

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.

Determination of risk factors and triggers associated with dress syndrome: a literature review by the dermatology service of the Erasmo Meoz University Hospital.

Duque Sánchez M¹, Lizcano Pabón F.D¹, Rodríguez Ortega M.Z¹, Torres Soledad J.A¹, Bravo Mora C²

¹ médicos internos. Hospital Universitario Erasmo Meoz. Cúcuta, Colombia.

² Dermatóloga. Hospital Universitario Erasmo Meoz. Cúcuta, Colombia.

San Jose de Cucuta, Norte de Santander, Hospital Universitario Erasmo Meoz.

15 de noviembre del 2023.

Resumen

El síndrome DRESS, cuyo significado de sus siglas en inglés es, drug reaction with eosinophilia associated with systemic symptoms (reacción medicamentosa con eosinofilia asociada a síntomas sistémicos), que se caracteriza por la presencia de diferentes manifestaciones clínicas secundarias a reacciones de hipersensibilidad a fármacos que se presumen como de carácter severo, entre las cuales se encuentra la fiebre, adenopatías, erupción morbiliforme, eosinofilia, y afectación visceral que se traduce en muchas ocasiones en un falla multiorgánica, aumentando la morbimortalidad de la persona afectada con índices de mortalidad hasta en un 10%, lo que puede convertir a este síndrome tan característico en algo potencialmente mortal. Dado lo mencionado previamente se considera importante conocer e identificar esta patología mediante una historia clínica completa, uso de escalas de predicción como lo es RegisCAR, que nos orienta al diagnóstico de manera oportuna, con la finalidad de detectar a tiempo a pacientes afectados. Por otra parte, tener presente los factores de riesgo asociados que se mencionan en su totalidad en el cuerpo del presente proyecto de investigación, entre los que destaca el factor genético, tipo de medicamento administrado, exposición previa y tiempo de duración del tratamiento. Para el desarrollo del presente proyecto de investigación, en el Hospital Universitario Erasmo Meoz, con el apoyo del servicio de dermatología, nos basamos en un total de 21 artículos, siendo 3 de ellos nacionales, y 18 internacionales clasificados por continente, con un total de 1574 pacientes; con el objetivo de identificar los factores de riesgo y desencadenantes del síndrome de DRESS, que aunque es considerado poco frecuente según la literatura, se han presentado casos que pueden llegar a ser potencialmente mortales, siendo importante el conocimiento de todo el equipo de atención en salud, y manejo multidisciplinario con la finalidad del bienestar del paciente. Ante lo descrito previamente y severas complicaciones decidimos realizar un estudio de tipo transeccional-correlacional, en búsqueda de recopilar literatura establecida en un periodo de tiempo determinado de 10 años con la finalidad de identificar, analizar, y determinar datos que permitan cumplir el objetivo investigativo.

Palabras clave:
Hipersensibilidad,
síndrome de
DRESS, fármacos,
síntomas sistémicos,
compromiso
multiorgánico.

Abstract

DRESS syndrome, whose acronym in English is "drug reaction with eosinophilia associated with systemic symptoms", is characterized by the presence of different clinical manifestations secondary to hypersensitivity reactions to presumed drugs severe in nature, among which are fever, lymphadenopathy, morbilliform rash, eosinophilia, and visceral involvement that often translates into multiple organ failure, increasing the morbidity and mortality of the affected person with mortality rates of up to 10%, which can make this very characteristic syndrome potentially fatal. Given the previously mentioned, it is considered important to know and identify this pathology through a complete clinical history, use of prediction scales such as RegisCAR, which guides us to the diagnosis in a timely manner, with the aim of detecting affected patients in time. On the other hand, keep in mind the associated risk factors that are mentioned in their entirety in the body of this research project, among which the genetic factor, type of medication administered, previous exposure and duration of treatment stand out. For the development of this research project, at the Erasmo Meoz University Hospital, with the support of the dermatology service, we focus on a total of 21 articles, 3 of them national, and 18 international classified by continent, with a total of 1574 patients; with the aim of identifying the risk factors and triggers of DRESS syndrome, which although it is considered rare according to the literature, cases have occurred that can be potentially fatal, the knowledge of the entire health care team being important, and multidisciplinary management with the purpose of patient well-being. Given what was previously described and severe complications, we decided to carry out a transectional-correlational study, searching to compile literature established in a specific period of time of 10 years with the purpose of identifying, analyzing, and determining data that allow us to meet the research objective.

Key words: hypersensitivity, DRESS syndrome, drugs, systemic symptoms, multiorgan involvement.

