoríparas, donde actúa como nutriente para *Cutibacterium acnes* y suprime el sistema inmunitario, lo que favorece las alteraciones en la microbiota habitual. Si bien muchas publicaciones sugieren que hay una relación estrecha entre la dieta y el acné, se necesitan estudios de nivel A para confirmar dicha asociación. Por lo tanto, se recomienda evitar los alimentos que el paciente identifique como causas de exacerbación, y disminuir la ingesta de lácteos y de productos hiperglucémicos.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Arias MI, Adame GJ, Moreno J, Kaminsky A. Relación entre dieta y acné en pacientes de Iberoamérica. *Dermatol Rev Mex.* 2021;65:22-32.

2. Claudel JP, Auffret N, Leccia MT, Poli F, et al. Acne and nutrition: hypotheses, myths and facts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:1631-1637.

3. **VERDAD.** Existe un subtipo denominado "acné ocasional". Es desencadenado por el estrés físico o mental secundario a diversos estímulos, como los vuelos de larga distancia o el trabajo por turnos, por lo que también se denomina acné de avión y acné nocturno. El estrés, junto con la privación del sueño, provocan alteraciones en el ritmo circadiano del cortisol. Esto, sumado a factores mecánicos como el contacto de la piel con almohadas, mantas o asientos de los aviones, y el aire seco con poca humedad favorecen la aparición de la patología. Es una forma leve y transitoria, aún en las personas con una piel sin tendencia al acné. Como es un proceso autolimitado, no es necesario ningún tratamiento, pero pueden indicarse retinoides o antibióticos tópicos.

#### BIBLIOGRAFÍA

Melibary YT, Alkeraye S, Alnutaifi KA, Melibary NT, et al. Occasional acne; an acne variant. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:219-222.