

## SÍNDROME DRESS POR FÁRMACOS ANTITUBERCULOSIS. REVISIÓN Y COMENTARIOS

LAURA LAGRUTTA<sup>1,2</sup>, ANA GAMBERALE<sup>1</sup>, BRUNO BARTOLETTI<sup>1</sup>, ADRIANA RODRÍGUEZ MIERES<sup>1</sup>,  
RODRIGO FAILDE<sup>1,2</sup>, FERNANDA BORNENGO<sup>2</sup>, SANDRA INWENTARZ<sup>2</sup>, MARISA VESCOVO<sup>1,2</sup>,  
GRACIELA CASADO<sup>1</sup>, DOMINGO PALMERO<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Infecciosas Dr. Francisco J. Muñiz, <sup>2</sup>Instituto de Tisioneumonología Prof. Dr. Raúl Vaccarezza, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Laura Lagrutta, Instituto de Tisioneumonología Prof. Dr. Raúl Vaccarezza, Av. Vélez Sarsfield 405, 1282 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** dralagrutta@gmail.com

**Recibido:** 7-I-2025

**Aceptado:** 4-II-2025

### Resumen

El síndrome DiHS/DRESS (síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos/reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos) por fármacos antituberculosis es una reacción adversa poco frecuente, pero grave, que afecta tanto a adultos como a niños, pudiendo comprometer el éxito del tratamiento y en última instancia, la vida del paciente. El fármaco más frecuentemente relacionado fue la rifampicina. Es crucial identificar el/los agentes causales precozmente, dado que las manifestaciones pueden progresar rápidamente y llevar a complicaciones potencialmente mortales, como el fallo multiorgánico. El DiHS/DRESS es provocado por una reacción de hipersensibilidad a fármacos, que se manifiesta por fiebre, adenopatías, erupción, eosinofilia y afectación visceral. Este síndrome heterogéneo con compromiso sistémico y potencialmente fatal debe ser abordado por un equipo multidisciplinario. No existe un protocolo único de manejo del DiHS/DRESS y en esta revisión narrativa analizamos la bibliografía internacional a la luz de la experiencia acumulada en su manejo en un centro de referencia para tuberculosis.

**Palabras clave:** síndrome DRESS, DiHS/DRESS, reacciones adversas, fármacos antituberculosis, eosinofilia, hipersensibilidad

### Abstract

*DRESS syndrome due to antituberculosis drugs. Review and comments*

DiHS/DRESS (drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome due to antituberculosis drugs is a rare but serious adverse reaction that affects both adults and children and can compromise the success of treatment and ultimately the patient's life. The most frequently associated drug was rifampicin. It is crucial to identify the causative agent(s) early, since the manifestations can progress rapidly and lead to potentially fatal complications, such as multiorgan failure. DiHS/DRESS is caused by a hypersensitivity reaction to drugs, manifested by fever, adenopathy, rash, eosinophilia and visceral involvement. This heterogeneous syndrome with systemic and potentially fatal involvement must be addressed by a multidisciplinary team. There is no unique protocol for the management of DiHS/DRESS, and in this narrative review we analyze the international literature in light of the accumulated experience in its management in a reference centre for tuberculosis.

**Key words:** DRESS syndrome, DiHS/DRESS, adverse reactions, antituberculosis drugs, eosinophilia, hypersensitivity

**PUNTOS CLAVE****Conocimiento actual**

- El síndrome DiHS/DRESS es una infrecuente pero grave reacción de hipersensibilidad retardada asociada a medicamentos, dentro de los que se encuentran los fármacos anti-TB.
- La bibliografía sobre DiHS/DRESS asociada a fármacos anti-TB es escasa y fragmentaria.

**Contribución del artículo al conocimiento actual**

- La asistencia de pacientes en tratamiento con fármacos anti-TB requiere conductas oportunas y adecuadas: la suspensión inmediata del o los fármacos sospechados y un manejo multidisciplinario.
- En esta revisión se sintetiza la información disponible en la actualidad a la luz de nuestra experiencia en su difícil manejo.

El denominado originalmente síndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)<sup>1</sup> es una reacción adversa grave y de difícil manejo clínico, asociada a múltiples medicamentos, entre ellos los fármacos antituberculosis<sup>2</sup>. Aunque la nomenclatura para esta enfermedad continúa evolucionando, se ha recomendado la adopción del acrónimo del inglés DiHS/DRESS (síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos/reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos) a partir de una reunión de consenso del grupo de Registro Europeo (RegiSCAR) y el grupo de investigadores del Registro Japonés (J-SCAR) de reacciones cutáneas graves a medicamentos (SCAR)<sup>3</sup>.

A pesar de que las reacciones adversas cutáneas graves a medicamentos (RAMc) abarcan varias entidades clínicas, DiHS/DRESS y el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (NET) representan los extremos opuestos de un espectro de reacciones adversas cutáneas graves a los medicamentos dado las diferencias sustanciales histológicas (infiltración eosinofílica vs necrosis epidérmica) y los mecanismos

inmunológicos involucrados (expansión de células T reguladoras vs activación de células T efectoras)<sup>3,4</sup>.

En una revisión sobre antibióticos y DiHS/DRESS efectuada por Sharifzadeh y col., sobre un total de 254 casos, 107 se asociaron a fármacos antituberculosis (anti-TB) de primera línea (el más frecuentemente incriminado fue la rifampicina), se encontró que el tiempo de latencia promedio para la aparición del síndrome fue de 34 días, se asoció a eosinofilia en el 95% de los casos con un recuento relativo promedio de 32%, el compromiso hepático se observó en el 71.9% mientras que la afectación renal ocurrió en el 31.7%, pulmonar en el 9.3% y miocarditis en el 0.9%; la mortalidad fue de 6.5% y la resolución completa del cuadro ocurrió en el 92.5% de los casos. Levofloxacina, un fármaco de segunda línea frecuentemente usado en reacciones adversas y en tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR), fue una causa rara de DiHS/DRESS (1.9%) así como estreptomycin (0.79%) y linezolid (2.7%)<sup>5</sup>.

En un trabajo reciente realizado en Perú, los autores encontraron que la rifampicina y la isoniazida fueron los fármacos responsables en más del 68% de los casos<sup>6</sup>.

La aparición de una reacción adversa grave como el DiHS/DRESS implica la suspensión del tratamiento anti-TB, con la posibilidad cierta de progresión de la tuberculosis (TB), sumado al compromiso hepático y renal que aparece en las formas graves.

La identificación del fármaco responsable a menudo es complicada en la práctica diaria debido a la posibilidad de hipersensibilidad a múltiples drogas<sup>5</sup>.

**Prevalencia y mortalidad**

La prevalencia del síndrome DiHS/DRESS se estima entre 1 en 1000 y 1 en 10 000 exposiciones. Es más frecuente su ocurrencia en mujeres<sup>5</sup>. Se considera que la mortalidad oscila entre 6.5 a 10% de los casos. En niños la incidencia y la mortalidad es menor que en adultos<sup>4</sup>.