Introducción

El presente proyecto de investigación tiene por objetivo determinar los factores de riesgo y desencadenantes asociados al síndrome de Dress mediante una revisión de literatura en los últimos 10 años, por parte del servicio de dermatología del Hospital Universitario Erasmo Meoz, mediante una ardua revisión bibliográfica, donde encontramos que las reacciones adversas a fármacos representan una de las 10 principales causas de muerte a nivel mundial, dentro de estas las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos representan entre un 15 a 20% de los casos totales y afectan a más del 7% de la población mundial y generan gran preocupación tanto para pacientes como para el profesional de salud que lo atiende. Nos centramos en 21 artículos, donde se evidenciaron un total de

1574 pacientes, presentandose una mayor incidencia en el sexo femenino y un rango similar en cuanto a grupo etario. Este proyecto pretende investigar los factores de riesgo y las manifestaciones clínicas asociadas a la aparición del síndrome de DRESS. En un 86% de los artículos se menciona a los anticonvulsivantes como principal fármaco asociado a aparición de dicho síndrome, principalmente la Carbamazepina, el 52% menciona vinculación entre el Complejo Mayor de Histocompatibilidad Humano (HLA); el 67% refiere que las manifestaciones sistémicas están asociadas a reactivación del Virus Herpes Simple; el 67% habla de factores hereditarios. En algunos casos, se ha observado una mayor incidencia de DRESS en familiares de primer grado de pacientes que han experimentado la reacción. Esto sugiere una posible predisposición genética compartida. El registro, análisis, y

publicación metódicos de la información relacionada con este síndrome permitirá sentar las bases para la retroalimentación del personal asistencial y del servicio de dermatología del HUEM, al ahondar en los entresijos de este complejo problema, contribuyendo al avance debido a que mejora la seguridad del paciente, la educación médica y representa un impacto en la salud pública. Así mismo contribuirá a la creación de un marco de referencia teórico en relación a la importancia de dicho síndrome y al valor que tiene sobre los pacientes atendidos en la institución, y en las demás instituciones de la región. Con esta información se parte una indagación del tema en cuanto al desglose de capítulos de investigación y análisis con la finalidad de expresar avances y una interfaz gráfica.

Materiales y métodos

La presente investigación, usa un instrumento cuantitativo y cualitativo para recopilación de información; se realiza una búsqueda ardua y completa de información y conocimiento del tema en fuentes confiables, como todo tipo de documentos aportados por las diferentes sociedades y asociaciones profesionales que hacían recomendaciones sobre el síndrome de DRESS.

Se realizó un estudio de tipo no experimental, transeccional-correlacional, con la finalidad de recopilar información establecida mediante una revisión bibliográfica durante un periodo de tiempo determinado: 2013 - 2023. Sin embargo, se hizo una rigurosa clasificación de cada documento, detallando en totalidad y tomando en cuenta, aquellas que se consideren aptos, completos y confiables. Para ello, se utiliza una rúbrica de elaboración propia, como instrumento cualitativo de recolección y análisis de datos, con el fin de evaluar los posibles factores de

riesgo y desencadenantes de dicha reacción, se utilizó el programa IBM SPSS statics 2.0 para el análisis estadístico. (Tabla 1)

Los trabajos recopilados al consultar en cada una de las fuentes de información disponibles; se clasifican según el grado de confiabilidad que se le otorgó en base a la metodología y resultados que obtuvieron. Utilizando los criterios de grados de confiabilidad. (Tabla 2).

La técnica de recolección se realizó de manera observacional con la revisión de documentos bibliográficos, en base de datos como EMBASE, DYNAMED, UPTODATE, PROQUEST, arrojando un total de 2005 artículos, de los cuales 42 se encontraron repetidos. Se realizó una selección a través de los títulos, en la cual se excluyeron 305 artículos los cuales no mostraban el tipo de fármaco causante de la reacción y 465 los cuales se hacían referencia a otras patologías diferentes al síndrome de DRESS. Posteriormente de dicha exclusión, se obtuvo un total de 1193 artículos, los cuales se realizó una segunda revisión por abstract descartando 702 ya que no cumplían con los criterios de inclusión. De manera que los 491 artículos restantes, se realizó una selección basada en la sinopsis y conclusión, en la cual se descartaron 332 artículos ya que no eran de revistas de fuentes confiables. Finalmente se seleccionaron 159 artículos, los cuales fueron completamente revisados descartando 138 ya que no contaban con información concreta para nuestro estudio, dejando un total de 21 artículos de los cuales 8 incluían pacientes. Haciendo una rigurosa clasificación de artículos, detallándolos en totalidad y tomando en cuenta aquellos que se consideren aptos, completos y confiables. (Figura 2).

TÍTULO	AUTOR	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	REVISTA	SINOPSIS	CONCLUSIÓN	PAÍS	LINK
CONFIABILIDAD				ALTA/MEDIA/BAJA				

Tabla 1. Rúbrica bibliográfica. Fuente: Elaboración propia.

