

Síndrome de hipersensibilidad retardada multiorgánica inducida por fármacos o DIDMOHS inducido por carbamazepina

Drug-Induced Delayed Multiorgan Hypersensitivity Syndrome or DIDMOHS induced by carbamazepine.

EDUARDO DAVID POLETTI*, CARLOS GARCÍA REMENTERÍA**,
FRANCISCO MÁRQUEZ DÍAZ***

* Internista Dermatólogo. Prof. de Prácticas Clínicas de Medicina Interna y Dermatología, Centro Biomédico de la Universidad Autónoma de Aguascalientes. drpoletti@dermanorte.com.mx

** Jefe de la División de Cirugía Dermatológica, Universidad de Oklahoma, OK, Estados Unidos.

*** Internista Infectólogo. Jefe del Depto. de Infectología de Adultos, Hospital de Especialidades "Miguel Hidalgo", Aguascalientes, Ags.

Resumen

MUJER DE 62 AÑOS HOSPITALIZADA POR PRESENTAR DETERIORO DEL ESTADO GENERAL Y DE CONCIENCIA, FIEBRE, CON EXANTEMA MACULOPAPULAR GENERALIZADA, QUE EVOLUCIONÓ A ERITRODERMIA E ICTERICIA. TAMBIÉN TUVO LINFADENOPATÍA Y DATOS DE LABORATORIO DE AFECCIÓN MULTIVISCERAL (ENZIMAS HEPÁTICAS, CREATININA, EOSINOFILIA Y LINFOCITOSIS ATÍPICA). EL ANTECEDENTE PREVIO MÁS RELEVANTE FUE EL USO DE CARBAMAZEPINA, DESDE DOS MESES ANTES.

SE COMPROBÓ EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA MULTIORGÁNICA INDUCIDA POR FÁRMACOS (DIDMOHS, SIGLAS EN INGLÉS). SU RESPUESTA TERAPÉUTICA FUE INMEDIATA A LA ADMINISTRACIÓN DE PULSOS INTRAVENOSOS DE METILPREDNISOLONA, CON RECUPERACIÓN FUNCIONAL CUTÁNEA Y DE TODOS LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO QUE HABÍA MODIFICADO.

PALABRAS CLAVES: HIPERSENSIBILIDAD FÁRMACO-INDUCIDA, EXANTEMA, CARBAMAZEPINA, METILPREDNISOLONA

Abstract

62 YEAR OLD FEMININE PATIENT, WHO WAS HOSPITALIZED FOR PRESENTING DETERIORATION OF CONSCIENCE, FEVER, WITH GENERALIZED MACULOPAPULAR EXANTHEM, WHICH LATER EVOLVED TO ERYTHRODERMA AND JAUNDICE. SHE ALSO HAD LYMPHADENOPATHY AND LABORATORY DATA SUGGESTED MULTIORGAN DYSFUNCTION (HEPATIC ENZYMES, CREATININE, EOSINOPHILIA AND ATYPICAL LYMPHOCYTOSIS). THE MOST RELEVANT BACKGROUND DATA WAS THE USE OF CARBAMAZEPINE SINCE TWO MONTHS BEFORE. "DRUG-INDUCED DELAYED MULTIORGAN HYPERSENSITIVITY SYNDROME" (DIDMOHS) WAS CORROBORATED. HER THERAPEUTICAL RESPONSE WAS IMMEDIATE AFTER THE ADMINISTRATION OF INTRAVENOUS PULSES OF METHYLSPREDNISOLONE, WITH FUNCTIONAL CUTANEOUS RECOVERY AND ALL THE LABORATORY PARAMETERS WHICH WERE MODIFIED.

KEY WORDS: DRUG-INDUCED HYPERSENSITIVITY, EXANTHEM, CARBAMAZEPINE, METHYLSPREDNISOLONE

La urgencia: mujer de 62 años de edad atendida como interconsulta hospitalaria por fiebre cotidiana hasta de 39.6°C, erupción generalizada con importante edema facial, ictericia, soporosa, postrada y deshidratada, con siete días de evolución.

