

Medicent Electrón. 2020 abr.-jun.;24(2)

Informe de Caso

## Síndrome de DRESS secundario a alopurinol

### DRESS syndrome secondary to allopurinol

Mabel González Escudero<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8657-5996>

Noel David Pérez Acosta<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7838-7482>

Lázaro Roque Pérez<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5944-6694>

<sup>1</sup>Hospital Provincial General Universitario Mártires del 9 de Abril. Sagua la Grande. Villa Clara. Cuba.

<sup>2</sup>Policlínico Universitario Idalberto Revuelta. Sagua la Grande. Villa Clara. Cuba.

<sup>3</sup>Filial de Ciencias Médicas Lidia Doce Sánchez. Sagua la Grande. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

\* Autor para la correspondencia: Correo electrónico: [noelpa@infomed.sld.cu](mailto:noelpa@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

El síndrome de hipersensibilidad por fármacos, también conocido como síndrome de DRESS, es una farmacodermia grave que se caracteriza por una erupción polimorfa diseminada, fiebre y compromiso multiorgánico. Este padecimiento tiene una incidencia que oscila entre el 0,1 % y el 0,01 % de las exposiciones farmacológicas, con una probabilidad de fallecimiento de un 20 % al 30 %. Fue descrito por primera vez en el año 1936, como una reacción adversa a la fenitoína. En la actualidad se reconoce que puede estar asociado a otros fármacos como: abacavir, metronidazol, doxiciclina, isoniazida, carbamacepina, fenobarbital, beta-bloqueadores, dapsona, ranitidina, antiinflamatorios no esteroideos y el alopurinol.

Se presenta un paciente de 69 años de edad que desarrolló un síndrome de DRESS secundario a alopurinol. El paciente mostró signos poco frecuentes de esta rara enfermedad: linfocitos atípicos, hepatomegalia y afección renal; falleció poco después debido a un choque séptico por estafilococo áureo.

**DeCS:** alopurinol/efectos adversos; síndrome de hipersensibilidad a medicamentos.

## ABSTRACT

Drug hypersensitivity syndrome, also known as DRESS syndrome, is a severe pharmacodermia characterized by a polymorphous disseminated rash, fever, and multi-organ involvement. Its incidence ranges between 0.1 to 0.01% from the pharmacological exposures, with a probability of death ranging from 20 to 30%. It was first described in 1936 as an adverse reaction to phenytoin. Nowadays, it is known that it can also be associated with other drugs such as abacavir, metronidazole, doxycycline, isoniazid, carbamazepine, phenobarbital, beta-blockers, dapsone, ranitidine, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and allopurinol. We present a 69-year-old male patient who developed a DRESS syndrome secondary to alupurinol. The patient showed unusual signs of this rare disease such as atypical lymphocytes, hepatomegaly and kidney disease; he dies shortly after from a septic shock due to *Staphylococcus aureus*.

**DeCS:** allopurinol/adverse effects; drug hypersensitivity syndrome.

Recibido: 9/04/2019

Aprobado: 25/12/2019

La piel es uno de los órganos más afectados por las reacciones adversas a los medicamentos, con una incidencia aproximada del 19 % de los pacientes hospitalizados; sin embargo, solo el 2-5 % de las reacciones cutáneas adversas a los fármacos se consideran graves. En esta categoría, conocida como

farmacodermias graves, se encuentran: el síndrome de Stevens Johnson, la necrolisis tóxica epidérmica, el síndrome de hipersensibilidad por fármacos y la pustulosis exantemática aguda generalizada.<sup>(1)</sup>

El síndrome de hipersensibilidad por fármacos, también conocido como síndrome de DRESS, que es el acrónimo anglosajón de reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), es una afección grave, rara e inducida por drogas; se caracteriza por una erupción polimorfa diseminada, fiebre y compromiso multiorgánico. Dicha afección es propia de cada individuo y no guarda relación con la dosis del medicamento.<sup>(2)</sup>

Este padecimiento tiene una incidencia que oscila del 0,1 % al 0,01 % de las exposiciones farmacológicas, y de 0,4 casos por cada 1 000 000 de habitantes en la población general. La probabilidad de fallecimiento es de un 20 % al 30 % aproximadamente, es más común en los adultos y se presenta con una edad promedio de  $40,7 \pm 20,9$  años, sin predominio de género.<sup>(2,3)</sup>

La incidencia en Cuba del síndrome de DRESS se desconoce. Uno de sus antecedentes se corresponde al caso presentado por Rangel-Betarte y colaboradores,<sup>(4)</sup> de un niño de la provincia de Cienfuegos, donde el fármaco desencadenante de la hipersensibilidad fue la carbamazepina.