En un estudio realizado en un hospital de referencia para TB de la Ciudad de Buenos Aires entre 2009 y 2011 se notificó DiHS/DRESS relacionado con la medicación anti-TB en el 0.7 % de todos los pacientes con TB<sup>2</sup>.

Una publicación del 2018 informa que el registro de farmacovigilancia francés ha registrado un aumento de notificaciones de DRESS relacionadas con los fármacos anti-TB (de 4 casos en 2011 a 10 en 2015)<sup>7</sup>. Una revisión sobre DRESS inducida por antibióticos encontró que el 42% de los reportes correspondían a fármacos anti-TB<sup>5</sup>.

## Patogenia

El DiHS/DRESS es una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IVb que se relaciona con las respuestas de las células T CD8+ y CD4+ responsables de la producción de interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interleucina (IL)-4, IL-5 e IL-13, lo que da lugar a la eosinofilia<sup>8</sup>. El patrón histopatológico cutáneo más frecuente es la dermatitis espongiótica con eosinófilos y un infiltrado linfocítico perivascular en la dermis<sup>8</sup>. La patogenia precisa del síndrome DiHS/DRESS continúa siendo incierta; sin embargo, hay tres componentes esenciales que deben tenerse en cuenta: (i) Presencia de susceptibilidad genética en relación con ciertos alelos del Antígeno Leucocitario Humano (HLA); (ii) Ocurrencia de cambios en las vías metabólicas de los medicamentos y (iii) Reactivación de virus latentes de la familia Herpesviridae, particularmente el Virus del Herpes Humano 6 (HHV6), que conduce a una respuesta inflamatoria mediada por linfocitos T que resulta en daño tisular variado<sup>9</sup>.

Susceptibilidad genética: hasta ahora se han descrito diversos alelos HLA de riesgo para DiHS/DRESS. Suelen ser específicos de fármacos y grupos étnicos. Los resultados sugieren que estas moléculas HLA de riesgo pueden presentar preferentemente antígenos de determinados fármacos a determinados receptores de células T e iniciar respuestas inmunitarias adversas. Existe la posibilidad de contar con una evaluación de alelos HLA relacionados con un fármaco (alelo de riesgo HLA-B\*58:01 para el alopurinol) previa a su prescripción<sup>9</sup>. Un ejemplo clásico fue la posibilidad de predecir una respuesta de hipersensibilidad al abacavir, un antirretroviral actualmente de escaso uso, a través del HLA-B\*57:01<sup>10,11</sup>.

Ciertos alelos de HLA se han relacionado con reacciones adversas a fármacos anti-TB<sup>12</sup>. En un pequeño número de pacientes coreanos se encontró una fuerte asociación de HLA-Cw\*0401

con el riesgo de DRESS inducido por antifímicos<sup>13</sup>.

Vías metabólicas alteradas: el metabolismo incompleto de los fármacos y la acumulación de metabolitos reactivos que pueden conducir a una reacción inmunológica robusta y tardía a esos fármacos<sup>14</sup>.

Reactivación de virus latentes: la más prevalente es la del HHV6 que se puede hallar en sangre periférica, la piel, los ganglios linfáticos y el tejido renal. Otros herpesvirus como el virus de Epstein-Barr (VEB), el VHH-7, el citomegalovirus (CMV) y el virus de la varicela-zóster (VVZ), también pueden reactivarse durante el curso de DIHS/DRESS<sup>11</sup>. Tanto la reactivación viral como la respuesta del huésped se relacionan con las manifestaciones sistémicas<sup>9</sup>. La presencia de reactivación viral puede representar un fenotipo más grave<sup>8</sup>.

También se han planteado modelos responsables de hipersensibilidad de las células T: a) el modelo hapteno/prohapteno, según el cual un fármaco o sus metabolitos se unirían a una proteína o péptido más grande y este complejo es reconocible por el receptor de células T y adquiere la capacidad de activar la respuesta inmune, b) el modelo de interacciones farmacológicas (concepto p-i) en que el fármaco se une a los antígenos leucocitarios humanos (HLA) y/o receptores de células T generando células T reactivas al fármaco, y c) el modelo de repertorio de péptidos alterados en que el fármaco se une de manera no covalente a un HLA, cambiando su conformación y permitiendo que una nueva serie de péptidos propios estimulen las células T<sup>8,15</sup>.

Desde un punto de vista fisiopatológico, se cree que los fármacos desencadenantes constituyen el objetivo principal de la respuesta inmune. La fuerza de la asociación entre un determinado fármaco y el DiHS/DRESS se ve afectada por variaciones interindividuales e interétnicas en el HLA. De hecho, distintas variantes de HLA podrían segregarse en etnias seleccionadas. Los factores hereditarios pueden promover la alteración del metabolismo de los fármacos y combinarse de forma variable con factores relacionados con el HLA para contribuir a la susceptibilidad al DiHS/DRESS. Polimorfismos en el citocromo P (CYP) 450 y N-acetiltransferasa

(NAT1, NAT2) pueden afectar la farmacocinética del fármaco y causar la aparición de metabolitos activos nocivos. Se plantea la posibilidad de que factores no inmunológicos ni virológicos que afectan el metabolismo de los fármacos puedan desempeñar un papel en DiHS/DRESS<sup>16</sup>.

### Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El DiHS/DRESS se caracteriza por: (1) reacción de hipersensibilidad tardía, es decir, se presenta dentro de las 2 semanas a 3 meses después del uso del fármaco; (2) las manifestaciones clínicas y las pruebas de laboratorio son similares a las provocadas por una infección viral; y (3) los síntomas persisten o empeoran después de la suspensión de los medicamentos relacionados.

Suele comenzar a las 2 a 8 semanas de iniciado el tratamiento con síntomas prodrómicos consistentes en malestar general, prurito y fiebre (entre 38 y 40°C).

Posteriormente, progresa a erupción (*rash*) cutánea generalizada, así como linfadenopatías, anomalías hematológicas y compromiso de uno o más órganos internos, especialmente hígado y riñón. La fase temprana ocurre dentro de las primeras dos semanas de presentación, sin embargo, incluso después de la remisión de los signos y síntomas iniciales puede suceder una reactivación de 2 a 4 semanas después de la fase aguda (fase tardía) o al suspender los esteroides. El tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas, la suspensión del fármaco presuntamente responsable y la resolución de éstos es muy variable y depende de factores poco conocidos del huésped, del fármaco involucrado (por ej., vida media) y del tratamiento<sup>2, 11</sup>.

