



Caso clínico

Síndrome de DRESS inducido por carbamazepina: una grave reacción de hipersensibilidad retardada

Carbamazepine-induced DRESS syndrome: a severe delayed hypersensitivity reaction

Dra. Ana Bolena Bonilla-Bustos,* Dra. Isabel Cristina Moribe-Quintero,† Dr. José Fernando Gómez-Urrego§

* Residente de Pediatría. Integrante del grupo de investigación GRINPED. ORCID: 0000-0003-3426-7590.

† Especialista en Alergología e Inmunología Pediátrica. Docente de Postgrado en Pediatría.

§ Pediatra. Coordinador del Postgrado de Pediatría. ORCID: 0000-0003-4708-7759.

Universidad Libre Seccional Cali. Colombia.

Citar como: Bonilla-Bustos AB, Moribe-Quintero IC, Gómez-Urrego JF. Síndrome de DRESS inducido por carbamazepina: una grave reacción de hipersensibilidad retardada. *Alergia Asma Inmunol Pediatr.* 2022; 31 (2): 51-57. <https://dx.doi.org/10.35366/109665>

RESUMEN

El síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) se clasifica como una reacción de hipersensibilidad tipo IVb grave y potencialmente mortal, que se produce tras la exposición a fármacos, principalmente anticonvulsivos aromáticos, alopurinol y algunos agentes antimicrobianos. Su incidencia en niños no se conoce realmente, pero se estima en 1/1,000-10,000 pacientes expuestos al medicamento. La mortalidad está documentada en aproximadamente 10%. La patogénesis precisa del DRESS sigue sin estar clara, sin embargo, en los últimos años se ha postulado que es el resultado de la interacción de los siguientes factores: farmacogenéticos, infección o reactivación de determinados virus, principalmente herpes virus humano 6 y 7, citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr (VEB) e inmunológicos. La presentación clínica clásica incluye fiebre precedida de una erupción morbiliforme, alteraciones hematológicas y afectación de órganos internos. El órgano visceral más comúnmente implicado es el hígado. La aparición de los síntomas suele ser tardía, oscilando entre dos a ocho semanas después del inicio del tratamiento con el fármaco desencadenante. La suspensión inmediata del fármaco causante y el inicio de corticosteroides son el pilar en el tratamiento. Se describe el caso clínico de paciente femenino de 14 años con síndrome de DRESS inducido por carbamazepina evaluado con el Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas Severas (RegiSCAR) como «caso probable» con dificultad para establecer su diagnóstico debido a la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas observadas; una vez que se logró su confirmación la evolución fue satisfactoria.

Palabras clave: síndrome de DRESS, carbamazepina, hipersensibilidad a medicamentos.

ABSTRACT

Drug reaction syndrome with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is classified as a severe and potentially life-threatening type IVb hypersensitivity reaction, which occurs after exposure to drugs mainly aromatic anticonvulsants, allopurinol and some antimicrobial agents. Its incidence in children is not really known, but is estimated at 1/1,000-10,000 patients exposed to the drug. Mortality is documented at approximately 10%. The precise pathogenesis of DRESS remains unclear, however, in recent years it has been postulated that it is the result of the interaction of the following factors: pharmacogenetic, infection or reactivation of certain viruses, mainly human herpes virus 6 and 7, cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr (EBV) and immunological. The classic clinical presentation includes fever preceded by a morbilliform rash, hematological alterations and internal organ involvement. The most common visceral organ involved is the liver. The onset of symptoms is usually delayed, ranging from two to eight weeks after initiation of treatment with the triggering drug. Immediate discontinuation of the offending drug and initiation of corticosteroids are the mainstay of treatment. We describe the clinical case of a 14-year-old female patient with carbamazepine-induced DRESS syndrome evaluated with the European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (RegiSCAR) as a «probable case» with difficulty in establishing the diagnosis due to the heterogeneity of the clinical manifestations observed; once confirmation was achieved, the evolution was satisfactory.

Keywords: DRESS syndrome, carbamazepine, drug hypersensitivity.

Recibido: 12/04/2022. Aceptado: 24/05/2022.