Ficha de identificación: paciente obesa desde la adolescencia, casada, que labora en tortillería, con antecedente de diabetes mellitus tipo II desde los 46 años, en aceptable control con la combinación de glibenclamida y metformina, el evento más reciente motivó su internación. Estaba tomando carbamazepina desde dos meses antes.

Interrogatorio intencionado: se realizó con los diversos familiares que acompañaban a la enferma al momento de la interconsulta. Mencionaron que la paciente sufría dolor paroxístico nocturno, urente y progresivo, en ambos miembros inferiores, desde las rodillas hasta las puntas de los dedos de los pies, que le generaba importante insomnio y con tiempo de evolución estimado desde tres meses antes de su internamiento.

La atendió su internista habitual quien solicitó exámenes generales (los cuales no revelaron alteraciones en glucemia, creatinina ni pruebas de funcionamiento hepático) e

indicó que se trataba de “neuropatía periférica sensitiva” secundaria a diabetes *mellitus*. Le prescribió carbamazepina de “liberación prolongada” a razón de 200 mg por día. Dos semanas después las molestias persistían y el facultativo decidió incrementar la dosis a 400 mg por día y adicionó complejo B intramuscular (cuatro dosis). Una semana antes de la internación, la paciente reportó astenia severa, anorexia, dolor lumbar, febrícula incuantificada e hinchazón tanto facial como de manos y pies. Cuando la revisó su médico la encontró febril, con tinte icterico, edematizada de forma general, con erupción generalizada, disminución del estado de alerta y dolor a la percusión de fosas renales. Con el probable diagnóstico de sepsis secundaria a infección “renal o hepática” y descontrol glucémico, se le internó esa misma noche. Dos días después, se solicitó interconsulta en dermatología e infectología.

Exploración física: T.A.: 136/min; temperatura 38.9° C; pulso 92/min irregular; EF: encamada, con evidente ataque al estado general, en escala de Glasgow 9; respondía con dificultad a las preguntas, soporosa y quejumbrosa. No se registró lateralización ni modificaciones en los reflejos ni movimientos anormales. No se encontraron signos de rueda dentada o asterixos. Tinte icterico en escleróticas.

Exploración dermatológica: con patrón de disposición más franco en cabeza (región facial), tronco y todas las extremidades desde sus raíces. Bilateral y simétrica. Destacaba un exantema generalizado eritematovioláceo, con piel caliente, edematosa, predominio intenso en la cara (peripalpebral), manos y pies, así como tendencia a anasarca, exulceraciones en los labios y “pseudovesículas”. No se evidenciaron lesiones en escarapela ni había signo de Nikolsky. Presentaba ictericia conjuntival +++ y adenopatías en cuello y axilas, de 1 a 2 cm de diámetro, blandas, múltiples y coalescentes. No se logró detectar hepato o esplenomegalias.

Hallazgos de laboratorio: Hb 15.4, leucocitos 13,500, neutrófilos 62%, linfocitos 21%, eosinófilos 9%, monocitos 3%, basófilos 2%, bandas 3%, plaquetas 143,000, glucemia 167, creatinina (2.58 mg/dL), urea 78 mg/dL, electrolitos, calcio amilasa, lipasa, HbA1c glicosilada y perfil de lípidos normales.

Pruebas de funcionamiento hepático a su ingreso: aspartatoamino transferasa (248 U/L), alaninoamino transferasa (366 U/L), deshidrogenasa láctica (310 U/L) y fosfatasa alcalina (847 U/L). Gamma-glutamil-transpeptidasa (294 U/L), bilirrubinas totales 6.9. B.D. 2.3. B.I. 4.6.

Mismas pruebas a las 72 horas de hospitalizada: aspartatoamino transferasa (467 U/L), alaninoamino transferasa (649 U/L), deshidrogenasa láctica (374 U/L) y fosfatasa alcalina

(1109 U/L). Bilirrubinas totales 15.8. B.D. 6.2. B.I. 9.6. Nueva BH: leucocitos de 24,000, eosinófilos de 26% y 3% de linfocitos atípicos, plaquetas 57,000, anticuerpos antirubéola IgG e IgM negativos, antiestreptolisinas 50 UI. Serología para hepatitis viral B y C: negativa. Anticuerpos anticito-megalovirus, cultivo de exudado faríngeo, tres hemocultivos, urocultivos, coproparasitoscópicos: negativos. US de hígado y vías biliares: colestasis intrahepática, sin evidencia de litos ni tumoraciones periductales hepatopancreáticas.

