



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**SÍNDROME DE DRESS POR TRATAMIENTO
ANTITUBERCULOSO
HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA 2014-2016**

PRESENTADA POR
DEYSI WENDY LEÓN YENGLÉ

ASESOR
MGTR. DORIS MEDINA ESCOBAR

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
NEUMOLOGÍA

LIMA – PERÚ
2017



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

SECCIÓN DE POSGRADO

**SÍNDROME DE DRESS POR TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO
HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA 2014-2016**

PROYECTO

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA

PRESENTADO POR

DEYSI WENDY LEÓN YENGLÉ

ASESORA

MGTR. DORIS MEDINA ESCOBAR

LIMA, PERÚ

2017

ÍNDICE

	Pág.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	4
1.5 Viabilidad y factibilidad	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	8
2.3 Definición de términos básicos	19
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	21
3.1 Formulación de la hipótesis	21
3.2 Variables y su operacionalización	21
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	23
4.1 Tipos y diseño	23
4.2 Diseño muestral	23
4.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	24
4.4 Procesamiento y análisis de datos	24
4.5 Aspectos éticos	24
CRONOGRAMA	25
PRESUPUESTO	26
FUENTES DE INFORMACIÓN	27
ANEXOS	29
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

La tuberculosis (TBC) continúa siendo una de las causas de mortalidad en el mundo. En el 2015 10.4 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,8 millones murieron por esta enfermedad. Más del 95% de las muertes por tuberculosis se producen en países de ingresos bajos y medianos.¹

La TBC es una enfermedad que en la actualidad se puede tratar y curar totalmente con la combinación de tres o cuatro fármacos. Los esquemas terapéuticos son exitosos. Sin embargo, se asocian con varios efectos adversos que pueden resultar en abandono y fracaso terapéutico. Por tal motivo es que el tratamiento debe ser supervisado para asegurar el cumplimiento del mismo y/o suspender de ser necesario.

El hospital maría auxiliadora cuenta con la unidad especializada en tuberculosis (UNET) que permite el manejo multidisciplinario de los pacientes con patologías respiratorias y el programa de control de tuberculosis (PCT) permitiendo el manejo institucionalizado de la misma y sus complicaciones. El tratamiento de la tuberculosis puede presentar reacciones adversas severas el cual tiene que ser monitorizado y de manejo nosocomial entre ellas destaca el síndrome de DRESS.

El síndrome de Dress (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), es una reacción de hipersensibilidad multiorgánica severa potencialmente letal

causada primordialmente por un número limitado de fármacos desencadenantes en pacientes con predisposición genética que se caracteriza por erupción cutánea, anomalías hematológicas, linfadenopatías y daño de órganos internos. La mortalidad es de alrededor del 10%. Presenta una larga latencia (entre 3 y 8 semanas) entre la exposición al fármaco y el inicio de la enfermedad. Anticonvulsivantes aromáticos son la causa más común de Dress, pero una variedad de otras drogas han sido también asociadas con Dress. La identificación y discontinuación pronta del fármaco asociado es uno de los pilares del tratamiento. La incidencia de Dress es desconocido, con un riesgo estimado de la población en general entre 1 en 1000 y 1 en 10.000 exposiciones a fármacos. ²

Los fármacos antituberculosos también producen síndrome de Dress y muchos de los pacientes requieren hospitalización para ser vigilados de manera permanente por la alta mortalidad que conlleva. En la práctica clínica, su diagnóstico se pasa por alto con frecuencia y se pierde fácilmente debido a sus manifestaciones variables y complicadas. Por lo que un adecuado criterio clínico por parte del médico, y asociación de signos y síntomas es importante para asegurar su diagnóstico correcto y proporcionar un tratamiento inmediato.

En la actualidad, el síndrome de Dress por antituberculosos sigue siendo poco conocido, por lo que es necesario describir la prevalencia, características clínicas y epidemiológicas en nuestra población y así permitiría proponer protocolos de manejo. De no realizarse una investigación de esta naturaleza, continuaría el

desconocimiento de la enfermedad en la atención primaria, la severidad del problema y se impediría establecer protocolos estandarizados de manejo.

1.2 Formulación del problema

1.2.1 Problema general

¿Cuál es la prevalencia del síndrome de Dress por tratamiento antituberculoso en la Unidad Especializada en Tuberculosis del Hospital María Auxiliadora hospitalizados durante los años 2014-2016?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Describir la prevalencia del síndrome de Dress por tratamiento antituberculoso en la Unidad Especializada en Tuberculosis del Hospital María Auxiliadora hospitalizados durante los años 2014–2016.

1.3.2 Objetivo específicos

Determinar la prevalencia de pacientes con síndrome de Dress por tratamiento antituberculoso sin afectación severa de órganos, con afectación severa de órganos.

Establecer las características clínicas de los pacientes que cursan con síndrome de Dress por tratamiento antituberculoso.