Correspondencia:

Dra. Ana Bolena Bonilla-Bustos

E-mail: anabolenabonilla1102@outlook.es



INTRODUCCIÓN

El síndrome de DRESS (*Drug Rash Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), también conocido como síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos (DIHS, por sus siglas en inglés) y síndrome de hipersensibilidad multiorgánica retardada inducida por fármacos (DIDMOHS, por sus siglas en inglés), es una reacción de hipersensibilidad tipo IVb grave inducida por medicamentos, potencialmente mortal, que debido a la naturaleza inespecífica de los síntomas es difícil de diagnosticar.¹

Esta entidad fue descrita inicialmente en 1938 por Merritt y Putnam, en relación con las primeras administraciones de fenitoína como anticonvulsivante. En 1950 Chaiken y colaboradores informaron el caso de un paciente con erupción cutánea febril y hepatitis tratado con fenitoína y lo denominaron *dilantin sensitivity*. En 1959 Saltzstein y su equipo describieron una erupción cutánea asociada a poliadenopatías como un pseudolinfoma, debido a las semejanzas clínicas e histológicas con los linfomas.² Desde entonces se han reportado otros casos con diversas denominaciones, la mayoría hacen referencia al fármaco implicado, por ejemplo, síndrome por dapsona, síndrome por alopurinol, síndrome de hipersensibilidad a la fenitoína, síndrome del hombre rojo o síndrome parecido a la mononucleosis. Por último, en 1996 se adoptó de forma definitiva el acrónimo DRESS, propuesto por Jean-Claude Roujeau. La palabra *rush*, sugerida inicialmente para la R



Figura 1: Descamación fina por reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).



Figura 2: Compromiso mayor al 50% de la superficie corporal total.

en el acrónimo, se cambió posteriormente por *reaction* debido a sus diversas presentaciones cutáneas.³

PRESENTACIÓN DEL CASO

Adolescente femenino de 14 años con antecedente de epilepsia parcial compleja manejada con levetiracetam sin control adecuado de las crisis, por lo que se asocia al tratamiento carbamazepina (12 mg/kg/día). Cinco semanas después del inicio de su ingesta presenta erupción cutánea morbiliforme pruriginosa difusa, con descamación fina de inicio en región malar (*Figura 1*), progresión cefalocaudal que comprometía más del 50% de la superficie corporal total (SCT) (*Figura 2*), además de lesiones purpúricas en miembros inferiores (*Figura 3*), asociado a fiebre alta intermitente (40 °C), edema facial de predominio en región periorbitaria, hiperemia conjuntival, odinofagia y una adenopatía cervical anterior de aproximadamente 1 cm no dolorosa a la palpación. Inicialmente recibió manejo en casa con antihistamínicos sin mejoría clínica. Al octavo día es hospitalizada, siendo manejada con penicilina cristalina por sospecha de escarlatina, y ante progresión de los síntomas se considera reacción alérgica a betalactámicos, recibe una dosis de adrenalina intramuscular, difenhidramina, hidrocortisona y azitromicina sin obtener mejoría de sintomatología.

La *Tabla 1* muestra los resultados de laboratorio en los que se evidencia reactantes de fase aguda elevados, anomalías hematológicas dadas por leucocitosis, eosinofilia,



Figura 3: Lesiones purpúricas.

linfocitosis, compromiso hepático (elevación de aminotransferasas, aumento de la gamma-glutamil transferasa e hiperbilirrubinemia directa), pruebas serológicas para citomegalovirus, virus Epstein-Bar y hemocultivos negativos.

Es valorada por dermatología y alergología pediátrica considerando probable reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos asociado al consumo de carbamazepina, con puntaje de RegiSCAR de 5 puntos (caso probable), ante lo que se suspende tratamiento con carbamazepina y se inicia prednisolona, hidroxicina y emoliente corporal. La biopsia de piel reporta hiperplasia epidérmica con espongirosis y exocitosis de linfocitos, a nivel de la dermis se reconoce infiltrado inflamatorio mononuclear difuso con abundantes polimorfonucleares eosinófilos y extravasación eritrocitaria sugestiva de síndrome de DRESS.

Paciente con evolución clínica satisfactoria, con resolución casi completa de las lesiones dérmicas en el transcurso de las primeras 72 horas, por lo que se da egreso con prednisona en esquema de reducción gradual y levetiracetam (25 mg/kg/d), aún con discreta elevación de enzimas hepáticas y eosinofilia que se normalizaron por completo 15 días después. Se dio orden para reclamar resultados de serologías para herpes virus 6 y 7 ambulatorio, los cuales fueron negativos.

DISCUSIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se definen como cualquier efecto nocivo o no deseado que surge tras la administración de una dosis medicamentosa normalmente utilizada en pacientes para la profilaxis, el diagnóstico y/o el tratamiento de las enfermedades o para

la modificación de una función biológica. Se estima que más de 70% de la población puede verse afectada por una RAM. En pediatría, la prevalencia representa menos de 0.6%.⁴⁻⁶

El síndrome de DRESS es una reacción medicamentosa grave que se produce tras la exposición a diversos fármacos, los más frecuentemente asociados son los anticonvulsivos aromáticos (35%), el alopurinol (18%) y la dapsona (12%). No obstante, existen varios informes de DRESS inducido por agentes antimicrobianos, incluyendo vancomicina, sulfonamidas, betalactámicos, minociclina y medicamentos antivirales.⁷

La incidencia de este síndrome no se conoce realmente, pero se estima en 1/1,000-10,000 pacientes expuestos al medicamento.^{8,9} La prevalencia oscila entre 2.18 y 9.63 casos por cada 100,000 pacientes hospitalizados.¹⁰

La patogénesis precisa del DRESS sigue sin estar clara; sin embargo, en los últimos años se han producido importantes avances que permiten comprender mejor sus mecanismos fisiopatológicos. Se han postulado la interacción de los siguientes factores:

Farmacogenética: entre las hipótesis fisiopatológicas, se ha encontrado que alelos HLA específicos predisponen al DRESS y a otras formas de DHR de tipo retardado de ciertos medicamentos y en determinadas poblaciones. Así, el HLA B*5801 se asocia a los DRESS por alopurinol en la etnia china Han, tailandesa y coreana y sus descendientes, especialmente si existe una enfermedad renal crónica, pero

Tabla 1: Evolución de las pruebas de laboratorio.

Parámetro	Ingreso	Día 3	Día 5	Egreso
Hb (g/dL)	14.90	13.20	14.40	13.70
Plaquetas (10 ³ /μL)	201	238	349	378
Leucocitos (10 ³ /μL)	12.84	12.22	19.33	10.02
Neutrófilos (10 ³ /μL)	5.12	6.86	7.88	7.42
Linfocitos (10 ³ /μL)	4.42	3.51	5.02	5.30
Eosinófilos (10 ³ /μL)	1.43	1.05	4.69	4.60
PCR (mg/dL)	126			
Urea (mg/dL)	6.16			
Creatinina (mg/dL)	0.60			
TGO (UI/L)	155	65	31.70	
TGP (UI/L)	244	341	173	
CMV IgM	Negativo			
CMV IgG	Positivo			
Epstein-Barr IgM	Negativo			
Epstein-Barr IgG	Negativo			
HHV-6	Negativo			
HHV-7	Negativo			
Hemocultivo	Negativo a los 5 días de incubación			

Hb = hemoglobina. PCR = proteína C reactiva. TGO = transaminasa glutámico-oxalacética. TGP = transaminasa glutámico-pirúvica. CMV = citomegalovirus. HHV-6 = herpes virus 6. HHV-7 = herpes virus 7.

esta asociación no se observa en los japoneses.¹¹ Asimismo, el HLA*31:01HL y HLA B*5701 se asocian a los DRESS por carbamazepina y abacavir, respectivamente.¹² Dado que el cribado de HLA previene totalmente la enfermedad y es costo-efectivo, la administración de alimentos y medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) recomienda su realización preterapéutica en poblaciones de riesgo identificadas con medicamentos específicos en los que diferentes estudios han demostrado su utilidad y rendimiento. Esto es muy relevante desde el punto de vista clínico porque, por primera vez, existe la posibilidad de prevenir los casos de DRESS mediante pruebas de laboratorio.¹³