Este síndrome fue descrito por primera vez en el año 1936 como una reacción adversa a la fenitoína.<sup>(5)</sup> Actualmente se conoce que el síndrome de DRESS también puede estar asociado a otros fármacos como: carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, sulfonamidas, dapsona, minociclina, alopurinol, bloqueadores de canales de calcio, terbinafina, vancomicina, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos antituberculosos, agentes biológicos y drogas antirretrovirales.<sup>(6)</sup>

La patogenia del síndrome de DRESS no ha sido del todo esclarecida. Se presume que sea multifactorial, y que en este intervienen diversos mecanismos como: los defectos de desintoxicación que producen metabolitos reactivos que actúan como haptenos y desencadenan una respuesta inmune específica contra el fármaco, mediada por los linfocitos T, las infecciones, como la reactivación de herpes virus tipo 6, las alteraciones inmunológicas, y la predisposición genética

relacionada con el alelo HLA-B\*1502,<sup>(2,5)</sup> que interviene en la alteración del metabolismo del fármaco. Los linfocitos T activados liberan interleucina 5 (IL-5), sustancia que promueve la característica infiltración del tejido por los eosinófilos.<sup>(7)</sup>

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, y muchas veces resulta complejo debido a la gran variabilidad de patrones, tanto de la afección cutánea (erupción morbiliforme, erupción eritodérmica y exantema como una púrpura diseminada que evolucionan hacia: descamación fina, edema facial, pústulas faciales, lesiones en diana atípicas y dermatitis exfoliativa con toma de mucosas) como de los órganos internos que se ven involucrados (adenopatías, hepatitis tóxica aguda, insuficiencia renal, neumonía intersticial con eosinofilia, miocarditis, meningoencefalitis, hemorragia gastrointestinal y tiroiditis autoinmune).<sup>(2)</sup>

Por tanto, en un esfuerzo mancomunado por definir el síndrome DRESS, de manera precisa, se han creado varios sistemas. El más aceptado por la comunidad científica internacional es el sistema de puntuación RegiSCAR (acrónimo del inglés *Severe Cutaneous Adverse Reaction*), que constituye un registro europeo de reacciones cutáneas adversas de carácter grave. En este sentido, el sistema RegiSCAR ha clasificado los casos de probable DRESS en: «no», «posible», «probable» y «definitivo», de acuerdo con el número de criterios diagnósticos cumplidos.<sup>(3)</sup>

Múltiples investigaciones han intentado definir esta rara enfermedad, que se caracteriza principalmente por su variable presentación. Por tal motivo, los autores de este artículo se motivaron a presentar el siguiente caso clínico de un paciente que presentó un síndrome de DRESS secundario a alopurinol.

### **Presentación de caso**

Paciente masculino de 69 años de edad, mestizo, con antecedentes de hipertensión arterial, desde hace aproximadamente 13 años, para lo cual llevaba tratamiento con enalapril (20 mg) 1 tableta cada 12 horas y furosemida (40 mg) 1 tableta diaria. También padecía de insuficiencia cardíaca global, desde hace aproximadamente 10 años, para lo cual llevaba tratamiento con carvedilol (12,5 mg) 1 tableta cada 12 horas, digoxina (0,25 mg) 1 tableta diaria, espironolactona

(25 mg) 1 tableta cada 12 horas, clopidogel (75 mg) 1 tableta diaria y amlodipino ½ tableta diaria. Presentaba el antecedente de un ingreso, 4 semanas antes, a causa de un edema agudo del pulmón, ingreso en el cual se le detectó hiperuricemia para lo que se le indicó tratamiento con alopurinol (100 mg) 1 tableta cada 8 horas. Acudió al cuerpo de guardia del Hospital Provincial General Universitario «Mártires del 9 de Abril» de Sagua la Grande, Villa Clara, por presentar coloración amarilla de la piel. En la anamnesis se observó: alzas térmicas hasta 38,5°C de 3 días de evolución, faringitis, astenia, anorexia, ligera pérdida de peso y orinas escasas u oscuras. Al examen físico se constató: íctero en la piel, mucosas y escleróticas, edema ligero, normotérmico y de fácil godet en tercio inferior de ambos miembros inferiores, así como en el rostro. Por tales motivos fue ingresado en la sala de Medicina Interna de dicha instalación.