Determinar la prevalencia de mortalidad de pacientes con síndrome de Dress por tratamiento antituberculoso.

1.4 Justificación

El estudio espera determinar la prevalencia del síndrome de Dress por antituberculosos, de pacientes hospitalizados en la UNET del hospital María Auxiliadora.

No existe gran cantidad de bibliografía y en nuestro medio sigue siendo una entidad poco conocida. Existe reporte de casos aislados de síndrome de Dress por antituberculosos, por lo que este estudio es innovador.

En la UNET del hospital María auxiliadora se atienden pacientes con diagnóstico de tuberculosis provenientes de la DISA II- Lima Sur, esto constituye una muestra representativa de la población que podría beneficiarse con los resultados.

La importancia del diagnóstico temprano permite iniciar de forma oportuna medidas terapéuticas que disminuyan las complicaciones y/o secuelas propias del síndrome de Dress. Además trae como beneficio disminuir costos y estadías prolongadas de los pacientes afectados.

Se beneficiarán los pacientes, familiares, personal de salud de atención primaria, médicos internistas y neumólogos del Hospital María Auxiliadora ya que se propondrá esquemas de diagnóstico, seguimiento y tratamiento oportuno a los pacientes que desarrollen síndrome Dress por esquemas anti Tuberculosis. El estudio aportará datos para otros trabajos de investigación posteriores.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El estudio es viable, ya que en el hospital María Auxiliadora, el director, la oficina de capacitación, y otras autoridades tienen una actitud favorable hacia la investigación, por lo que puede contarse con la autorización de los permisos a solicitar, tales como el acceso a las historias clínicas de los años 2014 a 2016 de pacientes hospitalizados en la UNET con el diagnóstico de síndrome de Dress.

Es viable, puesto que se cuenta con los recursos materiales, financieros y humanos necesarios para llevar a cabo el estudio. Se dispone del tiempo suficiente para realizar la investigación. No existen problemas éticos para investigar el problema.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En el 2012, se publicó un estudio observacional retrospectivo de 11 pacientes con síndrome de Dress relacionado con los fármacos para el tratamiento de la tuberculosis y la TB multirresistente (MDRTB). Se llevó a cabo en el Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. FJ Muñiz, Buenos Aires, entre 2009 y 2011. La investigación determinó que la rifampicina fue el fármaco más frecuentemente implicado y se concluyó que la remisión después de la retirada de los fármacos sospechosos no fue tan rápida ni tan completa como se menciona en la literatura.³

En el 2017 Yung-Tsu Cho, se publicó una investigación que buscaba realizar una revisión general de síndrome de DRESS, que incluía presentaciones clínicas, histopatológicas, patogénesis y tratamiento, la investigación determinó un conjunto de factores que podrían causar DRESS dentro de los cuales incluye a los fármacos antituberculosos, concluyendo que se necesita más estudios para determinar la causalidad y mejorar el manejo de dicho síndrome.⁴

En el 2013, Dharmesh H. Kaswala realizo un reporte de caso en estados unidos, de un paciente con tuberculosis pulmonar que recibió tratamiento antituberculoso con drogas de primera línea (H, R, Z, E), que luego de 7-10 días presento lesiones dérmicas, agregándose daño de órganos y eosinofilia, se suspendió tratamiento antituberculoso, obteniendo buenos resultados luego de 3 semanas con corticoterapia endovenosa, concluyendo que el síndrome de Dress siendo potencialmente mortal, se debe suspender tratamiento y evitar re exposición a tratamiento de tuberculosis hasta remitir el cuadro.⁵

Se publicó un estudio retrospectivo en abril 2017 en la Chinese Medical Journal, Análisis retrospectivo de 104 casos de DRESS en una década en el Benjing Friendship Hospital, donde se encontró una prevalencia de 38 varones y 66 mujeres con un periodo de latencia medio de 13 días, y los medicamentos que presentaron esta reacción con mayor frecuencia fueron, antibióticos en 35.6%, seguido de antiepilépticos y medicamentos tradicionales chinos. El daño que se observó con mayor frecuencia fue el hepático en 90% de los casos.⁶

En 2015, Jin-Yong Lee *et al.* publicaron un caso de un paciente de 71 años con meningitis tuberculosa que luego de cuatro semanas de tratamiento antituberculoso (isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol) presentó erupciones cutáneas con eosinofilia, daño hepático y renal y los resolvió luego de suspender drogas antituberculosas y administrar corticoides. Luego de

realizar retos con isoniacida se identificó a este fármaco como droga causante del Dress, pues se volvió a presentar.⁷