La afectación de la piel suele comenzar como una erupción morbiliforme pruriginosa que progresa rápidamente, se vuelve difusa e infiltrante. Inicia en el rostro comprometiendo luego la parte superior del tronco, las extremidades superiores y finalmente, las inferiores en 25-76% de los casos<sup>17, 18</sup>. Se considera una erupción cutánea sugestiva de DRESS cuando está comprometida más del 50% de la superficie corporal total. Con el tiempo adquiere un aspecto más violáceo asociado a la descamación difusa, y en el 20-30% de los casos el eritema progresa a eritrodermia (eritema difuso y descamación que afecta a más del 90% de la superficie corporal total). Estas

manifestaciones clínicas pueden persistir durante semanas o meses después de suspender el fármaco causante. Pueden aparecer vesículas o ampollas (probablemente relacionadas con el edema de la dermis), lesiones en diana atípicas, lesiones purpúricas y pequeñas pústulas foliculares estériles<sup>19</sup>. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan edema facial y periorbitario que es simétrico y puede confundirse con un angioedema. El compromiso de las membranas mucosas ocurre hasta en el 50% de los pacientes. Por lo general, afecta a un solo sitio (queilitis, faringitis eritematosa, amígdalas hipertróficas) y, a veces, puede progresar a erosiones<sup>2, 11, 17, 19</sup>.

La presencia de los siguientes hallazgos en las biopsias de piel puede orientar el diagnóstico de DiHS/DRESS: espongiosis, acantosis, vacuolización, infiltrado linfocítico en la dermis papilar y predominio perivascular, presencia variable de eosinófilos, linfocitos atípicos o incluso granulomas<sup>20</sup>.

Aunque las reacciones adversas cutáneas graves a los medicamentos (RAMc) abarcan varias entidades clínicas, el síndrome de DiHS/DRESS y el síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/necrólisis epidérmica tóxica (NET) son las más graves, con una mortalidad apreciable. La afectación de la boca y las mucosas puede ser prominente y confundirse con el síndrome de Stevens-Johnson o con necrólisis epidérmica tóxica<sup>3, 21</sup>.

Las adenopatías están presentes hasta en el 75% de los pacientes. Por lo general, son de consistencia blanda, miden entre 1 y 2 cm y se encuentran a nivel cervical, axilar e inguinal. Pueden presentar cualquiera de las 2 características histopatológicas: un patrón benigno y otro similar al de un pseudolinfoma<sup>11</sup>.

La manifestación sistémica más prevalente es la hepática, seguida de la afectación renal, pulmonar, neurológica y cardíaca. El compromiso hepático se observa en el 75% de los casos<sup>5</sup>. La hepatoesplenomegalia puede estar presente y determinar dolor abdominal intenso con náuseas y vómitos, así como la ictericia, aunque frecuentemente se detecta en las pruebas de función hepática. La hepatitis es de tipo colestásico, mixta o hepatocelular. La lesión hepática relacionada con DiHS/DRESS varía en gravedad; puede manifestarse con un hepatograma alterado y reversible o con necrosis hepática extensa

que puede conducir a una insuficiencia orgánica fulminante con coagulopatía y encefalopatía que requiere trasplante e incluso provocar la muerte. La afectación hepática es la principal causa de muerte por síndrome de DiHS/DRESS<sup>22, 23</sup>. La biopsia hepática revela un patrón de hepatitis aguda con inflamación lobulillar, focos de hepatocitos necróticos e infiltrados granulomatosos con eosinófilos. Es posible encontrar inflamación portal y colestasis.

Menos frecuentemente se observó miocarditis, neumonitis y afectación neurológica<sup>11, 24</sup>. Las manifestaciones hematológicas del DiHS/DRESS incluyen leucocitosis (precedida de leucopenia y linfopenia), presencia de linfocitos atípicos (reactivos), trombocitopenia y anemia. La eosinofilia ocurre hasta en el 90% de los casos, a menudo puede tardar de 1 a 2 semanas en aparecer e incluso puede ocurrir después de que las enzimas hepáticas hayan vuelto a la normalidad. El síndrome hemofagocítico (fiebre, ictericia, hepatoesplenomegalia, ferritina baja, lactato deshidrogenasa elevada y triglicéridos aumentados) también puede ocurrir en raras ocasiones<sup>25</sup>.

La mayoría de los pacientes que experimentan el síndrome de DiHS/DRESS se recuperan por completo, aunque algunos pueden desarrollar secuelas a largo plazo. Las mismas pueden alcanzar el 11.5%, especialmente enfermedades autoinmunes en pacientes jóvenes e insuficiencia orgánica crónica en pacientes ancianos<sup>26, 27</sup>.

Estudios retrospectivos han reportado una tasa de mortalidad de 3.8 a 10%<sup>27</sup>. Las causas de muerte fueron fallo multiorgánico, necrosis hepática con insuficiencia hepática fulminante, shock, coagulopatía y sepsis. Los fármacos culpables más comúnmente involucrados en las muertes fueron los antiepilépticos y el alopurinol<sup>28</sup>.

El diagnóstico del DiHS/DRESS surge de los elementos clínicos mencionados anteriormente, la cronología de la reacción y cualquier antecedente de hipersensibilidad a medicamentos. Es fundamental un detallado interrogatorio sobre exposición reciente a fármacos. La identificación y manejo oportuno del síndrome DiHS/DRESS no solo mejora los resultados clínicos, sino que también reduce la morbimortalidad asociada a esta grave reacción adversa. El ma-

nejo de los casos pediátricos es similar al del adulto<sup>29</sup>.

Una sistematización diagnóstica es aportada por puntajes (scores) como el del J-SCAR<sup>3</sup> y el RegiSCAR<sup>30</sup>. La guía española del síndrome DRESS, recientemente publicada, sugiere utilizar los criterios RegiSCAR para el diagnóstico clínico<sup>31</sup>.

Según el puntaje obtenido se considera el diagnóstico: a) excluido, b) posible, c) probable y d) confirmado (Tabla 1)<sup>31</sup>.

Sasidharanpillai y col. revisaron retrospectivamente 390 historias clínicas de un hospital terciario de referencia. Clasificaron como DiHS/DRESS definitivos a 138 pacientes, a los cuales aplicaron los puntajes J-SCAR y RegiSCAR. El J-SCAR diagnosticó DiHS/DRESS definitivo/probable en 64.2% de los pacientes y DiHS/DRESS grave en 55.2%, en tanto que el RegiSCAR lo hizo en 98% y 98.3%, respectivamente. Concluyeron que la sensibilidad del puntaje europeo es significativamente superior a la del japonés<sup>32</sup>.

Los criterios diagnósticos RegiSCAR se exponen en la Tabla 1, modificada de Cabañas 2020<sup>31</sup>.

## Investigaciones de laboratorio en DiHS/DRESS

En la Figura 1 se puntualizan los principales estudios de laboratorio en pacientes con sospecha de DiHS/DRESS al momento del diagnóstico y en su seguimiento en la etapa aguda y de reintroducción de fármacos<sup>3, 31</sup>.