Otro mecanismo subyacente descrito incluye polimorfismos en las enzimas metabolizadoras de determinados fármacos (CYP450, N-acetiltransferasa), los cuales pueden conducir a una actividad reducida y a un aumento de los metabolitos activos de los fármacos e inducir una respuesta inmunitaria secundaria.¹⁴ Los medicamentos más estudiados inductores del síndrome de DRESS son los anticonvulsivantes aromáticos, los defectos en la detoxificación de los metabolitos tóxicos del óxido de arieno son factores clave y proporcionarían una explicación para la reactividad cruzada que existe entre la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital, que ha sido bien documentada tanto *in vivo* como *in vitro*.¹⁵

Asociación con reactivaciones virales: dentro de la patogénesis de este síndrome se ha descrito el papel de la infección o reactivación de los herpes virus y la respuesta inmunitaria del huésped contra éstos, principalmente HHV-6 y HHV-7, siendo también descritos casos por Epstein-Barr y citomegalovirus, los cuales estarían implicados en las manifestaciones sistémicas del síndrome de DRESS. En consecuencia, se han propuesto dos hipótesis: una respuesta inmunitaria dirigida contra el fármaco, con una reactivación viral secundaria a una tormenta citocínica, o una reactivación viral precoz con una fuerte reacción inmunitaria antiviral que podría ser grave sólo en personas genéticamente susceptibles. Sin embargo, se necesitan más estudios para aclarar la relación de los virus y del sistema inmune en este síndrome.^{16,17}

Fenómeno inmunológico: disminución de niveles en plasma de inmunoglobulinas (IgA, IgG e IgM) y de linfocitos B. Además, hay una proliferación de células T de memoria que pueden reaccionar de forma cruzada tanto con los fármacos como con algunos virus.¹⁸ Se ha comprobado la elevación de citocinas proinflamatorias como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en el síndrome de DRESS, incluso antes de la reactivación del HHV-6.¹⁹

La aparición de los síntomas suele ser tardía, entre dos a ocho semanas después del inicio del fármaco desentrañante. El intervalo se acorta en caso de reexposición al

medicamento, presentándose de horas a días. En general, la evolución del síndrome de DRESS suele ser favorable tras la suspensión del medicamento implicado durante al menos dos semanas; no obstante, los síntomas pueden prolongarse varios meses por diversos factores, complicándose con la aparición de manifestaciones autoinmunes.⁷

La presentación clínica clásica es fiebre superior a 38 °C en 90% de los pacientes, que puede estar precedida de una erupción morbiliforme hasta de dos semanas, generalmente pruriginosa, la cual suele presentarse en más del 50% de la superficie corporal total, con una distribución cefalocaudal.² En algunos casos puede acontecer un eritema difuso confluyente e incluir lesiones purpúricas, vesículas, pústulas o bullas.²⁰ De no suspender el fármaco causal, la erupción puede evolucionar a eritrodermia o dermatitis exfoliativa.²¹

En la mayoría de los pacientes se observa edema facial que suele aparecer en la región periorbitaria y mediofacial, de características simétricas y persistentes; sin embargo, hasta 25% puede presentar edema generalizado.²

La afectación de las mucosas es leve (queilitis, erosiones orales o amigdalitis), está presente hasta en 50% de los casos, usualmente afecta a un solo sitio, con mayor frecuencia la boca o la faringe, y en 15% de los pacientes puede comprometer más de una membrana mucosa.⁷

La gravedad del síndrome de DRESS depende de la afectación de órganos internos y se produce en 85-96% de los pacientes, y entre 50-60% de los casos tendrá compromiso de dos o más órganos.^{22,23} El órgano visceral más comúnmente implicado es el hígado. Las características de la afección hepática van desde una elevación leve de las aminotransferasas y hepatitis moderada hasta hepatitis fulminante y necrosis hepática con necesidad de un trasplante hepático.²⁴ Otras manifestaciones sistémicas notificadas en menor proporción son nefritis intersticial, neumonitis intersticial y carditis.^{2,25}

Otras características comunes descritas son las linfadenopatías que se observan en 30-60% de los pacientes, por lo general difusas y dolorosas que se resuelven gradualmente.^{8,26} Las anormalidades hematológicas son típicas, encontrando leucocitosis, eosinofilia definida como un recuento absoluto de eosinófilos ($> 700/\text{mm}^3$), la cual se estima que está presente en 60-70% de los casos de DRESS, linfocitosis o linfocitopenia, presencia de linfocitos atípicos, trombocitopenia y anemia.^{7,27}