En 2013, Nehal Draz *et al.* reportaron un caso de un paciente de 41 años con linfadenitis tuberculosa cervical que tuvo tratamiento con drogas de primera línea (isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol, que luego de 21 días de iniciado presentó síntomas sistémicos, lesiones dérmicas, eosinofilia y monocitos atípicos. El ADN del herpes virus 7 fue detectado en sangre por Proteína C reactiva (PCR) sugiriendo infección con o sin reactivación del virus contribuyendo como factor para una reacción severa a la droga.⁸

2.2 Bases teóricas

La reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), es también llamado síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas (DiHS) por los expertos japoneses, es una de las reacciones adversas cutáneas severas inducidas por drogas. Es una enfermedad potencialmente mortal con presentación cutánea y la participación de órganos internos, y su tasa de mortalidad es de alrededor del 10%.^{3,8}

Los fármacos que con mayor frecuencia se vinculan a farmacodermias son los antibióticos (41 %), principalmente derivados penicilínicos y sulfonamidas, los antiinflamatorios no esteroides (11%) y los anticonvulsivantes (10 %).^{10,3}

La presentación clínica del síndrome de Dress se caracteriza por fiebre, lesiones cutáneas generalizadas, afectación de los órganos internos, largo período de latencia después de la ingesta del fármaco incitante, curso clínico prolongado y prolongado y posible reactivación secuencial de varios HHV.^{9,10,3,11}

Las lesiones cutáneas son prevalentes, pero no universales en el síndrome de Dress. Están presentes en el 73-100% de los casos.⁴ Las lesiones dérmicas no suelen ser específicas pero hay algunos patrones comunes de presentación. Consiste en un exantema maculopapuloso que se inicia en la parte superior del cuerpo para luego extenderse.¹⁰ El rash dérmico incluye más del 50% de superficie corporal y puede desarrollar eritema. Las lesiones son usualmente pápulas infiltrativas y placas con un cambio purpúrico.³

Estas lesiones dérmicas son frecuentemente polimórficas, pueden ser reportadas como macupapulares, urticarias, exfoliativas, liquenoide, pustular, bulloso o eczema. La descamación se puede presentar en la fase de resolución. La erupción cutánea infiltrante y purpúrica podría corresponder a infiltraciones de células inflamatorias en lesiones cutáneas y evidencia de daño en la pared vascular en hallazgos histopatológicos del síndrome de Dress. La presencia de edema facial es una presentación característica en este síndrome, se presenta en el 76% de los pacientes y podría ser un predictor de una reacción más grave que la droga inducida maculopapular

exantema (MPE). El mecanismo por el cual se produce el edema facial es aún desconocido, pero puede estar relacionado con la participación de la vía del factor de crecimiento vascular endotelial.^{3,11}

Tanto las anomalías hematológicas como las alteraciones de los órganos sólidos pueden observarse en pacientes con síndrome de DRESS. En términos de cambios hematológicos, la eosinofilia es la más común, que está presente en el 66-95% de los pacientes. Además de la eosinofilia en la sangre, las infiltraciones de tejidos de eosinófilos también son evidentes y podrían estar relacionados con el daño causado a estos órganos.^{8,3}

La linfocitosis atípica en la sangre se puede identificar en el 27-67% de los pacientes.³ En adición, linfadenopatía se puede encontrar en el 54% de los pacientes mediante exámenes físicos o estudios de imagen.³

Múltiples órganos internos pueden ser dañados durante el transcurso del síndrome de Dress. El hígado es el órgano más comúnmente afectado y se ha encontrado en el 75-94% de los pacientes.^{3,8,10} Puede ocurrir incluso antes de la aparición de lesiones cutáneas y puede estar asociado con la presencia de linfocitos atípicos en la sangre. En comparación con los observados en otros SCAR, la lesión hepática visto en síndrome de Dress tiende a ser más grave y durar más tiempo. De acuerdo con los criterios de reunión de consenso, los diferentes tipos de lesiones hepáticas pueden dividirse en tres patrones

basado en los valores de alanina aminotransferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (ALP) en la fase inicial presentación, los tres tipos de patrones se conocen como el tipo colestásico, tipo hepatocelular, y tipo mixto.³

La determinación del tipo de lesión hepática se basa en el valor de la relación R, que es la relación de los resultados de la ALT sérica con los resultados de la ALP con respecto a sus límites superiores del rango normal (LSN) [$R = (\text{suero ALT} / \text{LSN de ALT}) / (\text{suero ALP} / \text{LSN de ALP})$]. La lesión hepática se define como tipo colestásico cuando la proporción R es inferior a 2, tipo hepatocelular cuando la proporción R es mayor que 5 y tipo mixto cuando la proporción R es mayor que 2 pero menor que 5. ³

Entre los pacientes con Dress el tipo colestásico es el más prevalente y puede encontrarse en el 44% de los pacientes, seguido por tipo mixto (33%) y luego hepatocelular (23%).³ Además, la lesión hepática de tipo colestásico está relacionada directamente con la edad. Al mismo tiempo, debe señalarse que los patrones y la gravedad de la lesión hepática no están relacionados con los fármacos culpables ni con los tratamientos para el síndrome de DRESS.

