

RASH ASOCIADO A FÁRMACOS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS CUTÁNEOS. A PROPÓSITO DE UN CASO

Drug-associated rash with eosinophilia and cutaneous symptoms. apropos of a case

Md. Idrovo Trudy*¹, Md. Castillo María Auxiliadora², Odont. Sacaquirin Pablo³

- ¹ Médico Especialista en Medicina Interna, Docente Universidad Católica De Cuenca Campus Azogues - Hospital Santa Marianita.
- ² Médico Especialista en Medicina Interna, Subespecialidad en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital General IESS Quito-Sur.
- ³ Odontólogo Especialista en Periodoncia, Docente Universidad Católica De Cuenca Campus Azogues-Consulta privada

* trudy.idrovo.78@ucacue.edu.ec
mariuxcv@gmail.com
pablo.sacaquirin@ucacue.edu.ec

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7830-7729>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2158-5410>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8083-7198>

Resumen

El Rash asociado a fármacos con eosinofilia y síntomas cutáneos conocido como síndrome DRESS, llamado por las iniciales inglesa, es una toxicodermia grave de etiología desconocida caracterizada por: fiebre, exantema, adenopatías, alteraciones hematológicas, afectación visceral y sistémica. Dada su gravedad y posible confusión con otras reacciones cutáneas medicamentosas, es importante establecer las relaciones causales y detectar los posibles fármacos implicados, además del diagnóstico diferencial por su compromiso dérmico y el tratamiento actualizado ante tal complicación.

El objetivo del presente artículo es describir un caso de Síndrome DRESS asociado a la administración de terapia anticonvulsivante que inicialmente se relacionó a una reacción de hipersensibilidad; el caso que se reporta es de una paciente de 36 años, atendida en consulta con tratamiento

previo para Epilepsia, quien ingresa por reacción sistémica: compromiso dérmico, hepático y hematológico, esta patología fue tratada con terapia a base de corticoides, logrando la recidiva del cuadro clínico. Además, un apropiado reporte de patologías raras o asociaciones atípicas de la sintomatología que caracteriza a esta patología y resolver situaciones en las que el diagnóstico de estos pacientes presenta dificultades.

Palabras Clave: Rash Cutáneo, Eosinofilia, Anticonvulsivantes. Reacciones Adversas a Fármacos.

Abstract

Rash associated with drugs with eosinophilia and cutaneous symptoms known as DRESS syndrome, called by its English initials, is a serious toxicoderma of unknown etiology characterized by fever, exanthema, lymphadenopathy, hematological alterations, visceral and systemic involvement. Given its severity and possible confusion with other cutaneous drug reactions, it is important to establish the causal relationships and detect the possible drugs involved, in addition to the differential diagnosis due to its dermal involvement and the updated treatment for such a complication.

The objective of this article is to describe a case of DRESS Syndrome associated with the administration of anticonvulsant therapy that was initially related to a hypersensitivity reaction; The reported case is of a 36-year-old patient, attended in consultation with previous treatment for Epilepsy, who was admitted due to a systemic reaction: dermal, hepatic and hematological compromise, this pathology was treated with corticosteroid-based therapy, achieving the resolution of the pathology. It is also important to note that it can be helpful to inform about rare diseases or unusual associations of symptoms that characterize this condition and address situations where the diagnosis of these patients presents difficulties.

Key words: Cutaneous Rash, Eosinophilia, Anticonvulsants drug-related side effects.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud define a las reacciones adversas a medicamentos: “(RAM) como una respuesta a un medicamento que es dañina y no intencionada, y que tiene lugar cuando este se administra en dosis utilizadas habitualmente en seres humanos para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de un padecimiento, o para la modificación de una situación fisiológica” (1).

La incidencia se estima en 0.9 a 2/100.000 pacientes por año (1,2). En pacientes que se encuentran hospitalizados por (RAM) reacciones adversas a medicamentos 10-20% (3,4), y en pacientes expuestos al medicamento anticonvulsivante presenta una incidencia de 1/1000 por exposición (5).

El Rash asociado a fármacos con Eosinofilia esta descrito como una respuesta fisiopatológica ante una reacción de hipersensibilidad mediada por los linfocitos T, la misma que puede ser gatillada por exposición a drogas: anticonvulsivantes, antibióticos y reactivaciones virales (7).