Al día siguiente del ingreso, el paciente comenzó con un exantema generalizado tipo púrpura diseminada (Figuras 1 y 2), queilitis (Figura 3) y afectación de la mucosa genital. Persistían los síntomas de fiebre (hasta 38,5°C), faringitis, astenia, anorexia, orinas escasas u oscuras y signos del edema facial (Figura 3). El edema en los miembros inferiores se extendió hasta las bolsas escrotales. El íctero en ese momento solo era francamente visible en las mucosas y las escleróticas, pues el tinte purpúreo de la piel cubría la amarillez icterica, excepto en las flexuras de las falanges de las manos y en algunos parches ictericos aislados de los miembros inferiores.



**Figura 1.** Exantema tipo púrpura diseminada en las manos, que solo deja ver el tinte icterico en las flexuras de las falanges como indican las flechas.



**Figura 2.** Exantema tipo púrpura diseminada en miembros inferiores con parches ictericos aislados como indican las flechas.



**Figura 3.** Compromiso de mucosa (queilitis), edema facial, edema palpebral y dermatitis exfoliativa con toma periocular, sin presencia del signo de Nikolsky.

Ante este cuadro cutáneo complicado, el paciente fue interconsultado con especialistas de Dermatología. Por el antecedente del inicio del tratamiento con alopurinol 4 semanas antes, el cuadro cutáneo descrito y los síntomas y signos sistémicos del paciente, se interpretó el caso como un síndrome de DRESS secundario a alopurinol. Se indicó como tratamiento la suspensión del alopurinol, clobetasol crema 2 veces al día en la piel y prednisolona (20 mg) 3 tabletas al día. En los días posteriores el paciente evolucionó tórpidamente, pues apareció una descamación fina en la zona facial y del abdomen, que se convirtió en una dermatitis exfoliativa, se agravó la queilitis, la toma de mucosa genital y presentó toma periocular (Figura 3). Ante este cuadro se decidió tratar al paciente según los lineamientos adoptados para quemaduras: ambiente templado, corrección de trastornos electrolíticos, elevación del consumo de calorías y prevención de la sepsis.

El paciente falleció en el día 15 de la estadía hospitalaria, a consecuencia de un *shock séptico* por *Staphylococcus aureus*.

Durante la estadía hospitalaria se le realizaron al paciente los siguientes complementarios:

En el ingreso anterior 4 semanas antes:

- Transaminasa glutámico-pirúvica (TGP): 20,0 U/L.
- Transaminasa glutámico-oxalacética (TGO): 23,3 U/L
- Creatinina: 135 umol/L
- Ácido úrico: 604 umol/L

En el ingreso actual:

- Hemoglobina: 91 g/L
- Leucograma: 15,0 x 10<sup>9</sup>/L (polimorfonucleares neutrófilos: 0,54, linfocitos: 0,36, eosinófilos: 0,10).
- Creatinina: 195 umol/L
- Ácido úrico: 548 umol/L
- TGP: 114,8 U/L
- TGO:106,2 U/L
- Fosfatasa alcalina: 337 U/L
- Bilirrubina total: 87,8 umol/L (directa 58,3 umol/L)
- Velocidad de sedimentación globular: 78 mm/h
- Lámina periférica: Hematíes con hipocromía y anisocitosis, plaquetas normales en número y agregación, leucocitos aumentados en número, con predominio de linfocitos, se observaron algunos linfocitos atípicos y sombras de Gumprecht, polimorfonucleares neutrófilos: 0,51, linfocitos: 0,36, eosinófilos: 0,13.
- Ultrasonido abdominal: Hígado con cambios en su ecotextura que sobrepasa en más menos 1,0 cm el reborde costal. No imagen nodular. Ambos riñones con adecuada relación córtico-medular, sin litiasis ni dilatación. Esplenomegalia ligera. No adenopatía intraabdominal. No líquido libre en cavidad.
- Serología: No reactiva.