La afectación renal ocurre alrededor del 12-40% de los pacientes. Los factores de riesgo para el desarrollo de la lesión renal inducida por fármacos incluyen la edad avanzada y las enfermedades renales o cardiovasculares subyacentes. Suele ser leve y se recuperará en el tiempo sin secuelas

relevantes. Sin embargo, en algunos casos, se puede desarrollar nefritis intersticial severa, necrosis tubular aguda o vasculitis y puede conducir a insuficiencia renal o incluso mortalidad.⁴

El daño pulmonar es el tercer tipo de afección de órgano más frecuente en el síndrome de Dress, ocurre en aproximadamente un tercio de los pacientes. Puede presentarse con función pulmonar alterada, neumonitis intersticial, pleuritis y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). La mayoría de los casos con afectación pulmonar se recuperan suavemente, con la excepción de algunos casos que presentan SDRA en los que se requiere ventilación mecánica. La afectación cardíaca se ha informado en el 4-27% de los pacientes con síndrome de Dress y podría ser mortal cuando se presenta.

Usualmente presentan disfunción ventricular izquierda y cambios en el electrocardiograma. Algunos medicamentos se informan más frecuentemente de estar vinculados a la afectación cardíaca, incluyendo minociclina, ampicilina y sulfonamidas.³ Dichos pacientes pueden presentar dolor torácico, disnea, taquicardia e hipotensión.

La afectación cardíaca incluye dos formas de reacciones: la miocarditis de hipersensibilidad y miocarditis eosinofílica necrotizante aguda. La miocarditis de hipersensibilidad suele ser leve y autolimitada después de la retirada de los fármacos causantes, produciendo así una tasa insuficiente de afectación

cardíaca. La miocarditis eosinofílica necrotizante aguda es la forma más grave de hipersensibilidad y resulta en un rápido deterioro con una alta tasa de mortalidad de más del 50%.³ La identificación inmediata y el tratamiento oportuno es necesario para evitar mayor daño y/o mortalidad.

Las manifestaciones neurológicas del síndrome de Dress incluyen dolor de cabeza, convulsiones, coma y deterioro de la función motora. Estos pueden resultar de la meningitis o encefalitis. La participación de otros órganos se encuentra ocasionalmente, incluyendo el páncreas, el tracto gastrointestinal, y el bazo.^{10,3,8}

La característica del curso clínico del síndrome de Dress es un inicio tardío y una evolución prolongada de la enfermedad. Típicamente desarrollan síntomas y signos de reacción al fármaco por lo menos tres a ocho semanas después de la exposición a la droga.^{11,3} El período de latencia es más largo que el del síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), pustulosis exantemática generalizada aguda, erupciones fijas de fármacos, que todos pertenecen a la hipersensibilidad de tipo retrasado.^{10,3}

Al principio los pacientes presentan síntomas prodrómicos antes o durante el rash cutáneo. Estos síntomas incluyen fiebre, prurito, disfagia, dolor, nódulos linfáticos agrandados. El daño a órganos y las alteraciones hematológicas también pueden ser detectados al mismo tiempo por lo que es difícil saber el

tiempo exacto en que se producen el daño a órgano o las alteraciones hematológicas excepto en los casos que han sido hospitalizados.⁸

La duración de la enfermedad del síndrome de Dress suele ser superior a 15 días, pueden producirse varios brotes después de la recuperación de la presentación. Existen factores de riesgo asociados a una evolución prolongada del curso clínico de este síndrome, puede influir un nivel más alto de linfocitosis basal, un mayor valor de la enzima hepática niveles, origen étnico y el tipo de fármaco asociado. En estudios anteriores, los cursos clínicos prolongados del síndrome de Dress se han vinculado a la reactivación de varios herpesvirus. Estas reactivaciones pueden seguir un orden similar a los que se producen en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped. Primero, sería el virus de Epstein-Barr (EBV) y / o HHV-6, seguido de HHV-7 y posterior citomegalovirus (CMV). Recientes informes mostraron que las reactivaciones de estos herpesvirus también podrían desarrollarse en pacientes con otros SCAR, incluyendo SJS / TEN y MPE. Sin embargo, cabe señalar que la reactivación de HHV-6 se encontró casi exclusivamente en pacientes con Dress, o DiHS, con una frecuencia de 43-100% en estos pacientes. Esto podría sugerirnos que el rol de HHV-6 es significativo y único en el síndrome de Dress.⁴

El diagnóstico del síndrome de Dress requiere una mente vigilante, observaciones clínicas cuidadosas y un examen de laboratorio completo. Los

diagnósticos diferenciales múltiples pueden simular el síndrome de DRESS con una presentación muy similar. Estos incluyen la mononucleosis infecciosa, el síndrome antiretroviral, el lupus eritematoso sistémico, entre otros.