Biopsia de piel: se encontró necrosis de queratinocitos, infiltrado linfocitario en la interfase dermoepidérmica y perivasicular, sin datos de vasculitis.

Diagnóstico: **síndrome de hipersensibilidad retardada multiorgánica** (DIDMOHS o síndrome de hipersensibilidad por carbamazepina).

Decisión crítica: cuidados básicos de terapia intermedia, catéter central permanente para iniciar soluciones parenterales con reposición de líquidos electrolitos e insulina. Metilprednisolona en bolos, a razón de un gramo cada 24 horas, durante cinco días. Omeprazol y almagato orales. Fomentos con sulfato de aluminio y zinc. Emolientes tópicos con avena realba y complejo higroplex HHG; se instaló sonda de foley de forma permanente.

Evolución y tratamiento: durante las primeras 72 horas de hospitalización su evolución fue tórpida, continuando con mal estado general, hipertermia sostenida; el exantema se volvió purpúrico, con incremento notable del edema facial (con predominio periorbitario) y de las extremidades así como exulceraciones en algunas áreas como boca, manos, perianeo y vulva. La cuenta leucocitaria se incrementó hasta 24,000, destacando de su diferencial la eosinofilia hasta 26%, aparición de linfocitos atípicos en 3%, trombocitopenia progresiva hasta 57,000; transaminasas y bilirrubinas progresivamente elevadas.

A las 48 horas de iniciado el corticoesteroide intravenoso (metilprednisolona), el edema facial empezó a mejorar, recuperó su estado de alerta, aunque persistía la fiebre, se presentaba en forma más esporádica y no mayor a 38.3° C. Las lesiones dermatológicas empezaron a disminuir en color, extensión y edema.

A los 12 días de hospitalización, no presentaba ictericia, la piel facial y de las extremidades mostraba descamación furfurácea mínima y la textura cutánea era normal. Desapareció la adenopatía detectada a su ingreso. Las bilirrubinas totales habían bajado a 2.2 y ambas transaminasas a menos de 200. Se dio de alta a la paciente con tratamiento a base de 50 mg de prednisona con esquema de reducción progresiva.



Imagen clínica 1. Aspecto inicial.



Imagen clínica 4. Aspecto inicial.



Imagen clínica 2. Aspecto inicial.



Imagen clínica 5. Aspecto inicial.



Imagen clínica 3. Aspecto inicial.



Imagen clínica 6. Aspecto inicial.



Imagen clínica 7. Fase intermedia a los 6 días.



Imagen clínica 8. Fase intermedia a los 6 días.

Concepto unificador: este caso corresponde a una grave reacción adversa secundaria a carbamazepina, de naturaleza idiosincrásica y cuyo mecanismo patogénico aún es discutible. Esencialmente se caracterizó por una tríada clínica consistente en: fiebre, exantema cutáneo y compromiso de diversos órganos (entre los que destaca el daño por colestasis intrahepática y la eosinofilia con linfocitosis atípica), con tiempo de incubación estimado de dos meses y que se logró resolver satisfactoriamente pronto y sin secuelas anatomofuncionales.

En este caso es notable que pasaron aproximadamente siete semanas para que se presentara el cuadro o quizás se presentó en relación adicional con la dosis (se le había prescrito la presentación de liberación prolongada).

Como sinonimia también se aceptan: *sulfone syndrome*, *dilantin hypersensitivity*, *Kawasaki-like syndrome*, *mononucleosis-like syndrome* o síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivos, entre otros.^{1,2}

Recientemente, y en un intento por estandarizar una reacción adversa que puede ser potencialmente fatal, se han propuesto términos como *drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome* (DIDMOHS), *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) y síndrome de hipersensibilidad a fármacos (SHF).³ Cualquiera de estos términos lo define con precisión, aunque la tendencia actual mantiene la denominación original de DIDMOHS y síndrome de hipersensibilidad.^{2,3}