Las manifestaciones autoinmunes rara vez se observan en la fase aguda, presentándose con mayor frecuencia como secuelas a largo plazo y afectando predominantemente a la tiroides, dando lugar a tiroiditis o al síndrome del eutiroides enfermo. El compromiso pancreático incluye pancreatitis y diabetes mellitus de tipo 1 que puede desarrollarse entre tres a 10 meses después del inicio del síndrome de DRESS. La mortalidad oscila alrededor de 10%.²

El diagnóstico de este cuadro es difícil. Se han propuesto a través de los años diferentes sistemas de puntuación para ayudar a los médicos a confirmar o excluir el síndrome de DRESS, basados en la clínica cutánea, las alteraciones hematológicas y el compromiso sistémico.²¹ El más ampliamente aceptado es el Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas Severas (RegiSCAR), el cual ha clasificado los casos de probable DRESS en «excluido», «posible», «probable» y «definitivo», de acuerdo con el número de criterios diagnósticos cumplidos (Tabla 2).⁷

No es necesario realizar una biopsia de piel para confirmar el diagnóstico de DRESS, ya que los hallazgos histológicos son variables, evolutivos y no patognomónicos. Se observa con frecuencia varios patrones inflamatorios asociados en una sola biopsia que incluyen: dermatitis de la interfase con afectación de los anexos cutáneos, disqueratosis, exocitosis linfocítica, espongiosis y presencia de polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos en 42 y 20%, respectivamente, del infiltrado dérmico.²⁸

Dentro de los diagnósticos diferenciales debe considerarse otras reacciones cutáneas medicamentosas como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y eritrodermia (dermatitis exfoliativa), infecciones bacterianas y virales (Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus B19, parvovirus 6, escarlatina, mononucleosis infecciosa, sarampión, VHS, HIV, virus de hepatitis A y B, enterovirus, entre otros).^{3,16,27} Otras condiciones a tener en cuenta son las enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Kawasaki y lupus eritematoso cutáneo agudo, síndromes hipereosinofílicos, síndrome de Sézary, leucemia y linfoma angioinmunoblástico de células T.²⁹

La conducta terapéutica más importante en el síndrome de DRESS es el reconocimiento temprano y la suspensión del fármaco sospechoso.⁸ Siempre que sea posible, se le debe preguntar al paciente y/o a sus familiares detalles de todos los fármacos tomados (incluyendo la cronología de la ingesta del fármaco, la dosis y la indicación). En caso de duda frente a pacientes con numerosos tratamientos farmacológicos, deberá interrumpirse el conjunto de los medicamentos potencialmente implicados, ya que el retiro tardío está asociado a una pobre recuperación.¹⁶

El tratamiento está condicionado por la gravedad del síndrome de DRESS. La administración temprana de corticosteroides sistémicos es la terapia más recomendada y la que mejores resultados clínicos y de laboratorio proporciona. Se debe iniciar con prednisolona (1.0 mg/kg/día) o su equivalente hasta remisión y reducir gradualmente durante 3-6 meses después de la estabilización clínica y de esta forma se evitan recaídas.^{16,30} El manejo sintomático se realiza mediante la administración de emolientes, antipiréticos, hidratación, esteroides tópicos y soporte nutricional. El traslado a un servicio de alergología y dermatología

pediátrica facilita los cuidados cutáneos y la evaluación de la gravedad clínica.³¹

En las formas graves con compromiso visceral significativo y en los casos en que no se observa mejoría o exacerbación de los síntomas con corticosteroides orales se justifica la administración de vía intravenosa (metilprednisolona 30 mg/kg/día durante 3 días), con control estricto de la función renal y hepática del paciente. En el escenario de recaídas tras la interrupción de los corticosteroides, sin respuesta al manejo con éstos o corticodependencia se puede asociar a la corticoterapia inmunoglobulina intravenosa (2 g/kg en 5 días).³²

Se han propuesto inmunosupresores como la ciclosporina, plasmáferesis, ciclofosfamida, interferones, micofenolato y rituximab, con potenciales beneficios como

Tabla 2: Sistema de puntuación RegiSCAR para el síndrome de DRESS.