Los criterios diagnósticos más utilizados se incluyen en el sistema de puntuación propuesto por el grupo RegiSCAR. Este sistema de puntuación comprende las principales características del síndrome de Dress, dando a cada elemento una puntuación de menos un punto, cero puntos, un punto o dos puntos. El diagnóstico del síndrome Dress se hace entonces sobre la base de la puntuación total: <2 puntos: no hay caso; 2-3 puntos: caso posible; 4-5 puntos: caso probable; > 5 puntos: caso definitivo.³

Con respecto a las secuelas y pronóstico; el síndrome de Dress es una enfermedad potencialmente mortal con una tasa de mortalidad de alrededor del 10%.¹¹ Los pacientes también pueden sufrir comorbilidades debido al daño relacionado con el síndrome de Dress o debido a trastornos relacionados con el tratamiento.⁸

El daño a los órganos puede ser muy grave, lo que lleva a un deterioro funcional permanente y en muchos casos necesidad de realizarse trasplantes.⁸ Los pacientes con enfermedad renal crónica previa son propensos a tener un deterioro marcado y permanente de la función renal y pueden requerir hemodiálisis. Las infecciones están entre las complicaciones

principales debido al tratamiento para el síndrome de Dress, incluyendo herpes labial, herpes zoster, neumonía y abscesos de tejidos blandos. La gravedad de tales infecciones puede conducir a shock séptico o la muerte. Estas infecciones tienen más probabilidades de desarrollarse en pacientes que reciben corticosteroides sistémicos que en aquellos que reciben tratamiento de soporte. Se ha reportado casos de diabetes mellitus fulminante tipo 1, que ocurre en uno o dos meses después de la resolución del síndrome de Dress.³

Aunque se ha informado que el mecanismo para el desarrollo de DM fulminante de tipo 1 en pacientes que se han recuperado de Dress está asociado con la reactivación de HHV-6, el mecanismo exacto todavía es ampliamente desconocido.³

Además, las enfermedades tiroideas son las secuelas a largo plazo más frecuentes en los pacientes con síndrome Dress, con una tasa de 4,8%. Las enfermedades tiroideas incluyen la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto y la tiroiditis indolora.³ Se ha propuesto un posible vínculo de la reactivación del HHV-6 con el desarrollo de estas enfermedades tiroideas debido a una mayor tasa de hallazgo del HHV-6 en la tiroides de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto que en el tiroides de los controles. De hecho, HHV-6 se ha demostrado que desempeña un papel en el desarrollo de la tiroiditis de Hashimoto, incluso en pacientes sin síndrome de Dress.³

Además de las enfermedades tiroideas, se han reportado varias enfermedades autoinmunes en pacientes que se han recuperado de Dress, incluyendo lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune, artritis reactiva, alopecia areata y vitiligo. Estas secuelas autoinmunes se desarrollan después de la resolución del síndrome en una amplia gama de tiempo, de unos pocos meses a varios años. El mecanismo exacto para el desarrollo de estas enfermedades autoinmunes es aún desconocido, pero se ha planteado que se desarrollan debido a la disfunción de las células T reguladoras en la fase de resolución del síndrome de Dress.³

La patogenia del síndrome de Dress no se conoce con exactitud, aunque se cree intervienen diferentes factores metabólicos, inmunológicos, inflamatorios.¹⁰ Los factores genéticos desempeñan un papel importante en el mecanismo del síndrome de Dress. Uno de estos factores es el polimorfismo en los genes que codifican las enzimas metabolizantes de fármacos, tales como la enzima citocromo P (CYP) 450 y la N-acetiltransferasa. Las actividades reducidas de estas enzimas metabolizadoras causan la acumulación de fármacos o sus metabolitos activos, que pueden interactuar con proteínas o péptidos celulares, evocando a su vez respuestas inmunes.^{4, 10}

Otro aspecto de la patogénesis del síndrome de Dress es la respuesta inmune per se con respecto a la influencia de polimorfismos en genes que codifican

moléculas antígenos leucocitarios humanos (HLA). Varios estudios han revelado asociaciones entre los polimorfismos en los alelos HLA y el desarrollo del síndrome Dress. Los alelos HLA determinan la estructura del complejo principal de histocompatibilidad y están implicados en presentaciones de antígenos y en la formación de sinapsis inmunológicas. Por lo tanto, los polimorfismos de los alelos HLA influyen en qué tipos de antígenos se presentan e influyen en las subsiguientes respuestas de linfocitos T.^{4,2,11}

El retiro inmediato de los fármacos incitantes es la acción más importante a tomar en el manejo de pacientes con síndrome de Dress.^{3,8,9,10.}

El uso de glucocorticoides sistémicos es el principal motivo de discusión en el tratamiento de este síndrome, sin embargo su uso muchas veces tienen beneficios no probados para las formas sistémicas. Por lo que se propone dosis de prednisolona o un equivalente de 0,5-1,0 mg / kg / día con una disminución progresiva en dos o tres meses. La disminución debe ser progresiva para reducir la probabilidad de brotes de enfermedades y el desarrollo de secuelas autoinmune a largo plazo. Sin embargo, los corticoesteroides sistémicos pueden estar asociados con una tasa más alta de infecciones oportunistas y con la posibilidad de muchas complicaciones.⁴ Por tal motivo es necesario la evaluación individual de cada caso según la gravedad del caso y comorbilidades subyacentes.