Además, el estudio del paciente con DiHS/DRESS incluye, de acuerdo con la presentación clínica del síndrome: ecografía abdominal, radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiografía, tomografía computarizada del cerebro, evaluación neurológica, pruebas de función pulmonar, tomografía computarizada del tórax y evaluación por especialistas. (p. ej., nefrólogo, hepatólogo y cardiólogo)<sup>22</sup>.

## Pruebas predictoras de DiHS/DRESS

El diagnóstico clínico de DiHS/DRESS todavía se considera el estándar de oro y se basa en un período de latencia típico (2 a 8 semanas) asociado con el uso de un fármaco reconocido como responsable del síndrome, con la ayuda de un sistema de puntuación como RegiSCAR o J-SCAR. Pero, cuando el nexo etiológico entre

**Tabla 1** | Puntaje de validación RegiSCAR para síndrome DiHS/DRESS (modificado de Cabaña<sup>s31</sup>)

Puntaje	-1	0	1	2	Mínimo	Máximo
Fiebre > 38° axilar	No/D	Si	-	-	-1	0
Adenomegalias > 1 cm,- mínimo en 2 sitios	-	-	Si	-	0	1
Eosinofilia	-	No/D	700-1499 /uL si existe leucopenia: 10-19.9%	> 1500 /uL (>20%)	0	2
Linfocitos atípicos	-	No/D	Sí	-	0	1
<b>Compromiso cutáneo</b>					-2	2
Extensión de la erupción	-	< 49% SC	> 50% SC	-		
Erupción sugestiva de DRESS (≥2 de los siguientes: edema facial, púrpura, infiltración, descamación)	No	-	Sí	-		
Biopsia sugestiva	No	Sí	.	-		
Compromiso de órganos (H, R, P, MC, ME, Pa, otros)	-	No/D	Sí (1)	Sí (≥ 1)	0	2
Resolución en > 15 días	No	Sí	-	-	- 1	0
Evaluación de causas no farmacológicas: Serología para HAV/HBV/HCV hemocultivo Atc antinúcleo, <i>Chlamydia</i> <i>Mycoplasma</i>	-	-	Negativo todo (o por lo menos 3)	-	0	1
Puntaje total: < 2, diagnóstico excluido; 2-3, posible; 4-5, probable; > 5 confirmado						

*DiHS/DRESS: síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos/reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos; SC: superficie corporal; H: hígado; R: riñón; P: pulmón; MC: músculo cardíaco; ME: músculo esquelético; Pa: páncreas; D: desconocido*

**Figura 1** | Principales estudios de laboratorio en pacientes con DiHS/DRESS

- Hemograma completo, incluyendo recuento absoluto de eosinófilos y búsqueda de linfocitos atípicos. Repetir semanalmente hasta que el recuento de eosinófilos sea < 300 y recién allí ensayar reintroducción escalonada de fármacos
- Marcadores de inflamación (VSG, PCR, LDH)
- Hepatograma completo, incluyendo factores de coagulación (II, V, VII, X) si las transaminasas están elevadas. Repetir semanalmente. No reintroducir fármacos hasta que las transaminasas se normalicen o estén por debajo de 2 VMN
- Pruebas de función renal: urea, creatinina, depuración de creatinina. Repetir semanalmente
- Ionograma
- Amilasa, lipasa
- Serología para herpes virus humano (HHV): HHV-6. HHV-7. CMV.EBV

*VSG: eritrosedimentación; PCR: proteína C reactiva; LDH: láctico deshidrogenasa, CMV: citomegalovirus; EBV: virus Epstein Barr*

fármaco y síndrome no es tan claro, se intenta determinar la causalidad de un fármaco en el DiHS/DRESS mediante las pruebas del parche y las pruebas intradérmicas (*prick test*). Las pruebas intradérmicas para antibióticos han demostrado ser útiles, con importantes variaciones según el fármaco ensayado<sup>12, 32</sup>.

Los ensayos *ex vivo* e *in vitro*, como la prueba ELISpot de interferón- $\gamma$  y la prueba de transformación de linfocitos (LTT), han sido útiles para algunos fármacos, en particular antibióticos y anticonvulsivos. Sin embargo, siguen siendo herramientas de investigación y deben validarse y generalizarse en poblaciones grandes. La sensibilidad y especificidad de la LTT dependen del fármaco, pero es significativamente mejor en la fase de recuperación de DiHS/DRESS en comparación con la fase aguda, lo cual le resta utilidad para el clínico tratante<sup>12</sup>.

Si bien se han utilizado pruebas cutáneas, pruebas de parche y diagnósticos *in vitro* en la investigación de reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos anti-TB, su valor predictivo no está establecido, son métodos onerosos, requieren la intervención especializada de un alergista y dependen de los recursos disponibles<sup>33</sup>.

### Diagnóstico diferencial<sup>34-36</sup>

El diagnóstico diferencial entre el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), el DiHS/DRESS y otros trastornos cutáneos graves es esencial para el manejo adecuado del paciente, dado que son afecciones con riesgo vital para el enfermo e implican diferentes enfoques terapéuticos.

- Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET): se presentan clínicamente con fiebre, erupción cutánea, síntomas sistémicos y se caracterizan por la presencia del despegamiento dermo-epidérmico (signo de Nikolsky). El inicio de síntomas es entre 3 y 21 días tras la exposición al fármaco, lo que coincide con la temporalidad del DiHS/DRESS, dificultando su diferenciación. Histopatológicamente, hay necrosis epidérmica clínicamente identificable, diferenciándose de la erupción morbiliforme del DiHS/DRESS. Suele observarse aumento de las enzimas hepáticas y azotemia prerrenal.

- Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA): se manifiesta clínicamente con fiebre repentina, seguido de múltiples pústulas estériles diseminadas por el cuerpo. Ocurre en los primeros 3 días tras la exposición al fármaco. A diferencia de DiHS/DRESS, PEGA presenta lesiones pustulosas en lugar de erupciones morbiliformes o maculopapulares.

- Micosis fungoide (MF) y síndrome de Sézary (SS): en la MF se observan placas o parches eritematosos escamosos. El SS, se caracteriza por una eritrodermia generalizada con presencia de células T neoplásicas en sangre periférica. Puede acompañarse de hepatoesplenomegalia y linfadenopatías, con linfocitos CD4+ aumentados y una relación CD4/CD8 alterada.

- Síndrome hipereosinofílico: es característica la marcada eosinofilia ( $\geq 1500$  células/ $\mu$ L) y el daño multiorgánico sin relación con fármacos. Las manifestaciones cutáneas suelen ser eczema o eritrodermia, pero no típicamente ampollas ni desprendimiento dermoepidérmico.