Manifestación clínica/ laboratorio	No	Sí	Se desconoce
Fiebre (≥ 38.5 °C)	-1	0	-1
Adenopatías (≥ 2 regiones; > 1 cm)	0	1	0
Linfocitos atípicos circulantes	0	1	0
Hipereosinofilia periférica	0	0	
0.7-1.499 $\times 10^9/L$ o 10-19.9%*	1		
$\geq 1.5 \times 10^9/L$ o $\geq 20\%$ *	2		
Afectación cutánea			
Extensión de erupción cutánea > 50% ASC	0	1	0
Erupción cutánea indicativa de DRESS**	-1	1	0
Biopsia indicativa de DRESS	-1	0	0
Afectación de órganos internos***	0	0	
Uno	1		
Dos o más	2		
Resolución en ≥ 15 días	-1	0	-1
Analítica negativa para al menos tres de los siguientes (y ninguno positivo): 1) anticuerpos antinucleares; 2) hemocultivos; 3) serología HAV/HBV/HCV y 4) serología para <i>Chlamydia</i> y <i>Mycoplasma</i>	0	1	0

Puntaje: < 2 = no; 2-3 = posible; 4-5 = probable; > 5 = definitivo.

RegiSCAR = Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas Severas. DRESS = reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos. ASC = área de superficie corporal. HAV = hepatitis A. HBV = hepatitis B. HCV = hepatitis C.

* Si leucocitos < $4 \times 10^9/L$.

** Dos de los siguientes como mínimo: edema, infiltración, púrpura, descamación.

*** Hígado, riñón, pulmón, músculo/corazón, páncreas u otro órgano y después de descartar otras.

Modificado de: Kardaun SH et al.⁷

lo demuestran diferentes casos descritos en la literatura, entre éstos destaca un caso de DRESS reportado por Laban y colaboradores, en el cual el paciente era corticorresistente asociado a nefritis intersticial aguda y quien se trató exitosamente con ciclofosfamida oral por seis meses.^{16,31,33}

El seguimiento de los pacientes con síndrome de DRESS es determinante. Posterior a su recuperación pueden tener un mayor riesgo de reacción, incluso a medicamentos no relacionados, por lo que debe administrarse sólo tratamientos farmacológicos que sean estrictamente necesarios en el paciente.²⁷

CONCLUSIÓN

El síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) es una reacción de hipersensibilidad tipo IVb grave y potencialmente mortal que se ha relacionado con numerosos fármacos, por lo que es de suma importancia realizar un diagnóstico temprano, el cual es difícil debido a la heterogeneidad de sus manifestaciones.

Por lo general es definido por la triada clínica de fiebre, exantema y afectación multiorgánica. Al ser un cuadro sindrómico con presentación variable es fundamental realizar una historia clínica detallada, examen físico e historia farmacológica completa y así brindar un abordaje terapéutico integral y evitar la aparición de complicaciones severas.