La mayoría de las vías metabólicas detoxificantes se encuentran bajo control genético y la alteración de las mismas permite producir y acumular metabolitos intermedios que pueden ser reactivos o poseer toxicidad e inmunogeni-

cidad individuales.⁴ Un desbalance entre la formación de esos metabolitos y la detoxificación enzimática conducen a su acumulación, que actúa en forma de haptenos provocando una respuesta inmune al unirse covalentemente a proteínas diana, lo cual causa muerte celular, o interactuando con ácidos nucleicos, lo que conduce a una mutación que genera nuevos antígenos.⁵

La mediación de estos productos metabólicos en el desarrollo de la reacción apoya los hallazgos antes descritos en relación con la respuesta inmune frente a componentes del sistema microsomal.⁶ La incidencia real del DIDMOHS es difícil de estimar debido a la ausencia de criterios diagnósticos claros, aunque existen algunos datos epidemiológicos en relación con los anticonvulsivos, ya que estos fármacos son los que se asocian con mayor frecuencia.^{4,7} Se calcula que en estos casos la frecuencia del DIDMOHS oscila entre 1 y 1:10,000.⁶

Mediante el análisis de una base de datos poblacional, se ha calculado el riesgo de desarrollar el cuadro durante los primeros 60 días tras la primera o la segunda prescripción del fármaco desencadenante, y esto representa un riesgo de 2.3 a 3.5 por cada 10,000 pacientes expuestos a fenitoína y de 1:4.1 por cada 10,000 pacientes expuestos a carbamazepina.^{4,6,7}

Por otro lado, se ha estimado que en los pacientes en quienes se lleva a cabo profilaxis con fenitoína tras haber padecido algún accidente cerebral agudo, la frecuencia puede alcanzar hasta 1%.⁸ Asimismo se aprecian algunas diferencias por sexo, edad, intervalo cronológico entre la ingestión del fármaco y las manifestaciones clínicas.

La afección es más común en mujeres que en hombres, con edades que van en promedio de 33 a 43 años, respecti-

vamente. La media de intervalo entre ingesta y cuadro clínico es de tres semanas en mujeres y 5.25 semanas en hombres, lo cual se atribuye en las primeras a algún posible efecto autoinmune estrógeno-dependiente.⁹

En pacientes previamente sensibilizados suele aparecer de forma más temprana, así como en aquellos que padecieron con anterioridad un DIDMOHS. Los hallazgos clínicos se instauran a las pocas horas de la reintroducción del fármaco.¹⁰

La forma clínica de presentación y la gravedad del cuadro es similar en todos los fármacos relacionados, aunque en algunos casos existen características clínicas especiales. La primera manifestación suele ser la fiebre, que está presente en la mayoría de los pacientes con este síndrome. A las 24-48 horas aparecen las lesiones cutáneas, junto con linfadenopatías localizadas o generalizadas, edema facial y, en ocasiones, faringitis. Más tarde, pueden verse involucrados otros órganos.^{1,8,10}

El exantema se inicia primero en la cara, causando gran edema en la misma y en la región periorbitaria, lo que constituye un signo clínico típico de este síndrome, se extiende a las extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores. La erupción se vuelve infiltrada, edematosas, presenta acentuación folicular y se instaura entre dos y ocho semanas después de introducir el fármaco causal, aunque también se ha atribuido a fármacos administrados durante largos períodos, progresiva a una eritrodermia exfoliativa con fiebre, adenopatía y ataque multivisceral.¹¹

Aunque se han descrito diferentes formas de lesión cutánea en el contexto de un DIDMOHS que generan un aspecto de "pseudovesiculación", pueden existir ampollas aisladas que afectan sobre todo los labios y la faringe. Para diagnosticar

esta erupción, el médico se orienta por la secuencia en que se van afectando la cara, las extremidades superiores y la región superior del tronco, y suele constituir una característica de las zonas que más tarde se extienden de forma caudal hasta afectar las extremidades inferiores, y luego, conforme evoluciona el padecimiento, el exantema se torna purpúrico, sobre todo en las extremidades, y se convierte en una descamación extensa en la que aparece un franco aspecto eritrodérmico.¹²