Inmunoglobulina intravenosa (IVIG) es otra opción de tratamiento que ha dado resultados controversiales por lo que su uso no es recomendado. Se han notificado varios agentes inmunosupresores distintos de los corticoesteroides, incluyendo ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil y rituximab aunque la evidencia es limitada.^{2,4}

Algunos médicos han propuesto un tratamiento antiviral como el ganciclovir, además de corticoesteroides sistémicos o IVIG, que se utilizarán en pacientes con enfermedad grave con confirmación de la reactivación viral. Esta recomendación no está validada por estudios controlados bien diseñados y debe ser cuidadosamente considerada por el juicio entre beneficios y daños.²

El síndrome de Dress es una enfermedad compleja que comprende interacciones complicadas entre fármacos, virus y respuestas inmunitarias. Como resultado de esfuerzos de investigación anteriores, la comprensión de este síndrome ha aumentado gradualmente.⁴ En la actualidad continúa siendo un tema controversial y se necesita más investigaciones para poder conocer el mecanismo y desarrollo de la enfermedad y así prevenir y proponer nuevos tratamientos.

2.3 Definición de términos básicos

Síndrome de DRESS: Es una reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos. Incluye erupción cutánea, anomalías hematológicas (eosinofilos, linfocitos atípicos), linfadenopatias y afectación de órganos internos.

Sin afectación severa de órganos: Pacientes con DRESS sin evidencia clínica, laboratorial o de imagen de afectación renal o pulmonar y con elevación leve de transaminasas <3 veces el límite superior de la normalidad.⁹

Con afectación severa de órganos

Daño hepático: ALT >2LSN, FA >1.5LSN R = (serum ALT/ULNs of ALT)/ (serum ALP/ ULNs of ALP)

<2 (% PATRON COLESTASICO) 2-5 (patrón mixto) >5 (patrón hepatocelular)

Daño renal: Creatinina elevada, proteinuria de bajo grado, sedimento urinario anormal con eosinofilos ocasionales.

Algunos casos: nefritis intersticial severa, necrosis tubular aguda, vasculitis, falla renal o muerte.

Daño pulmonar: Neumonitis intersticial, pleuritis, insuficiencia respiratoria aguda

Corazón: miocarditis eosinofílica, pericarditis: minociclina, sulfonamida, ampicilina

Tracto gastrointestinal: diarrea, erosiones mucosas, sangrado

Páncreas: pancreatitis

Tiroides: tiroides autoinmune

Cerebro: encefalitis, meningitis

Musculo: miositis

Nervios periféricos: polineuritis

Ojo: uveítis

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Por ser un trabajo descriptivo, no es necesaria la formulación de hipótesis.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo de naturaleza	Indicadores	Escala de medición	Categorías	Valores de las categorías	Medio de verificación
Prevalencia de síndrome de Dress	Número de casos de síndrome de Dress, con las características clínicas, laboratoriales y daño a órgano de la población total.	cuantitativa	Clínicas Laboratoriales Daño a órgano	Nominal	Fiebre Adenopatías Erupción cutánea Rash sugestivo de DRESS	38.5 c° > 1cm >50% de la superficie corporal >=2 síntomas: Lesiones purpúricas, edema facial, infiltración, descamación psoriasisiforme	Historias clínicas Protocolo RegiSCAR
					Laboratorial	Eosinofilia >=700 y/o linfocitosis atípica	
					Daño a órgano	Pruebas anormales de función hepática: ALT y/o FA >1,5 LSN Renal: aumento de creatinina, proteinuria, sedimento urinario anormal. Corazón: miositis pulmonar: neumonitis intersticial y/o derrame pleural gastrointestinales: diarrea, erosiones, sangrado páncreas: pancreatitis tiroides: tiroiditis autoinmune cerebro: encefalitis, meningitis músculo: miositis nervios periféricos: polineuritis ojo: uveítis	
					Biopsia cutánea	Dermatitis interfacial Espongiosis Daño vascular Infiltración perivascular superficial	
Tratamiento antituberculoso	Medicamentos para tratar la tuberculosis	Cualitativa	Prueba de sensibilidad	Nominal	Esquemas antituberculosos sensible, multidrogosistente y	Esquema: Sensible Esquema estandarizado Empírico	Historias clínicas