Por sus manifestaciones se determina que este síndrome es una patología que afecta a todos los sistemas y aparatos como: piel, sistema inmune con la marcada elevación de los eosinófilos, hígado, linfadenopatía, sistema renal, pulmonar y muscular (13). Los niveles de transaminasas se elevan 10 a 20 veces sobre sus valores normales, en tanto que el incremento de gamma GT y fosfatasa alcalina puede precipitar una hepatitis con fallo hepático (13).

La suspensión del fármaco causante y el inicio de corticoides sistémicos son la base para el tratamiento, en esta razón la necesidad de brindar soporte a nuestra práctica médica, basándonos en que, el conocimiento es la base para un buen diagnóstico (25).

Por tal motivo este reporte de caso tiene varios objetivos: un apropiado reporte de patologías raras o asociaciones atípicas de la sintomatología que caracteriza a esta patología y resolver situaciones en las que el diagnóstico de estos pacientes presenta dificultades.

Patogenia

La respuesta que es mediada a la excesiva cantidad de Factor de necrosis Tumoral producida por los linfocitos CD4 y CD8 (8,9,10).

Los medicamentos que se han asociado incluyen, en primer lugar: Carbamazepina, Alopurinol, Sulfasalazina, Fenobarbital, Lamotrigina, Nevirapina, Fenitoína, Abacavir, Difenilsulfona, Vancomicina, Beta Bloqueadores, IECA, Minociclina, AINES y fármacos antituberculosos, Trimetoprim-Sulfametoxazol, Vancomicina, etc (8-18).

Distintas investigaciones han puntualizado asociaciones HLA entre DRESS, SSJ y necrólisis epidérmica tóxica (NET), especialmente un estudio realizado en China, en el que todos los casos de hipersensibilidad a la Carbamazepina, participaba el marcador genético HLA-B*1502 (19-21).

Signos, síntomas y hallazgos del laboratorio

El inicio de los síntomas se manifiesta con una erupción maculopapular, que confluyen a un eritema generalizado de distribución simétrica, tanto en tronco como en las extremidades, con afectación a mucosa hasta de un 50% (6). Eosinofilia hasta un 90% de los casos, linfocitos atípicos en un 45%. Comúnmente el órgano comprometido es el hígado (100%), aunque otras complicaciones sistémicas incluyen: linfadenopatía (52.6%), renales (15.7%), pulmonares (2.6%) y musculares (2.6%) (13). Los niveles de transaminasas se elevan 10 a 20 veces sobre sus valores normales, en tanto que el incremento de gamma GT y fosfatasa alcalina puede precipitar una hepatitis con fallo hepático (13).

RegiSCAR

Criterios diagnósticos: se han establecido varios criterios para el diagnóstico de DRESS, siendo los más utilizados los criterios de RegiSCAR y los criterios de la International Drug Reaction Registry.

RegiSCAR	-1	0	1	2
Fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	No	Si		
Linfadenopatía		No	Si	
Eosinofilia			0.7-1.499 $\times 10^9$	$\geq 1.5 \times 10^9$
Eosinofilia con leucocitos menores a 4000			+10%	+20%
Linfocitos atípicos		No	Si	
%Rash cutáneo		No	+50%	
Rash cutáneo sugerente de DRESS	No		Si	
Biopsia sugerente de DRESS	No	Si		
Involucro hígado		No	Si	
Involucro riñón		No	Si	
Involucro músculo/corazón		No	Si	
Involucro Páncreas		No	Si	
Involucro otros órganos		No	Si	
Resolución más 15 días	No	Si		
Evaluación de otras causas potenciales: ANA, hemocultivo, serología para VHA, VHB, VHC, clamidia, Micoplasma. Si ninguna positiva y \geq de 3 negativas			Si	

Cuadro 1. Sistema de puntuación para clasificación de casos de DRESS como definitivo, probable, posible o negativo (6,7).

-2	Excluir
2-3	Posible
4-5	Probable
+ 6	Definitivo

Cuadro 2. Score (6,7)

Diagnósticos diferenciales

Los diagnósticos diferenciales incluyen: Síndrome de Stevens-Johnson, linfoma, lupus eritematoso sistémico, dengue, infecciones agudas del virus de Epstein-Barr, virus de hepatitis B y C, estreptococo, pustulosis aguda exantemática generalizada, enfermedad de Still y enfermedad de Kawasaki (24).