En la patogenia de este síndrome se han implicado factores hereditarios, por lo que se debe tener en cuenta que los familiares de primer grado de un paciente con DIDMOHS tienen un mayor riesgo de desarrollar este síndrome si se exponen a un fármaco susceptible. Así, en el caso de la fenitoína, se calcula que el riesgo en los hermanos gemelos de un paciente afectado alcanza 25%.^{13,14}

En la última década los fármacos que encabezan las listas mundiales son allopurinol, antiretrovirales para VIH, antihipertensivos, dapsone y minociclina.^{8,10}

Diversos casos registrados de DIDMOHS se han asociado con infección viral concomitante, en los que se citan algunos hechos de asociación: anticuerpos anti-HHV6 (agente causal del exantema súbito de la infancia),¹⁵ IgG anti-HHV6 (como algunos casos reportados con el uso swfasala-zinc)¹⁶ y comprobación del virus en las células mononucleares periféricas o en las lesiones cutáneas,¹⁷ presencia de linfocitos T CD8+ secretando TNF alfa e IFN gamma en semejanza ligada a la respuesta frente a virus Epstein Barr (pseudomononucleosis) o Citomegalovirus,¹⁸ por lo que la correlación *in vitro* a su expresión *in vivo* deberá definirse. Es de llamar la atención que antibióticos cuyo uso va en ascenso (teicoplanina y vancomicina)¹⁹ se consideren precipitadores de un sín-



Imagen clínica 9. A los 14 días.



Imagen clínica 10. A los 14 días.

drome cuyo origen se especula se sinergiza por infección o que sea un símil de la respuesta injerto contra huésped.²⁰

En cuanto a sus hallazgos histopatológicos, se describe que corresponde a una dermatitis de interfase con infiltrado linfoidal en "banda" de linfocitos atípicos o localizado alrededor de los vasos. Existe poca necrosis epidérmica y, eventualmente, se pueden encontrar pústulas estériles.^{1,6,12}

Las linfadenopatías constituyen la manifestación clínica más frecuente, tras la fiebre y el exantema cutáneo, suelen presentar una consistencia blanda y pueden ser localizadas (más en la región cervical) o generalizadas.^{11,21}

En su estudio anatómopatológico se suele observar una hiperplasia linfoidal benigna, aunque también se han descrito casos en los que los cambios microscópicos son idénticos a los de un linfoma, pero que se resuelven tras la supresión del fármaco desencadenante (seudolinfoma),²² que ya se han reportado inducidos por carbamazepina, ya que en ocasiones estas dos entidades se han confundido porque los medicamentos causantes suelen ser los mismos. A pesar de ello, las lesiones cutáneas son diferentes tanto desde el punto de vista clínico como anatómopatológico.²³ Otros autores describen que con frecuencia hay linfadenopatía localizada o generalizada dolorosa que histológicamente puede mostrar dos tipos de patrones: hiperplasia linfoidal con arquitectura ganglionar conservada, o bien, patrón pseudolinfomatoide con abundantes células atípicas, células plasmáticas, necrosis, edema y mitosis.^{8,24,25}

El hígado es el órgano interno involucrado con más frecuencia en el DIDMOHS y, según algunas series, esto ocurre entre 34 y 94% de los pacientes afectados.²⁶ Puede haber desde alteraciones bioquímicas sin repercusión clínica, hepatitis aguda de curso benigno y anictérica, hasta afectación hepática con insuficiencia hepática aguda por necrosis masiva.^{1,4} Junto con la elevación de las transaminasas se puede encontrar cierto grado de colestasis, lo que configura una hepatitis tóxica de patrón mixto.^{10,26} La gravedad de la lesión hepática está directamente relacionada con la duración del intervalo entre el inicio del cuadro y el cese del tratamiento del fármaco responsable. Con hepatopatía, la mortalidad oscila entre 18 y 40% y constituye, por tanto, la causa más frecuente de muerte por este síndrome.^{7,14}

Las anormalidades hematológicas son de dos tipos: reactivas, las más frecuentes (linfocitosis atípica, eosinofilia, etc.) o tóxicas (trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosis y/o anemia).^{8,11,14} Cuando el recuento de eosinófilos es superior a $1.5 \times 10^9/L$, pueden aparecer alteraciones cardíacas, gastrointestinales, neurológicas, pulmonares y renales,

debido a los efectos tóxicos de aquéllos sobre el endotelio vascular o el músculo cardíaco (miocarditis eosinofílica).^{1,14}