- VIH: Negativo.
- Antígeno para Hepatitis B: Negativo.
- Anticuerpo contra la Hepatitis C: Negativo.
- Biopsia de piel de la espalda: infiltrado histiocitario en el plexo vascular superficial que se acompaña de componente linfocitario mixto. La epidermis presentaba algún disqueratinocito en capas altas y no se evidenciaban granulomas ni agentes infecciosos. Se informa: dermatitis histiocitaria asociada a cambios epidérmicos secundaria a fármacos.
- Hemocultivos seriados: *Staphylococcus aureus*.

Finalmente, el diagnóstico clínico de síndrome de DRESS fue apoyado por la puntuación final de 6 puntos que obtuvo el paciente, según el sistema RegiSCAR (más de 5: definitivo):<sup>(3)</sup>

- Eosinofilia: 1 punto.
- Linfocitos atípicos: 1 punto.
- Erupción cutánea que ocupa más del 50 % de la piel: 1 punto.
- Erupción cutánea sugerente de DRESS: 1 punto.
- Involucración del hígado (se plantea por la hepatomegalia y el ascenso agudo de las transaminasas del ingreso anterior 4 semanas atrás en relación al ingreso actual): 1 punto.
- Involucración de los riñones (se plantea por los edemas que presentó el paciente y el ascenso agudo de la creatinina del ingreso anterior 4 semanas atrás en relación al ingreso actual): 1 punto.

### **Comentario**

Los pacientes con tratamiento de alopurinol poseen el riesgo de presentar reacciones potencialmente letales, por ejemplo, el síndrome de DRESS, como el caso que se presenta; sin embargo, solo el 11 % de los pacientes que desarrollan este síndrome es a causa de este medicamento.<sup>(3)</sup>

Las manifestaciones clínicas del síndrome de DRESS suelen iniciar de 4 a 8 semanas después de la ingesta del fármaco asociado. Los pacientes más susceptibles son aquellos con edad avanzada o portadores de nefropatías subyacentes tratados con tiazidas, o dosis inapropiadas del fármaco.<sup>(8)</sup> El caso que se presenta coincide con varios de estos datos, pues el paciente comenzó con los síntomas de hipersensibilidad alrededor de 4 semanas después de iniciar el tratamiento con alopurinol, y tenía como factor de riesgo ser de la tercera edad (69 años).

El cuadro clínico cutáneo del síndrome de DRESS secundario al alopurinol es muy semejante al causado por otros fármacos. Se caracteriza por un exantema extenso de características morbiliformes, muy pruriginoso, que compromete el tronco y las extremidades, así como la cara y las mucosas. La erupción maculopapular llega a evolucionar a la eritrodermia con descamación.<sup>(3)</sup>

La erupción morbiliforme puede tornarse purpúrea en las extremidades. La cara, el tronco y las extremidades superiores son las primeras áreas afectadas y posteriormente las extremidades inferiores. El 100 % de los pacientes presenta estas erupciones en más del 50 % del área total de la superficie corporal.<sup>(3)</sup>

Osuna y colaboradores<sup>(2)</sup> plantearon que el edema facial, si bien es poco frecuente en los pacientes con síndrome de DRESS (25 %), es un signo clínico importante que sugiere el diagnóstico y gravedad del cuadro. Por su parte, Muciño-Bermejo y colaboradores<sup>(3)</sup> también exponen que otra manifestación clínica cutánea característica del síndrome de DRESS es la queilitis (39 %). Estas dos manifestaciones clínicas fueron evidenciadas en el paciente que se presentó.

El compromiso de los órganos internos ocurre en el 88 % de los pacientes. De estos: el 94 % presenta afección hepática, manifestada como elevación de las transaminasas en un 59 %, y hepatomegalia en el 12 % de los pacientes. También pueden presentar colestasis o hepatitis fulminante. El 8 % presenta afección renal, ya sea: nefropatía tubulointersticial con elevación de creatinina, hematuria microscópica, proteinuria e insuficiencia renal aguda. El 5 % presenta afección pulmonar, el 2 % afección del sistema nervioso central y el 2 % afección cardíaca, que puede ser pericarditis o miocarditis.<sup>(8)</sup>