					extremadamente	individualizado	
					esquema para tuberculosis resistente		
Sin afectación de órganos	Pacientes con Dress sin evidencia clínica, laboratorial o de imagen de daño de órgano	Cualitativa	Clínica Laboratorio imagen	Nominal	No afectación de órganos	Riñón: creatinina normal Hígado: Elevación de transaminasas hepáticas < 3 veces LSN Pulmón: sin afectación	Historias clínicas Protocolo RegiSCAR
Con afectación de órganos	Pacientes con Dress con evidencia clínica, laboratorial o de imagen de daño de órgano	Cualitativa	Clínica Laboratorio imágenes	Nominal	Afectación de órganos	función hepática: ALT y/o FA >1,5 LSN Renal: aumento de creatinina, proteinuria, sedimento urinario anormal. Corazón: miositis pulmón: neumonitis intersticial y/o derrame pleural gastrointestinales: diarrea, erosiones, sangrado páncreas: pancreatitis tiroides: tiroiditis autoinmune cerebro: encefalitis, meningitis músculo: miositis nervios periféricos: polineuritis ojo: uveítis	Historias clínicas Protocolo RegiSCAR
Prevalencia de mortalidad	Número de fallecidos entre la población total	Cuantitativa	defunciones	Nominal	fallecidos	Sí no	Historias clínicas

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Cuantitativo, descriptivo, correlacional, transversal, retrospectivo, observacional.

4.2 Diseño muestral

4.2.1 Población: Pacientes con historias clínicas de pacientes con diagnóstico de síndrome de Dress, basado en el RegiSCAR hospitalizados durante el 1 de enero 2014 al 31 de diciembre 2016 en la UNET del hospital María Auxiliadora.

4.2.2 Muestra

Criterios de inclusión

Pacientes:

Mayores de 15 años o más con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar

Que reciban tratamiento específico, con diagnóstico de síndrome de Dress, basado en el RegiSCAR.

Pacientes hospitalizados durante el 1 enero del 2014 al 31 de diciembre del 2016 en la UNET del Hospital María Auxiliadora.

4.2.3 Criterios de exclusión

Pacientes:

Con Dress no debido a tratamiento antituberculoso.

Con reacción alérgica a fármacos (RAFA) que no cumplen con los criterios para el diagnóstico de síndrome de Dress.

Con Dress no incluidos durante del periodo de estudio.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Ingresaron al estudio los pacientes con síndrome de Dress en la Unidad de Tuberculosis del Hospital María Auxiliadora durante el periodo 2014-2016, se solicitó la autorización al director del hospital para revisar las historias clínicas de los pacientes y llenar las hojas de recolección de datos con el fin de elaborar la base de registros para realizar el análisis respectivo.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

El procesamiento de la información y el análisis estadístico se aplicará el Software SPSS versión 21.0.

4.5 Aspectos éticos

El presente trabajo no afecta los aspectos éticos y los derechos de los pacientes debido a que el estudio se basa en datos recolectados de las historias clínicas que no afectan ni repercuten la ética de cada persona. Se mantendrá el anonimato de los pacientes. El comité de ética del Hospital María Auxiliadora revisará el trabajo para su aprobación y aplicación.

CRONOGRAMA

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	2017											
	En	Feb	Mar	Ab	Myo	Jun	Jul	Agos	Set	Oct	Nov	Dic.
Presentación proyecto de investigación	X											
Investigación bibliográfica		X										
Solicitud de historias clínicas			X									
Recolección de información de historias				X								
Procedimiento					X	X	X	X	X			
Registro de información en ficha					X	X	X	X	X			
Análisis										X		
Revisión de resultados											X	
Informe final											X	
Presentación del trabajo de investigación												X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	S/250
Soporte especializado	S/330
Empastado de la tesis	S/250
Transcripción	S/180
Impresiones	S/300
Logística	S/300
Refrigerio y movilidad	S/400
Total	S/2010

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Organizacion Mundial De Salud, tuberculosis, 2017
2. Palmero, D.; Castagnino, J.; Musella, R.M.; Mosca, C.; Gonzalez Montaner, P.; de Casado, G.C. Difficult clinical management of anti-tuberculosis DRESS syndrome. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2013, 17, 76–78.
3. Yung-Tsu Cho, Che-Wen Yang and Chia-Yu Chu; Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System. 2017
4. Kaswala DH. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome Due to Anti-TB Medication. *J Fam Med Prim Care.* enero de 2013:83-5.
5. Li Wang and Xue-Ling Mei, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: Retrospective Analysis of 104 Cases over One Decade. *Chin Med J (Engl).* 2017 Apr 20; 130(8): 943–949
6. Jin-Yong Lee, Yun-Jae Seol, Dong-Woo Shin, Dae-Young Kim, Hong-Woo Chun, Bo-Young Kim, Shin-Ok Jeong, Sang-Hyok Lim, and An-Soo Jang, A Case of the Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) Following Isoniazid Treatment *Tuberc Respir Dis (seul).* 2015 Jan; 78(1): 27–30.
7. Nehal Draz, Sumona Datta, Daniel P Webster, and Ian Cropley, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome

secondary to antituberculosis drugs and associated with human herpes virus-7 (HHV-7), *BMJ Case Rep.* July 31 2013.