- Enfermedad de Still del adulto, se presenta con picos de fiebre, erupción maculopapular, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia. En el laboratorio se observa aumento de ferritina, VSG, PCR, y leucocitosis con predominio de neutrófilos. Puede estar relacionada con infecciones virales: EBV, HIV, CMV, hepatitis, sepsis, linfomas, leucemias, colagenosis y vasculitis.

### Tratamiento

Así como existen puntajes consensuados para el diagnóstico del DiHS/DRESS, en la actualidad no existe una guía o directrices consensuadas para el manejo del síndrome<sup>37</sup>. El tratamiento es individualizado y está guiado por la presentación, progresión de la enfermedad y la tolerancia al tratamiento. Los pacientes con DiHS/DRESS deben ser hospitalizados (excepto formas leves y con un estricto control ambulatorio) y aproximadamente una cuarta parte pueden requerir cuidados intensivos<sup>38</sup>. La suspensión inmediata de la medicación presuntamente responsable del síndrome y el tratamiento de sostén son componentes esenciales del manejo. A continuación, mencionamos los distintos tratamientos que se mencionan en la bibliografía y luego el manejo que hacemos en una institución especializada en TB.

### Glucocorticoides

Se considera que los corticosteroides sistémicos son el tratamiento de referencia para el DiHS/DRESS, con un alivio significativo de los síntomas clínicos, que a menudo se observa poco después del inicio del tratamiento. La dosis inicial típica es de 0.5-1.0 mg/kg/día de prednisona o su equivalente. Los glucocorticoides no se reducen hasta que se observa una mejoría clínica, es decir, desaparición de las lesiones cutáneas, disminución de la eosinofilia por debajo de 200 cel/uL y la recuperación del órgano involucrado. La rápida reducción de estos puede provocar reactivaciones o recaídas graves o mortales; la disminución de la dosis de corticosteroides conviene efectuarla a lo largo de 2-3 meses, en algunos casos, debe seguirse con una dosis de mantenimiento a lo largo de todo el tratamiento anti-TB<sup>3, 38, 39</sup>.

Una recaída o reactivación se define como la reaparición de síntomas clínicos y/o alteraciones de laboratorio durante o después de la aparición del DiHS/DRESS (como erupción, eosinofilia recurrente, elevación de las enzimas hepáticas), relacionados con la reducción rápida de los esteroides sistémicos, la reactivación viral, la administración de nuevos fármacos o la administración de fármacos previamente tolerados<sup>39</sup>. La recaída relacionada con un fármaco químicamente distinto al inductor principal se debe al hecho de que el fármaco responsable de la segunda reacción se administró durante las alteraciones inmunológicas que ocurrieron en el episodio inicial del DiHS/DRESS<sup>40</sup>; Klassen y col. lo mencionan para fármacos antiepilépticos, pero nosotros hemos observado lo mismo con los anti-TB. Si no se logra la remisión con 1 mg/kg/día de prednisona, se pueden utilizar pulsos de glucocorticoides (equivalente a 250 mg por día de prednisona durante 3 días), seguida también de una disminución gradual. Sin embargo, este régimen puede conducir a la reactivación del CMV, con mayor mortalidad<sup>38, 41</sup>.

Algunos pacientes con compromiso grave de órganos no responden bien a los corticosteroides sistémicos, son los llamados DiHS/DRESS resistentes a los esteroides. Otros experimentan recaídas durante la reducción gradual de los esteroides (incluso después de agregarlos a una dosis más alta), llamados DiHS/DRESS de-

pendientes de esteroides. En tales casos y en pacientes con contraindicaciones para el uso de esteroides sistémicos, con efectos adversos graves relacionados con los mismos, o cuando un curso prolongado de esteroides no es ideal, se consideran con urgencia terapias sistémicas alternativas o ahorradores de esteroides, que mencionaremos a continuación<sup>38</sup>.

### Inmunoglobulina intravenosa

Se ha reportado que la inmunoglobulina intravenosa es beneficiosa en casos seleccionados, aunque un estudio abierto demostró un alto riesgo de eventos adversos (principalmente tromboembólicos) que condujeron a restituir el tratamiento con glucocorticoides sistémicos<sup>42</sup>. Se plantea la hipótesis de que el beneficio potencial de la inmunoglobulina intravenosa en el DiHS/DRESS se relaciona con la eliminación de anticuerpos, lo que podría ayudar a combatir una infección o reactivación del virus Herpes 6. Como se administra en dosis altas no estaría indicada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal o insuficiencia hepática<sup>43</sup>.

### Ciclosporina

La ciclosporina, un inhibidor de la calcineurina, se dirige selectivamente a las células Th. Esto se ha relacionado con la inhibición de la producción de IL-2, crucial para la activación completa de las células T, y la supresión de la IL-5, esencial para la activación de los eosinófilos en DiHS/DRESS<sup>38</sup>. En un estudio en el que participaron 5 pacientes tratados con ciclosporina y 21 pacientes con glucocorticoides sistémicos, el uso de ciclosporina se asoció con una menor incidencia de progresión de la enfermedad, mejores hallazgos clínicos y de laboratorio, y una estadía hospitalaria más corta<sup>44</sup>. Sin embargo, la ciclosporina no se considera actualmente un tratamiento de primera línea<sup>43</sup>. La dosis típica en monoterapia oscila entre 2 y 5 mg/kg/d, las dosis más bajas de 1-3 mg/kg/d también muestran una buena efectividad, posiblemente debido al inmunocompromiso previo a largo plazo generado por los corticoides o al uso concomitante con los mismos. La azatioprina y el micofenolato se han utilizado en gran medida para el mantenimiento en lugar de terapia de inducción<sup>43</sup>.



### Anticuerpos monoclonales

Anticuerpos dirigidos a IL-5 y su receptor: IL-5 es la principal citoquina responsable del crecimiento, diferenciación, reclutamiento, activación y supervivencia de los eosinófilos. Los anticuerpos monoclonales como mepolizumab, reslizumab y benralizumab han demostrado resultados prometedores en el tratamiento de la eosinofilia asociada al síndrome DiHS/DRESS. Presentan un buen perfil de seguridad (aunque se han registrado casos de DiHS/DRESS por biológicos<sup>38</sup>), y su uso puede llevar a una rápida mejoría clínica, supresión de la eosinofilia y reducción en la dosis de corticosteroides<sup>45, 46</sup>. En un estudio reciente publicado en 2024 que incluyó a 14 pacientes, se observó que el 93% de los casos tratados con estos anticuerpos experimentaron mejora clínica significativa y disminución de la necesidad de corticosteroides<sup>47</sup>.

Los nuevos enfoques de tratamiento con terapia dirigida, ciclosporina, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis han ido ganando interés como terapias alternativas, pero su uso aún no ha sido respaldado por ensayos clínicos<sup>48</sup>.