REFERENCIAS

- Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavaneae A, Elyasi S. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021; 77 (3): 275-289.
- Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68 (5): 693.e1-14; quiz 706-708.
- Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg*. 1996; 15 (4): 250-257.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA et al. International Consensus on Drug Allergy. *Allergy*. 2014; 69 (4): 420-437.
- Porto Arceo JA. Reacciones adversas a medicamentos. Generalidades. Criterios de derivación. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2019; 2: 285-295.
- de Pediatría SA, Subcomisiones C. Reacciones alérgicas a betalactámicos en pediatría: recomendaciones para su diagnóstico y tratamiento. *Arch Argent Pediatr*. 2019; 117 (Supl 1): S24-S36.
- Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D 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 (5): 1071-1080.
- Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011; 124 (7): 588-597.
- Girelli F, Bernardi S, Gardelli L, Bassi B, Parente G, Dubini A et al. A New case of DRESS syndrome induced by sulfasalazine and triggered by amoxicillin. *Case Rep Rheumatol*. 2013; 2013: 409152.
- Burlui A, Cardoneanu A, Macovei L, Rezus E. When rheumatoid arthritis also affects the skin (PART IV: Drug-related adverse reactions and other cutaneous changes). *Rev Med Chir Soc Med Nat*. 2020; 124 (3): 72-81.
- Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, Broyles A, Chang YS, Chung WH et al. Controversies in drug allergy: testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143 (1): 66-73.
- Yun J, Adam J, Yerly D, Pichler WJ. Human leukocyte antigens (HLA) associated drug hypersensitivity: consequences of drug binding to HLA. *Allergy*. 2012; 67 (11): 1338-1346.
- Lanz J, Bavinck JNB, Westhuis M, Quint KD, Harwood CA, Nasir S et al. Aggressive squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *JAMA Dermatol*. 2019; 155 (1): 66-71.
- Pavlos R, White KD, Wanjalla C, Mallal SA, Phillips EJ. Severe delayed drug reactions: role of genetics and viral infections. *Immunol Allergy Clin*. 2017; 37 (4): 785-815.
- Pirmohamed M, Graham A, Roberts P, Smith D, Chadwick D, Breckenridge AM et al. Carbamazepine hypersensitivity: assessment of clinical and *in vitro* chemical cross reactivity with phenytoin and oxcarbazepine. *Br J Clin Pharmacol*. 1991; 32 (6): 741-749.
- Descamps V, Ben Said B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P et al. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol*. 2010; 137 (11): 703-708.
- Hamm RL. Drug-hypersensitivity syndrome: diagnosis and treatment. *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2011; 3 (4): 77-81.
- Santiago F, Goncalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis*. 2010; 62 (1): 47-53.
- Yoshikawa T, Fujita A, Yagami A, Suzuki K, Matsunaga K, Ihira M et al. Human herpesvirus 6 reactivation and inflammatory cytokine production in patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Clin Virol*. 2006; 37: S92-S96.
- Swanson L, Colven RM. Approach to the patient with a suspected cutaneous adverse drug reaction. *Med Clin*. 2015; 99 (6): 1337-1348.
- Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-López N et al. Spanish guidelines for diagnosis, management, treatment, and prevention of DRESS syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020; 30 (4): 229-253.
- Lin IC, Yang HC, Strong C, Yang CW, Cho YT, Chen KL et al. Liver injury in patients with DRESS: a clinical study of 72 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72 (6): 984-991.
- Mennicke M, Zawodniak A, Keller M, Wilkens L, Yawalkar N, Stickel F et al. Fulminant liver failure after vancomycin in a sulfasalazine induced DRESS syndrome: fatal recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2009; 9 (9): 2197-2202.
- Kumari R, Timshina D, Thappa D. Drug hypersensitivity syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011; 77 (1): 7-15.
- Watanabe H. Recent advances in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *J Immunol Res*. 2018; 5163129.
- Gentile I, Talamo M, Borgia G. Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review. *BMC Infect Dis*. 2010; 10: 49.
- Kato M, Kano Y, Sato Y, Shiohara T. Severe agranulocytosis in two patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96 (6): 842-843.
- Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, Wechsler J, de Feraudy S, Duong TA et al. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. *Br J Dermatol*. 2015; 173 (1): 50-58.

29. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135 (17): e927-e999.
30. Fernandez-Juarez G, Perez JV, Caravaca-Fontán F, Quintana L, Shabaka A, Rodriguez E et al. Duration of treatment with corticosteroids and recovery of kidney function in acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13 (12): 1851-1858.
31. Londoño-Arcila HF, Guerra-Pabón MA, Hernández-Revelo CD, Hoyos-Samboni DF, Jiménez-Orrego KV. Anticonvulsivantes inducen síndrome de reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con falla hepática fulminante. *Rev Fac Med*. 2017; 65 (1): 165-168.
32. Joly P, Janela B, Tetart F, Rogez S, Picard D, D'Incan M et al. Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol*. 2012; 148 (4): 543-544.
33. Laban E, Hainaut-Wierzbicka E, Pourreau F, Yacoub M, Sztermer E, Guillet G et al. Cyclophosphamide therapy for corticoreistant drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in a patient with severe kidney and eye involvement and Epstein-Barr virus reactivation. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55 (3): e11-4. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.10.054.

Conflicto de intereses: declaramos que este artículo es inédito y no ha sido publicado anteriormente en otros medios electrónicos o impresos. Los autores del artículo declaran que no tienen conflicto de intereses.

Consideraciones éticas: para la realización de este reporte de caso se cuenta con el consentimiento informado.

Fuente de financiamiento: este trabajo no presenta financiación externa.