Síndrome de DRESS	Edema facial, Erupción morbiliforme Dermatitis exfoliativa Ampollas tensas
Síndrome Steven Johnson	Ampollas, Dianas atípicas Erosiones mucocutáneas
Síndrome Hipereosinofílico	Urticaria Angioedema Erupción morbiliforme pápulas infiltradas o nódulos
Enfermedad De Kawasaki	Congestión conjuntival Labios fisurados Lengua en fresa Eritema palmar Edema de manos Descamación periungueal, Exantema polimorfo
Enfermedad De Still	Rash salmón

Cuadro 3. Síndrome DRESS: los diagnósticos diferenciales con compromiso dérmico más comunes 24.

Tratamiento

La primera línea de terapia, dependiendo de la gravedad del cuadro es el uso de corticosteroides sistémicos, Metilprednisolona (30mg/kg IV), durante 3 días, si los síntomas son menores podemos optar por vía oral (Prednisona en dosis igual o superior a 1-1.5 mg/kg/día), lo que produce una mejoría importante de síntomas y parámetros de laboratorios.

Con base en los controles clínicos y de laboratorio, la dosis se debe disminuir paulatinamente a lo largo de 8 semanas para prevenir la recurrencia de síntomas (25). Parte de la terapia coadyuvante se introduce al uso de inmunoglobulina IV y plasmaféresis (26).

Las dosis altas de IGIV compensan la insignificante concentración de inmunoglobulinas en la sangre del paciente, a la vez compensan la deficiente defensa inmunológica contra Herpes tipo 6, presentando un efecto antiinflamatorio que puede regular la respuesta inmunológica. Aunque el uso de IGIV se recomienda como tratamiento de segunda línea cuando no se obtiene una respuesta temprana con el tratamiento corticoesteroide (25,26,27).

Caso Clínico

Femenina de 36 años, soltera, con antecedentes de Epilepsia, desde hace 6 años, con tratamiento farmacológico a base de Carbamazepina 300 mg vía oral cada 12 horas.

Acude a consulta médica, donde posterior a valoración neurológica debido a persistencia de crisis convulsivas, se modifica esquema terapéutico y se añade al mismo Lamotrigina en comprimidos en

dosis 25 mg vía oral una vez al día. Luego de la cuarta administración de la nueva medicación la paciente presenta: reacción cutánea que abarca más del 90% de la superficie corporal, prurito, signos descamativos, falla hepática, signos de compromiso sistémico como fiebre y mal estado general.

Examen Físico:

Tensión Arterial: 90/50 Frecuencia Cardíaca: 123 x min Respiraciones: 18 x min T: 38.9°C
Apariencia General: regular, Actividad psicomotora: conservada, Piel: cubierta con maculas eritematosas, pruriginosas, descamativas distribuidas en todo el cuerpo, facies: eritematosa, con edema a nivel periorbital. Fosas nasales: permeables, boca: orofaringe congestiva, eritematosa y edema a nivel de orofaringe. Cuello simétrico, adenopatías cervicales menos de 1 cm no fluctuantes ni dolorosas, no soplos tiroideos 0. Tórax: simétrico, adenopatías axilares menores de 1 cm no dolorosas. Corazón: rítmico, no soplos, taquicárdica, Pulmones: ventilación conservada, no ruidos sobreañadidos. Abdomen y Región inguino genital: suave, doloroso a la palpación en hemiabdomen superior, no se palpa visceromegalias, RHA conservados, Extremidades: simétricas, no edema. ENE: Orientada en tiempo espacio y persona.

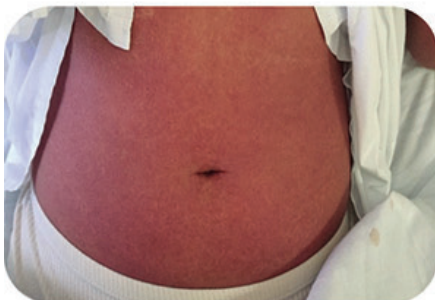
Fotografías al ingreso



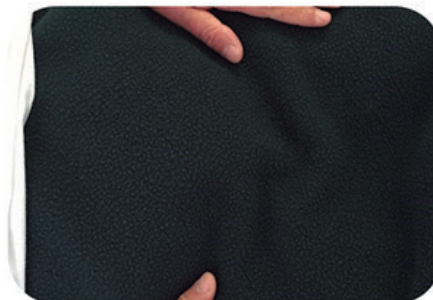
Fotografía 1. Cara Fuente: propia



Fotografía 2. Antebrazo Fuente: propia



Fotografía 3. Abdomen Fuente: propia



Fotografía 4. Manos Fuente: propia



Fotografía 5. Piernas Fuente: propia

Exámenes De Laboratorio: Evolución de resultados según respuesta de paciente.