### Desensibilización

Algunos autores proponen la terapia de desensibilización a los fármacos anti-TB después de una reacción de hipersensibilidad. Esta estrategia puede ser adecuada para reacciones alérgicas inmediatas (hipersensibilidad de tipo 1) y reacciones tardías no graves, pero su utilidad clínica no ha sido validada en estudios controlados. La desensibilización no se recomienda en caso de reacciones adversas cutáneas graves, como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica o el síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). En todos los enfoques, el riesgo de nuevos y posiblemente fatales eventos adversos cutáneos deben sopesarse frente al mayor riesgo de mortalidad debido a la interrupción del tratamiento anti-TB<sup>49</sup>.

La experiencia local<sup>3</sup> ha demostrado que se pueden reintroducir de manera segura si se realiza adecuadamente y con las precauciones indicadas. Por otro lado, se han descrito terapias de desensibilización rápida en pequeños números de pacientes que requieren ser avaladas por mayor nivel de evidencia<sup>33</sup>.

En la Tabla 2 mostramos el manejo práctico del DiHS/DRESS por fármacos anti-TB según nuestra experiencia en un centro de referencia de TB.

La reintroducción de fármacos sospechosos (pero no confirmados) es contraindicada por varios autores. Sin embargo, Allouchery y col.<sup>6</sup> refieren que, debido a la naturaleza del tratamiento de la TB, la falta de alternativas terapéuticas adecuadas y la relación riesgo/beneficio, la reintroducción puede estar justificada en algunos casos. La experiencia local<sup>3</sup> ha demostrado que se pueden reintroducir de manera segura si se realiza adecuadamente y con las precauciones indicadas.

A pesar de que la TB es una enfermedad infecciosa, en nuestra experiencia, la administración de corticosteroides sistémicos y la suspensión de fármacos anti-TB (estrategias terapéuticas inevitables) no representaron riesgos importantes en relación con la progresión de la TB.

Este síndrome heterogéneo con compromiso sistémico y potencialmente fatal debe ser abordado por un equipo multidisciplinario conformado especialmente por neumonólogos, hepatólogos, nefrólogos, terapistas y dermatólogos.

### Secuelas del DiHS/DRESS

Los pacientes con DiHS/DRESS tienen riesgo de desarrollar secuelas autoinmunes sistémicas, que pueden aparecer desde meses hasta 4 años después de la resolución de las manifestaciones cutáneas y la afectación sistémica aguda. Las manifestaciones autoinmunes pueden ser una continuación de la afectación orgánica que apareció durante la fase aguda. Se cree que esto ocurre debido a una pérdida gradual de la función de los linfocitos T reguladores (Tr) y, en consecuencia, una pérdida de tolerancia a los autoantígenos. Los corticosteroides sistémicos administrados durante la fase aguda de la enfermedad parecen tener un papel preventivo en estas afecciones, al restaurar la actividad de los linfocitosTr<sup>50</sup>.

Chen YC y col., publicaron las secuelas a largo plazo observadas en pacientes con DRESS e identificaron una proporción de 11.5% de secuelas entre 52 pacientes. Las más comunes incluyeron tiroiditis autoinmune. Otras secuelas autoinmunes identificadas en este estudio incluyeron diabetes mellitus, anemia hemolítica autoinmune

**Tabla 2** | Manejo clínico práctico en una institución de referencia del DIHS/DRESS por fármacos anti-TB

Pasos a seguir	Comentarios
1. Internar al paciente	- Los pacientes deben internarse*
2. Suspender tratamiento anti-TB	- Todas las drogas anti-TB se suspenden - Si el DIHS/DRESS está claramente relacionado con un fármaco anti-TB, su uso deberá descartarse definitivamente - Interrogar sobre otros fármacos utilizados (AINES, antibióticos, homeopáticos, anticonvulsivantes, antidepresivos, hierbas, cosméticos, desodorantes, cremas etc.)
3. Administrar corticoides orales asociado a antihistamínicos	- Prednisona 1 mg/kg/día o su equivalente como meprednisona 40 mg/día. Máx. usual: 60 mg/día. En DIHS/DRESS: pulsos de corticoides (ver texto) - Ej: difenhidramina.
4. Reiniciar tratamiento cuando no haya manifestaciones clínicas y el laboratorio sea normal	- Eosinófilos < 300/UL, transaminasas normales - Desaparición de lesiones cutáneas
5. Reintroducción de fármacos	- SIN suspender corticoides, ni antihistamínicos - Todos los fármacos se reintroducen de igual modo, en forma <i>individual</i> y con dosis <i>crecientes</i> - Cuando se alcanza la dosis total del primer fármaco y no se observan manifestaciones clínicas de reactivación, se realiza control de laboratorio. Si el mismo no se alteró, se añade el segundo fármaco al esquema, también en dosis crecientes y manteniendo la dosis total del fármaco que ya toleró. De la misma manera se procede con los siguientes
1° Levofloxacina	- Se sugiere iniciar con levofloxacina (excepto si se la consideró la droga desencadenante) con dosis mínimas (1/5 a 1/10 según posibilidades) escalando a dosis usual en 5-7 días
2° Linezolid	Tener en cuenta las reacciones adversas: - Hematológicas, que usualmente tardan semanas en aparecer; raramente pueden presentarse precozmente - Poli o mononeuritis, incluyendo el II° par
3° Cicloserina	- Demostró un buen perfil de seguridad en cuanto a hipersensibilidad - Se debe monitorear la aparición de efectos adversos psiquiátricos que pueden ser potenciados con el uso de corticoides en altas dosis
4° Fármaco	- Se elegirá con precaución el cuarto fármaco - El uso de Sm es controvertido ya que puede producir lesiones cutáneas, en nuestra experiencia, raramente reactivó un DIHS/DRESS. Tiene la ventaja de poder iniciar 1/10 de dosis fácilmente (1 g en 10 mL de Sn fisiológica, y se aplica 1 mL); el inconveniente es la necesidad de utilizar un inyectable
6. Se intentará reintroducir un fármaco de primera línea	- H es más probable que se tolere que R. Si toleró H, podría ensayarse el uso de R en caso de que no haya sido el desencadenante del DIHS/DRESS - Si no se pudo reintroducir H o R, una opción puede ser agregar bedaquilina al esquema
7. Esquema de tratamiento	- Según la tolerancia, un esquema razonable (sin R) incluye: Lfx + Lzd + Cs + H y en formas graves un inyectable (Sm o Am) - No suspender corticoides ni antihistamínicos una vez establecido el esquema de tratamiento anti-TB
8. Corticoides más antihistamínicos	- Si la evolución es favorable, a los 7-14 días de la reintroducción del último fármaco, es decir con esquema óptimo y sin reactivaciones: se procede a la reducción progresiva del corticoide, que se realiza cada 1 o 2 semanas.
9. Externación	- Es conveniente externar al paciente con una dosis baja de corticoides no inmunosupresora
10. Reparición del cuadro clínico inicial	- Si al reintroducir algún fármaco aparece nuevamente el cuadro clínico (erupción, aumento de transaminasas, eosinofilia, compromiso del estado general), se retoma el manejo desde el punto 2

El DRESS/DiHS requiere una prolongada internación. Regla básica de manejo: "sapiencia y paciencia"

DIHS/DRESS: síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos/reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos; anti-TB: antituberculosis; Am: amikacina; Cs: cicloserina; H: isoniacida; Lfx: levofloxacina; Lzd: linezolid; R: rifampicina; Sm: estreptomycinina  
\*Se han descrito manejos ambulatorios cuando los síntomas son escasos y existe la posibilidad de control diario, pero, en general, aconsejamos internar al paciente

y alopecia. Otras secuelas autoinmunes que se han informado incluyen trastornos ampollosos autoinmunes, cambios cutáneos esclerodermoides, lupus eritematoso sistémico y enteropatía<sup>26</sup>.