También se han descrito anormalidades como anemias hemolíticas Coombs negativas, déficits selectivos de IgA y panhipogammaglobulinemias reversibles tras la suspensión del tratamiento, vasculitis granulomatosa sistémica, meningoencefalitis, colitis inducida y datos similares a la mononucleosis, entre otros.^{9,10,14}

La afección pulmonar en el contexto de un DIDMOHS es infrecuente y se debe sospechar ante la existencia de disnea, hipoxemia e infiltrados pulmonares bilaterales. Así, se ha informado un caso de bronquiolitis obliterante y neumonía secundaria en un paciente con un síndrome de hipersensibilidad por fenitoína y casos de neumonitis inducidas por carbamazepina y minociclina.²⁷

Además de las manifestaciones señaladas, el DIDMOHS se puede presentar en forma de fallo multiorgánico y es posible encontrar casos de afección renal (en general en forma de nefritis), pulmonar, cardiaca, gastrointestinal, tiroidea (lo más habitual es el hipotiroidismo), cerebral, etcétera.^{8,14}

El diagnóstico diferencial del DIDMOHS incluye numerosos procesos, como las enfermedades del tejido conectivo-vascular, infecciones virales (virus de la hepatitis, influenza, citomegalovirus, VIH, virus de Epstein-Bar), síndrome de Kawasaki, linfomas, sífilis, porfirias, síndrome hipereosinofílico, síndrome del shock tóxico y otras reacciones farmacológicas.⁸ No obstante, el principal diagnóstico diferencial se debe establecer con una sepsis grave, dada la opuesta actitud terapéutica que debería adoptarse ante uno u otro diagnóstico y el pronto inicio con corticoesteroides sistémicos, inmunoglobulina o ciclosporina intravenosa y que marcan la diferencia entre el alto índice de mortandad y la recuperación *ad integrum* del paciente.²⁸

Desde el punto de vista dermatológico, se puede confundir con otras reacciones farmacológicas graves, principalmente el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necroli sis epidérmica tóxica, en una lista cada vez más larga de fármacos que pueden precipitar estas diversas entidades.²⁹ El relato de este caso de DIDMOHS trae a la memoria que, tal y como enunció Thomas Alva Edison, "una experiencia nunca es un fracaso, pues siempre viene a demostrar algo", hecho que se comprueba al presenciar el efecto tóxico potencial de cualquier fármaco.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Callen JP, Jorizzo J, Bologna J, Piette WW y Zone JJ, *Dermatological signs of internal medicine*, 3^a ed., Saunders, Philadelphia, 2003; 343-351.

CUADRO 1

*Características y su frecuencia en el diagnóstico de DIDMOHS
(tomado de C. Vittorio y J. Muglia¹⁴)*

Fiebre	100	Alt. hematológicas	23
Exantema cutáneo	87	Mialgia-artralgia	21
Linfadenopatías	70	Nefritis	11
Hepatitis	51	Faringitis	10
Eosinofilia	30	Afección pulmonar	9
Edema facial o periorbitario	25	Linfocitosis atípica	6

CUADRO 2

*Fármacos que hasta el momento han sido causa de DIDMOHS
(tomada de Jerome Z. Litt²⁹)*

Abacavir	Mexiletina
Alopurinol	Midecamicina
Atenolol	Minociclina
Antag. canales Ca++	Nevirapina
Azatioprina	Primidona
Captopril	Procarbicina
Carbamazepina	Ranitidina
Clorpropamida	Sorbinil
Diltiazem	Sulfametoxazol
Fenilbutazona	Sulfasalazina
Fenitoína	Sulfona
Fenobarbital	Sulfonamida
Felbamato	Talidomida
Isoniazida	Terbinafina
Lamotrigina	Teicoplanina
Metildopa	Trimetoprim
Metronidazol	Zalcitabina