	Día 1	Día 3	Día 4	Día 5
Creatinina	1.10			
Bilirrubina total	3.86	3.38		2.22
Bilirrubina directa	3.20	3.06		1.90
Bilirrubina indirecta	0.66	0.32		0.32
Fosfatasa alcalina	831	709		1443
Gama GT	213	116		636
PCR	35.30			6.40
AST/ALT	128/218	104/163		68/206
Leucocitos	24.070	26.060	30.530	17.460
Neutrófilos	13.960	13.560	12.260	11.680
Linfocitos	5.200	6.610	9.250	4.490
Eosinófilos	1.720	3.760	5.890	170
Linfocitos reactivos	9%	7%	8%	2%
INR		1.52		1
Hemocultivos x2 hasta 8 días	Negativos			
VSG 1-2H		2-3		
C3-C4		135/17		
IGM CMV		0.32		
IGM EBV		0.18		
HIV 1+2				Negativo
HBsAg				Negativo

Cuadro 4. Evolución de los resultados de laboratorio durante la hospitalización. **Fuente:** propia**Exámenes Complementarios:**

US Abdomen: Ecogenicidad hepática normal, vesícula presente sin cálculos en su interior, colédoco y conductos sin litos Conclusión: Normal

Diagnóstico:

Ante las probabilidades diagnósticas, la clínica de la paciente y los resultados de laboratorio analizados, realizamos el score de RegiSCAR: fiebre, linfadenopatía, eosinofilia, linfocitos reactivos, +50% de Rash cutáneo, con daño hepático y descartando otras causas infecciosas se alcanzó a una puntuación de 7.

Con lo que se estableció como diagnóstico definitivo: **RASH ASOCIADO A FÁRMACOS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS CUTÁNEOS (SÍNDROME DE DRESS).**

Ante la aparición de la afectación tanto dérmica, hepática y hematológica, se plantearon posibles etiologías que pudieran sostener nuestro diagnóstico inicial, al tratarse de un RAM lo primero que se realizó, fue retirar los medicamentos asociados a la eritrodermia toxica, y al revisar bibliografía se descartaron patologías que podrían plantearse como diagnósticos diferenciales, se identificaron scores para determinar la probabilidad de que el diagnóstico sospechado sea definitivo.

Establecido el diagnostico se procedió con el tratamiento, el mismo donde se administraron tres dosis de Metilprednisolona de 1gramo intravenoso diario, con una remisión visible de los síntomas, signos y disminución de los valores de laboratorio. La paciente, tuvo una evolución favorable con el tratamiento, se mantuvo 8 semanas con corticoide oral; no presentó nuevas manifestaciones. Se cambió la terapia anticonvulsivante a Levetiracetan, sin que la paciente presente algún efecto indeseable.