### El DiHS/DRESS en pediatría

El DiHS/DRESS es poco común en la población pediátrica y puede ser difícil de diagnosticar, ya que sus síntomas iniciales pueden simular una infección viral<sup>51</sup> y otras enfermedades de la infancia. La edad promedio de aparición es de 9 años sin predilección por el género<sup>52</sup>. La mortalidad es menor que en adultos, se estima que ronda el 5.4%<sup>53</sup>. Su aparición está relacionada a anticonvulsivantes y antibióticos<sup>52,53</sup>. Existen pocos reportes de casos de DiHS/DRESS asociado a fármacos anti-TB en población infantil<sup>54</sup>.

La presentación clínica es similar a la de los adultos<sup>11</sup> pero una revisión reciente ha encontrado diferencias: los niños tienen, en comparación con los adultos, un mayor número de órganos afectados, y una proporción mayor de afectación cardíaca y respiratoria; también existen diferencias entre niños de diferentes edades<sup>55</sup>.

El diagnóstico es difícil debido a la ausencia de guías específicas para esta población; se utiliza, como en adultos, la puntuación de RegiSCAR. Además, en los últimos años se ha descrito

el DiHS/DRESS de inicio rápido (< de 15 días de iniciado el empleo del medicamento). Afecta a los niños con más frecuencia que a los adultos<sup>56</sup>.

El diagnóstico diferencial entre el DiHS/DRESS de inicio rápido impulsado por antibióticos, los exantemas virales u otras erupciones farmacológicas constituye un desafío<sup>14</sup>.

El abordaje terapéutico es igual que en adultos, pero se deben adecuar las dosis para la edad pediátrica<sup>57</sup>. De acuerdo con una revisión de la literatura, la recurrencia del DiHS/DRESS en pediatría parece estar fuertemente relacionada con la presencia de fiebre, edema facial, agrandamiento de los ganglios linfáticos, leucocitosis, afectación faríngea y de órganos internos, y afecciones médicas crónicas<sup>58</sup>.

Las secuelas a largo plazo se describen en el 10.8% de la población pediátrica y se definen como afecciones observadas entre 1 y 24 meses después del DiHS/DRESS; las más comunes son las enfermedades autoinmunes, como el hipotiroidismo, la diabetes mellitus tipo 1, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis sistémica, la insuficiencia suprarrenal y la anemia hemolítica autoinmune, que pueden ocurrir meses o años después de la resolución de síndrome, lo que destaca la importancia del seguimiento y la vigilancia a largo plazo<sup>51, 59, 60</sup>.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

### Bibliografía

1. 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: 250-7.
2. Palmero D, Castagnino J, Musella RM, Mosca C, González Montaner P, de Casado GC. Difficult clinical management of anti-tuberculosis DRESS syndrome. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 76-8.
3. 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: 301-8.
4. Mori F, Caffarelli C, Caimmi S, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children. *Acta Biomed* 2019; 90(3-S): 66-79.
5. Sharifzadeh S, Mohammadpour SH, Tavanaee A, Elyasi S. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77: 275-89.
6. Morán-Mariños C, Llanos Tejada F, Salas Lopez J, et al. DRESS syndrome and tuberculosis: Implementation of a desensitization and re-desensitization protocol to recover antituberculosis drugs in a case series at a specialized TB Unit in Lima, Peru. *Medicine (Baltimore)* 2024;103: e39365.
7. Allouchery M, Logerot S, Cottin J, Pralong P, Villier C, Ben Saïd B. Antituberculosis drug-associated DRESS: a case series. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1373-80.
8. Chen CB, Hung WK, Huang CW, Lee CC, Hung SL,

- Chun WH. Advances in understanding of the pathogenesis and therapeutic implications of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an updated review. *Front Med* 2023; 10: 1187937
9. De A, Rajagopalan M, Aarti S, Das S, Biswas P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an update and review of recent literature. *Indian J Dermatol* 2018; 63: 30-40.
  10. Ko TM, Tsai CY, Chen SY, et al. Use of HLA-B\*58:01 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan: national prospective cohort study. *BMJ* 2015; 351: h4848.
  11. Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinical features and pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 1155-67.
  12. Fricke Galindo I, Llerena A, López López M. An update on HLA alleles associated with adverse drug reactions. *Drug Metabolism and Personalized Therapy* 2017; 32: 73-87.
  13. Kim SH, Lee SK, Kim SH, et al. Antituberculosis drug-induced hypersensitivity syndrome and its association with human leukocyte antigen. *Tuberculosis (Edinb)* 2013; 93: 270-4.
  14. Manieri E, Dondi A, Neri I, Lanari M. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in childhood: a narrative review. *Front Med* 2023; 10: 1108345.
  15. Chen CB, Abe R, Pan RY, et al. An updated review of the molecular mechanisms in drug hypersensitivity. *J Immunol Res* 2018; 13: 6431694.
  16. Ramirez GA, Ripa M, Burastero S, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): focus on the pathophysiological and diagnostic role of viruses. *Microorganisms* 2023; 11: 346.
  17. Watanabe, H. Recent advances in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *J Immunol Res* 2018; 5163129.
  18. Momen SE, Diaz Cano S, Walsh S, Creamer D. Discriminating minor and major forms of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: facial edema aligns to the severe phenotype. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85: 645-52.
  19. Felix MMR, Kuschnir FC, Boechat JL, Castells M. Recent findings on drug hypersensitivity in children. *Front Allergy* 2024; 5: 1330517.
  20. Ortonne N, Valeyrie Allanore L, Bastuji Garin S, et al. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. *Br J Dermatol* 2015; 173: 50-8.
  21. Juri MC, Fernández Romero DS, Larrauri B, Malbrán E, Torre G, Malbrán A. Alergia a drogas. Experiencia en 771 procedimientos. *Medicina (B Aires)* 2017; 7: 180-4.
  22. Lin I-CC, Yang H-CC, Strong C, et al. Liver injury in patients with DRESS: A clinical study of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 984-91.
  23. Mennicke M, Zawodniak A, Keller M, et al. Fulminant liver failure after vancomycin in a sulfasalazine-induced DRESS syndrome: Fatal recurrence after liver transplantation: Case report. *Am J Transplant* 2009; 9: 2197-202.
  24. Kleiner DE. The pathology of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 364-72
  25. Pukhalskaya T, El Hussein S. Hematologic findings in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Am J Hematol* 2021; 96: 1548-50.
  26. Chen Y-C, Chang C-Y, Cho Y-T, Chiu H-C, Chu C-Y. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 459-65.
  27. Kano Y, Tohyama M, Aihara M, et al. Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). *J Dermatol* 2015; 42: 276-82.
  28. Chen Y-C, Chiu H-C, Chu C-Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2010; 146: 1373.
  29. Duque Sánchez M, Lizcano Pabón FD, Rodríguez Ortega MZ, Torres Soledad JA, Bravo Mora C. Determinación de factores de riesgo y desencadenantes asociados al síndrome de DRESS: una revisión de literatura por el servicio de dermatología del Hospital universitario Erasmo Meoz. En: <https://herasmomeoz.gov.co/wpcontent/uploads/2024/03/PROYECTO-08.pdf>; consultado diciembre 2024.
  30. 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: 1071-80.
  31. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, et al. Spanish guidelines for diagnosis, management, treatment, and prevention of DRESS syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020; 30: 229-53.
  32. Sasidharanpillai S, Ajithkumar K, Jishna P, et al.