En cuanto a las anomalías hematológicas: 66% de los pacientes presenta eosinofilia, con cuentas absolutas de eosinófilos promedio de 3,5 a 4,1 10/L. Otras anomalías hematológicas descritas incluyen: linfopenia (51,9 %), linfocitosis atípica (18,5 %) y trombocitopenia (3,7 %).<sup>(8)</sup>

El paciente de este informe de caso manifestó como síntomas sistémicos del síndrome de DRESS: la afectación hepática con elevación de las transaminasas y hepatomegalia, insuficiencia renal aguda, eosinofilia y linfocitosis atípica (Sombras de Gumprecht). De estas manifestaciones clínicas sistémicas: la hepatomegalia, la insuficiencia renal y la linfocitosis atípica, han sido señaladas por la literatura<sup>(6,8,9)</sup> como poco frecuentes, lo que le aporta relevancia al caso que se presenta.

Los diagnósticos diferenciales del síndrome de DRESS incluyen otras farmacodermias graves, como: el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis tóxica epidérmica, las cuales se caracterizan por la aparición de leucopenia y linfopenia, en contraste con la marcada eosinofilia y la presencia de linfocitos atípicos predominantes en el síndrome de DRESS.<sup>(10)</sup> El cuadro clínico suele ser distintivo, pero algunas veces puede ser ambiguo, confundiendo con enfermedades malignas como leucemias o linfomas, el pseudolinfoma, colagenopatías, infecciones virales (citomegalovirus, VIH, Epstein Barr, hepatitis A, B o C y el sarampión con compromiso hepático), síndrome de choque tóxico estafilocócico. Deben excluirse: las infecciones bacterianas, las enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Still, y algunas vasculitis.<sup>(2)</sup> Resulta imprescindible descartar estas afecciones y hacer un diagnóstico preciso para indicar el tratamiento adecuado.

Dicho tratamiento implica un rápido reconocimiento del consumo de alguno de los fármacos antes mencionados en el desarrollo del cuadro clínico. Se trata de una afección que puede requerir el ingreso del paciente en las unidades de cuidados críticos, así como también en el centro de quemados. Las medidas iniciales implican la suspensión del fármaco sospechoso, así como el soporte hidroelectrolítico necesario. La mayoría de los pacientes mejoran con estas medidas; sin embargo, la utilización de corticoides vía oral o en forma intravenosa (bolos de metilprednisolona) son uno de los pilares en el tratamiento de esta

afección. Otros autores recomiendan ya sea dexametasona (entre 15 y 20 mg al día) o prednisolona (entre 0,5 y 0,7 mg/kg/día), durante 8 semanas. Posteriormente, la dosis disminuye de manera progresiva. Para aquellos casos donde no se produce una respuesta favorable se proponen tratamientos de segunda línea. En los casos graves se ha recomendado la inmunoglobulina humana polivalente en dosis intravenosas de 2 g/kg/día durante cinco días en forma intravenosa o plasmaferesis.<sup>(5)</sup>

En caso de que se detecte alguna viremia grave, se puede agregar tratamiento antiviral con ganciclovir o foscarnet. También se ha propuesto utilizar altas dosis de N-cetilcisteína, durante 4 a 6 días, con el fin de reponer la capacidad antioxidante e inhibir las reacciones inmunitarias mediadas por citosinas, es un tratamiento eficaz para las toxicodermias secundarias a anticonvulsivantes.<sup>(5)</sup>

De manera general, los pacientes con síndrome de DRESS tienen una evolución favorable tras discontinuar el uso del fármaco responsable, comienzan a usar los esteroides sistémicos y reducen los síntomas de la reacción de hipersensibilidad. No obstante, la mortalidad oscila entre el 20 al 30 % de los casos, según las series publicadas, fundamentalmente por complicaciones secundarias a la afectación: renal, pancreática, respiratoria o hepática. Uno de los principales problemas que plantea el síndrome es su diagnóstico precoz, ya que es la retirada inmediata del fármaco la principal medida terapéutica para evitar la progresión del daño orgánico.<sup>(11)</sup>

El peligro de sepsis es otro riesgo que corren los pacientes con síndrome de hipersensibilidad por fármacos, así lo demostró el caso publicado por Marín y colaboradores,<sup>(10)</sup> donde el *Staphylococcus aureus* fue aislado en hemocultivos seriados, al igual que el caso que se presenta en este informe. Este riesgo de sepsis es mucho mayor cuando las lesiones cutáneas se comportan tipo dermatitis exfoliativa.<sup>(2)</sup>