2. Sontheimer R y Houpt K, *DIDMOHS: a proposed consensus nomenclature for the drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome*, Arch Dermatol 1998; 134: 874-875.
3. Bocquet H, Bagot M y Roujeau JC, *DIDMOHS: a proposed consensus nomenclature for the drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome (in reply)*, Arch Dermatol 1998;134: 875.
4. Ben-Ari Maoz K y Brenner S, *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome: Sex and the Causative Agent*, SKINmed 2007; 6 (6): 271-273.
5. Karduan SH, Sidoroff FL, Valeyrie-Allanore S y Rojeau JC, *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: 575-612.
6. Sullivan JR y Shear NH, *The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis?*, Arch Dermatol 2001;137: 357-364.
7. Revuz J, *New advances in severe adverse drug reactions*, Dermatol Clin 2001; 19: 697-708.

8. Pérez A, Calvo E, Lozano C y Espinós D, *Síndrome de bipersensibilidad retardada a fármacos*, Rev Clin Esp 2002; 202:339-346.
9. Bocquet H, Bagot y Roujeau JC, *Drug-induced pseudolymphoma and drug induced hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS)*, Semin Cutan Med Surg 1996;15: 250-257.
10. Wolverton SE, *Comprehensive dermatologic drug therapy*, 2^a ed., Saunders Elsevier, Philadelphia, 2007; 978-988.
11. Wolf K, Goldsmith LA, Katz Gilchrest SI, Paller AS y Leffell DJ, *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*, 7^a ed., McGraw Hill Medical, Nueva York, 2008; 355-361.
12. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al., *Dermatology*, 2^a ed., Mosby-Elsevier, St. Louis, 2008; 310-311.
13. Gennis M, Vemuri R, Burns R, Hill J, Miller M y Spielberg S, *Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin*, Am J Med 1991; 91: 631-635.
14. Vittorio C y Muglia J, *Anticonvulsant hypersensitivity syndrome*, Arch Intern Med 1995; 155: 2285-2290.
15. Descamps V y Valance A, *Association of human herpes virus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, Arc Dermatol 2001; 137: 301-304.
16. Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, et al., *Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpes 6*, Arch Dermatol 1998; 134: 1113-1117.
17. Suzuki Y, Inagi T, Aono et al., *Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome*, Arch Dermatol 1998; 134: 1108-1112.
18. Kano Y, Inaoka M y Shiohara T, *Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia*, Arch Dermatol 2004; 140: 183-188.
19. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Nara T, Nishimura Y, Yamamoto S y Kishimoto S, *DRESS syndrome caused by teicoplanin and vancomycin, associated with reactivation of human herpesvirus-6*, Int Jou Dermatol 2007, 46: 654-655.
20. Shiohara T, y KanoY, *Are viral infections responsible for the development of drug-induced hypersensitivity syndrome as well as graft-versus-host diseases?*, Dermatology 2005; 210: 259-260.
21. Callot V, Roujeau JC, Bagot M, Wechsler J, Chosidow O, Souteyrand P, et al., *Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome*, Arch Dermatol 1996; 132: 1315-1321.
22. Durán M y Danés I, *Síndrome de bipersensibilidad por antiepilepticos*, Med Clin 2001; 115: 155-156.
23. Tennis P y Stern R, *Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study*, Neurology 1997; 49: 542-546.
24. Tas S y Simonart T, *Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update*, Dermatology. 2003; 206: 353-356.
25. Chang D y Shear N, *Cutaneous reactions to anticonvulsants*, Semin Neurol 1992; 12: 329-337.
26. Pinós T, Ramoneda S, Palacín A y Quesada A, *Hepatitis tóxica por difenilidantoínas: aportación y estudio de un nuevo caso y revisión de la literatura*, Gastroenterol Hepatol 1987; 9: 458-461.
27. Angle P, Thomas P, Chiu B y Freedman J, *Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and cold agglutinin disease associated with phenytoin hypersensitivity syndrome*, Chest 1997; 112: 1697-1699.
28. Lebow MG, Heymann WR, Berth-Jones J y Coulson I, *Treatment of skin disease, comprehensive therapeutic strategies*, 2^a ed., Mosby Elsevier, St. Louis, 2006, 178-179.
29. Litt JZ, *Drug eruption reference manual*, 14^a ed., Informa Healthcare, Nueva York, 2008, 589-643.