- RegiSCAR DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) validation scoring system and Japanese consensus group criteria for atypical drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS): A comparative analysis. *Indian Dermatol Online J* 2022; 13: 40-5.
33. Bermingham WH, Bhogal R, Nagarajan SA, et al. Practical management of suspected hypersensitivity reactions to anti-tuberculosis drugs. *Clin Exp Allergy* 2022; 52: 375-86.
  34. Guzmán Ochoa TG, Escandón Pérez S, Shuchleib Cukiert M, et al. Síndrome de DRESS: el gran imitador. Revisión de la literatura. *DCMQ* 2023; 21: 67-76
  35. Castagnino JP, Musella RM, Palmero D, et al. Síndrome DRESS inducido por fármacos anti-tuberculosis. *Rev Am Med Resp* 2011; 11: 141-6.
  36. Tempark T, John S, Rerknimitr P, Satapornpong P, Sukasem C. Drug-induced severe cutaneous adverse reactions: insights into clinical presentation, immunopathogenesis, diagnostic methods, treatment, and pharmacogenomics. *Front Pharmacol* 2022; 13: 832048.
  37. Brüggén MC, Walsh S, Ameri MM, et al. Management of adult patients with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a Delphi-based international consensus. *JAMA Dermatol* 2024; 160: 37-44.
  38. Wang S, Kang Y, He C, Jin H. The systemic treatments for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) beyond corticosteroids. *World Allergy Organ J* 2024; 17: 100935.
  39. Jörg L, Helbling A, Yerly D, Pichler WJ. Drug-related relapses in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Clin Transl Allergy* 2020;10: 52.
  40. Klassen BD, Sadler RM. Induction of hypersensitivity to a previously tolerated antiepileptic drug by a second antiepileptic drug. *Epilepsia* 2001; 42: 433-5.
  41. Ak T, Erdem S, Durmus RB, Kimyon U, Engin B, Bavunoglu I. How to recognize and manage challenging DRESS cases: Two case reports and a review of the literature. *Dermatol Ther* 2022; 35: e15785.
  42. Joly P, Janela B, Tetart F, et al. Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol* 2012; 148: 543-4.
  43. Kroshinsky D, Rambí A, Cardones G, Blumenthal KG. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *N Engl J Med* 2024; 39: 2242-54.
  44. Nguyen E, Yanes D, Imadojemu S, Krushinski D. Evaluation of cyclosporine for the treatment of DRESS syndrome. *JAMA Dermatol* 2020; 156: 704-6.
  45. Ben Said B, Dupire G, Poutrel S, Jullien D. The usefulness of omalizumab in low response to corticosteroids DRESS syndrome: a case series. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024; 12: 236-8.
  46. Dubin DP, Yassky D, Poplasky D, Young JN, Tan KJ, Gulati N. Dupilumab to treat drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a case series. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023; 11: 3789-91.
  47. Gschwend A, Helbling A, Feldmeyer L, et al. Treatment with IL5-/IL-5 receptor antagonists in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) *Allergo J Int* 2022; 23: 1-8.
  48. Wedel CL. Demystifying drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a review of the literature and guidelines for management. *Arch Dermatol Res* 2024; 316: 644.
  49. Singh KP, Carvalho ACC, Centis R, et al. Clinical standards for the management of adverse effects during treatment for TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 2023; 27: 506-19.
  50. Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J* 2023; 16: 100673.
  51. Ben Romdhane H, Ben Fadhel N, Chadli Z, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms in a paediatric population: Interest of skin tests. *Contact Dermatitis* 2023; 89: 488-95.
  52. Mori F, Caffarelli C, Caimmi S, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children. *Acta Biomed* 2019; 90: 66-79.
  53. Metterle L, Hatch L, Seminario-Vidal L. Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a systematic review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2020; 37: 124-9.
  54. Urbonas V, Varnas D, Mociskiene K, Kvedariene V, Rudzeviciene O. Case report: DRESS syndrome induced by two antituberculosis drugs in an 8-year-old girl. *Front Pediatr* 2022; 10: 830611.
  55. St George-Hyslop F, Cherepacha N, Chugani B, et al. Clinical presentation and diagnosis of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children: a scoping review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2024; 66: 112-23.
  56. Bedouelle E, Ben Said B, Tetart F, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): series of 49 French pediatric cases. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022; 10: 267-74.

57. Sociedad Argentina de Pediatría. Tuberculosis en niños, niñas y adolescentes: criterios de diagnóstico y tratamiento Actualización 2024. En: [https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consensos\\_tuberculosis-en-ninos-ninas-y-adolescentes-criterios-de-diagnostico-y-tratamiento-actualizacion-2024-135.pdf](https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consensos_tuberculosis-en-ninos-ninas-y-adolescentes-criterios-de-diagnostico-y-tratamiento-actualizacion-2024-135.pdf), consultado diciembre 2024.
58. Afouni R, Zeinaty P, Kechichian E, et al. Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a systematic review of the literature, with a focus on relapsing cases. *Pediatr Dermatol* 2021; 38: 125-31.
59. Oberlin KE, Rahnama Moghadam S, Alomari AK, Haggstrom AN. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: pediatric case series and literature review. *Pediatr Dermatol* 2019; 36: 887-92.
60. Singer K, Nguyen K, Hames N, Varghese S. DRESS distress: auto-immune complications of DRESS syndrome. *Pediatrics* 2018; 142: 470.