El reconocimiento precoz de esta afección constituye el primer gran reto en su tratamiento, puesto que la supresión del fármaco implicado determina, en la mayoría de los casos, el retroceso de la sintomatología. Por tanto, ante síntomas y

signos tan precoces como la reacción exantemática y la fiebre, se debe establecer el diagnóstico de presunción de síndrome de DRESS.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez-Cabriales SA, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J. Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). *Gac Méd Mex* [internet]. 2015 [citado 10 nov. 2018]; 151:[aprox. 11 p.]. Disponible en:

[https://www.anmm.org.mx/GMM/2015/n6/GMM\\_151\\_2015\\_6\\_777-787.pdf](https://www.anmm.org.mx/GMM/2015/n6/GMM_151_2015_6_777-787.pdf)

2. Osuna Osuna J, Toledo Bahena ME, Valencia Herrera A, Ramírez Cortés E, Mena Cedillos C. Reacción por drogas con eosinofilia: Síndrome de DRESS, un gran simulador. *Dermatol Cosmét Méd Quirúrg* [internet]. 2013 [citado 10 nov. 2018];11(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en:

<http://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2013/dcm132m.pdf>

3. Muciño-Bermejo J, Díaz de León-Ponce M, Briones-Vega CG, Guerrero-Hernández A, Sandoval-Ayala OI, Sáenz-Coronado AG, *et al.* Síndrome de DRESS. Reporte de un caso clínico. *Rev Méd Inst Mex Seguro Soc* [internet]. 2013 [citado 10 nov. 2018];51(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en:

<http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=41731>

4. Rangel Betarte O, Acosta Fonseca M, Flores Hernández V. Síndrome de reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos. Presentación de un caso. *Rev Finlay* [internet]. feb. 2019 [citado 7 mar. 2020];9(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/678/1742>

5. Graña D, Botta C, Núñez M, Perendones M, Dufrechou C. Síndrome de DRESS. A propósito de tres casos clínicos y revisión de la literatura. *Arch Med Interna* [internet]. 2015 [citado 15 nov. 2018];37(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v37n2/v37n2a04.pdf>

6. Salazar JJ, León-Quintero GI, García V, Hernández D, Salazar E, De la Cabada J. Síndrome de reacción a medicamentos con exantema, eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y neumonitis eosinofílica asociados a lamotrigina. Reporte de

un caso. Dermatología CMQ [internet]. jul.-sep. 2018 [citado 10 nov. 2018];16(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en:

<https://www.mediagraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2018/dcm183f.pdf>

7. Fernández-Reyes MM, Ramírez-Rosales A, Guerrero-Izaguirre I, López-Romo A. Síndrome DRESS. Dermatología [internet]. nov.-dic. 2018 [citado 7 mar. 2020];62(6):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

<https://www.mediagraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2018/rmd186i.pdf>

8. Ocampo-Garza J, Ocampo-Garza SS, Martínez-Villarreal JD, Barbosa-Moreno LE, Guerrero-González GA, Ocampo-Candiani J. Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS). Estudio retrospectivo de nueve casos. Rev Méd Chile [internet]. 2015 [citado 10 nov. 2018];143:[aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v143n5/art04.pdf>

9. Moreno Díaz J, Martínez Huguet C, Arazo Garcés P. Síndrome de DRESS asociado a Levetiracetam. Galicia Clín [internet]. 2016 [citado 12 nov. 2018];77(3):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://galiciaclinica.info/PDF/37/874.pdf>

10. Alonso Marín J, Ortega MA, Sánchez IP, Pacheco JA. Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con exantema, eosinofilia y síntomas sistémicos inducido por carbamazepina. Biomédica [internet]. 1 jun. 2017 [citado 10 nov. 2018];37:[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3170/3567>

11. Rodríguez-Arámbula A, Arenas-Velázquez E, Castanedo-Cázares JP, Hernández-Blanco D, Oros-Ovalle C, Torres-Álvarez B. Síndrome de hipersensibilidad por alopurinol. Informe de dos casos clínicos. Rev Méd Inst Mex Seguro Soc [internet]. 2016 [citado 12 nov. 2018];54(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/4577/457745149018.pdf>

### **Conflictos de intereses**

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.