Fotografías al Alta



Fotografía 1. Cara Fuente: propia



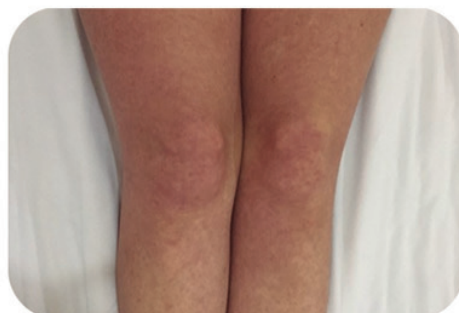
Fotografía 2. Antebrazo Fuente: propia



Fotografía 3. Abdomen Fuente: propia



Fotografía 4. Manos Fuente: propia



Fotografía 5. Piernas Fuente: propia

Discusión

Morito, H et al, 2014 realizó un estudio prospectivo donde sugiere que las células T reguladoras pueden desempeñar una parte significativa en la respuesta inmunológica del síndrome ya que el incremento de células en las lesiones cutáneas está asociado con la modulación de la respuesta inmunológica y la regulación de la inflamación. Kardau, et al, 2007 como en el 2013 habla de evitar la exposición del fármaco desencadenante y de lo que esto implica, una evaluación minuciosa de la historia del paciente, incluyendo los medicamentos actuales y recientes que ha estado tomando además del retiro del fármaco marca tendencias a mejorías clínicas, aunque la resolución completa de los síntomas puede llevar tiempo. Shiohara T, et al, 2013 departen acerca de la asociación de los fármacos causantes de este síndrome. Y Bourneau-Martin, J et al, sugieren inclusive que el uso del omeprazol puede ser asociado. En cuanto a nuestra paciente la asociación de dos anticonvulsivos y determinando que el que inicio la reacción fue la lamotrigina, nos deja en determinar si las asociaciones o solo la presencia de un fármaco es necesario.

Wolfson, A, et al, realizó un estudio retrospectivo en el cual se revisaron los registros de salud de los pacientes con el objetivo de identificar casos de DRESS. Se utilizó un algoritmo basado en criterios clínicos y de laboratorio para la identificación de los casos. En los que se identificaron un total de 54 casos de DRESS. Los pacientes mostraron una diversidad de síntomas, incluyendo erupción cutánea, eosinofilia, fiebre y afectación sistémica. Se observó que los medicamentos más continuamente implicados fueron los antiepilépticos y los antibióticos. También, se encontró que el tiempo promedio desde la exposición hasta el inicio de los síntomas fue de aproximadamente 3 semanas, lo que nos insinúa que la reacción no va a ocurrir de manera inmediata además de que la sintomatología es demasiado variada, para diagnosticar este síndrome de manera oportuna. Y sobre todo tomar en consideración la medicación tomada o administrada. La herramienta oportuna y disponible es el score de REGIScar, lo que determina con seguridad o al menos la sospecha para el diagnóstico.

Natkunarah, J et al sugiere que el tratamiento con metilprednisolona intravenosa pulsada puede ser efectivo en el manejo del síndrome de DRESS. Los resultados mostraron una mejoría clínica significativa y una resolución completa de los síntomas en la mayoría de los pacientes tratados. Comparando la respuesta de nuestra paciente diríamos que está demostrada su eficacia. Así también otros autores mencionaron el uso de inmunoglobulinas, las mismas que no se disponen fácilmente y son de un costo considerable para nuestra población.

Conclusión

Con el reporte del caso clínico de la paciente, en donde se determinó que la asociación entre la Carbamazepina y la Lamotrigina provocaron el cuadro clínico, mismo que se revisó en la literatura y ante la sospecha por las reacción cutánea, las manifestaciones sistémicas encontradas, la progresión del cuadro, el análisis de los diagnósticos diferenciales; nos encontramos con un factor indis-

pensable la escala RegiSCAR, la misma que nos orientará hacia diagnóstico definitivo, es rápido, además de ser una herramienta de la cual no se debe prescindir, se puede realizar en la cabecera del paciente. Concluyendo con el diagnóstico procederemos a retirar el fármaco causante de la reacción, al inicio del tratamiento de terapia de primera línea para así disminuir las complicaciones asociadas a esta patología.

Referencias bibliográficas

1. OMS indicadores de fármaco vigilancia: un manual práctico para la evaluación de los sistemas de fármaco vigilancia [WHO pharmacovigilance indicators: a practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325851/9789243508252-spa.pdf?ua=1>
2. Wolfson AR, Zhou L, Li Y, Phadke NA, Chow OA, Blumenthal KG. "Drug Reaction with eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Identified in the electronic Health record Allergy Module". *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):633. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.08.013
3. Muller P, Dubreil P, Mahé A, Lamaury I, Salzer B, Delomeaux J, Strobel M. "Drug Hypersensitivity Syndrome in a West Indian Population". *Eur J Dermatol* 2003;13(5): 478. PMID: 14693494
4. Lee HY, Tay LK, Thirumoorthy T, Pang SM. "Cutaneous adverse drug reactions in hospitalised patients". *Singapore Med J* 2010;51(10):767. PMID: 21103811
5. Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, Descamps. "A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting" *Br J Dermatol*. 2003;149(5):1018. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2003.05584.x
6. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. "Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management". *Drug Saf*. 1999;21(6):489. DOI: 10.2165/00002018-199921060-00005
7. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: ¿does a DRESS syndrome really exist?. *Br J Dermatol* 2007; 156:609. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07704.x
8. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, 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. DOI: 10.1111/bjd.12501
9. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int*. 2019;68(3):301. Epub 2019 Apr 16. DOI: 10.1016/j.alit.2019.03.006
10. Morito H, Ogawa K, Fukumoto T, Kobayashi N, Morii T, Kasai T, Nonomura A, Kishimoto T, Asada H. Increased ratio of FoxP3+ regulatory T cells/CD3+ T cells in skin lesions in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. *Clin Exp Dermatol*. 2014 Apr;39(3):284-91. DOI: 10.1111/ced.12246
11. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol*. 2009 Jun;182(12):8071-9. DOI: 10.4049/jimmunol.0804002
12. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:693.e1. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.01.032

13. Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011; 124:588. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.01.017
14. Lam BD, Miller MM, Sutton AV, et al. Vancomycin and DRESS: A retrospective chart review of 32 cases in Los Angeles, California. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77:973. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.05.041
15. Coster A, Aerts O, Herman A, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome caused by first-line antituberculosis drugs: Two case reports and a review of the literature. *Contact Dermatitis* 2019; 81:325. DOI: 10.1111/cod.13296
16. Bourneau-Martin D, Leclech C, Jamet A, et al. Omeprazole-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Eur J Dermatol* 2014; 24:413. DOI: 10.1684/ejd.2014.2343
17. Peuvrel L, Quéreux G, Saint-Jean M, et al. Profile of vemurafenib-induced severe skin toxicities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30:250. DOI: 10.1111/jdv.13443
18. Kim DK, Lee SW, Nam HS, et al. A Case of Sorafenib-induced DRESS Syndrome in Hepatocellular Carcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2016; 67:337. DOI: 10.4166/kjg.2016.67.6.337
19. Perry ME, Almaani N, Desai N, et al. Raltegravir-induced Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome - implications for clinical practice and patient safety. *Int J STD AIDS* 2013; 24:6. DOI: 10.1177/0956462413481528
20. Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA. Drug hypersensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3 Suppl): S60. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.11.046
21. Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6) Epub 2017 Jun 9. DOI: 10.3390/ijms18061243
22. Konvinse KC, Trubiano JA, Pavlos R, James I, Shaffer CM, Bejan CA, Schutte RJ, Ostrov DA, Pilkinton MA, Rosenbach M, Zwerner JP, Williams KB, Bourke J, Martinez P, Rwandamuriye F, Chopra A, Watson M, Redwood AJ, White KD, Mallal SA, Phillips EJ. HLA-A*32:01 is strongly associated with vancomycin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jul;144(1):183-192. doi: 10.1016/j.jaci.2019.01.045. Epub 2019 Feb 16. PMID: 30776417; PMCID: PMC6612297.
23. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol*. 2010 Dec;146(12):1373-9. Epub 2010 Aug 1. DOI: 10.1001/archdermatol.2010.198
24. Um SJ, Lee SK, Kim YH, et al. "Clinical Features of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome in 38 Patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 556-562. PMID: 21313995
25. Tas S, Simonart T. "Management of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome): An Update". *Dermatology* 2003; 206: 353-356. DOI: 10.1159/000069956
26. Natkunarajah J, Goolamali S, Craythorne E, Benton E, Smith C, Morris-Jones R, Wendon J, Higgins E, Creamer D. Ten cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) treated with pulsed intravenous methylprednisolone. *Eur J Dermatol*. 2011;21(3):385. DOI: 10.1684/ejd.2011.1300
27. Singer EM, Wanat KA, Rosenbach MA. A case of recalcitrant DRESS syndrome with multiple autoimmune sequelae treated with intravenous immunoglobulins. *JAMA Dermatol*. 2013 Apr;149(4):494-5. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.1949
28. Fields KS, Petersen MJ, Chiao E, Tristani-Firouzi P. Case reports: treatment of nevirapine-associated dress syndrome with intravenous immune globulin (IVIG). *J Drugs Dermatol*. 2005 Jul-Aug;4(4):510-3. PMID: 16004028.

Recibido: 11 octubre 2022
Aceptado: 22 diciembre 2022