8. Jean-Claude Roujeau, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), *uptodate*, junio 2017.
9. L Ramos, Síndrome Dress. Presentación de un caso y actualización, *Rev. argent. dermatol.* vol.94 no.3 Ciudad Autónoma de Buenos Aires set. 2013.
10. Ivan Cervigo Gonzales, Sandra Sandin Sanchez, Critina Perez, Constanz Bahillo Monne, Cristia Velez, Domingo Garcia Almagro, Síndrome de Dress por sulfonamidas. *Med cutan iber lat am* 2006, 34(3) 120-126.
11. Sonal Choudhary *et al.*, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, *J clin Aesthet dermatol.* 2013 Jun; 6(6): 31-37.

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de consistencia

Título de la Investigación	Pregunta de Investigación	Objetivos de la Investigación	Hipótesis de investigación	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
SÍNDROME DE DRESS POR TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO HOSPITAL MARÍA AUXILIADORA 2014-2016	¿Cuál es la prevalencia del síndrome de Dress por tratamiento antituberculoso en pacientes del Centro de Excelencia Niño Jesús del Hospital María Auxiliadora entre los años 2014 - 2016?	<p>Objetivo general Conocer la prevalencia del síndrome de Dress por tratamiento antituberculoso en pacientes del Centro de Excelencia Niño Jesús del Hospital María Auxiliadora entre los años 2014 – 2016.</p> <p>Objetivos específicos -Establecer las características clínicas de los pacientes que cursan con síndrome de Dress por tratamiento antituberculoso. -Determinar la prevalencia de pacientes con síndrome de DRESS por tratamiento antituberculoso sin afectación severa de órganos. -Determinar la prevalencia de pacientes con síndrome</p>	Existe prevalencia del síndrome de Dress por tratamiento antituberculoso en pacientes del Centro de Excelencia Niño Jesús del Hospital María Auxiliadora entre los años 2014 – 2016.	El presente trabajo de investigación es de tipo analítico, observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo.	Historias clínicas de pacientes con diagnóstico de síndrome de Dress basado en el RegiSCAR .hospitalizados durante los años 01 enero de 2014 -31 de diciembre del 2016 en el Cenex Hospital María Auxiliadora.	Ficha de datos Historias clínicas

		<p>de DRESS por tratamiento antituberculosis o con afectación severa de órganos.</p> <p>-Determinar la prevalencia de mortalidad de pacientes con síndrome de DRESS por tratamiento antituberculosis o.</p>				
--	--	---	--	--	--	--

Anexo 2: Ficha de recolección de datos

Ficha de recolección de datos

Iniciales:

Historia clínica:

Edad:

Sexo:

Grado de instrucción:

Ocupación:

Tipo de tuberculosis:

Pulmonar

Extrapulmonar

Esquema:

Sensible ()

Empírico ()

Estandarizado ()

Individualizado ()

Inicio de enfermedad:

Comorbilidades:

Hipertensión arterial		Diabetes mellitus	
Drogas		Alergias	
Hepatitis		Síndrome de Dress	
VIH			

Medicamentos concomitantes: sí () no () ¿cuáles?:

Variables clínicas:

Fiebre		linfadenopatías	
Rash dérmico		eosinofilia	
Eosinofilia		Daño a órgano	

Estancia hospitalaria:

Retos:

Destino al alta: Casa ()

Fallecido ()

Anexo 4: Protocolo Regiscar

RegiSCAR Diagnosis Score for DRESS			
Features	No	Yes	Unknown
Fever ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)	-1	0	-1
Enlarged lymph nodes (≥ 2 sites, ≥ 1 cm)	0	1	0
Atypical lymphocytes	0	1	0
Eosinophilia	0		0
700-1499 or 10%-19.9%		1	
≥ 1500 or $\geq 20\%$		2	
Skin rash	0		0
Extent $>50\%$	0	1	0
At least 2: edema, infiltration, purpura, scaling	-1	1	0
Biopsy suggesting DRESS	-1	0	0
Internal Organ Involvement	0		0
One		1	
Two or more		2	
Resolution in more than 15 days	-1	0	-1
At least 3 biological inv done and negative to exclude alternative diagnosis	0	1	0
Final score: <2 = no; $2-3$ = possible; $4-5$ = probable; >5 = definite			