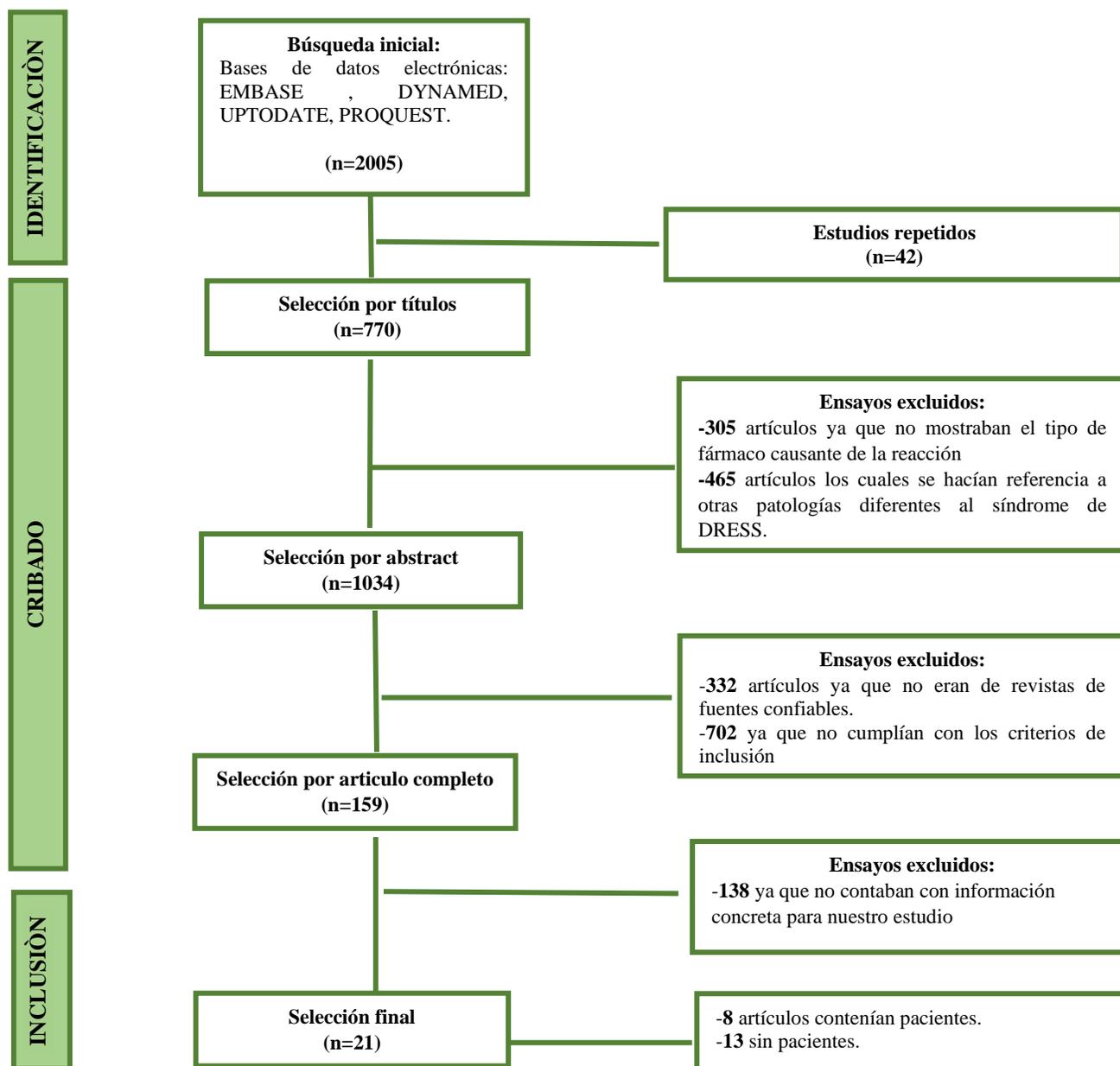


Figura 2. Resultados de búsqueda y selección de base de datos según PRISMA.

GRADOS DE CONFIABILIDAD		
ALTA	MEDIA	BAJA
<ul style="list-style-type: none"> - Documentos con pacientes que presentaron reacción adversa posterior algún fármaco. - Documentos con paciente en rango de edad de 0-99 años y de sexo femenino o masculino - Metodología con base a pacientes en vivo - Uso de pacientes - Art. menor de 5 años - Estudios a gran escala con apoyo de una institución de salud - Calidad de la revista o sitio donde fue publicado - Pacientes que en el momento del estudio tuvieran certeza del nombre del fármaco que usaron. 	<ul style="list-style-type: none"> - Documentos que evidencien que pacientes presentaron reacción adversa posterior a algún fármaco - Estudio de pacientes en vivo o referenciados - Resultados de pacientes en vivo - Estudios a gran o media escala con apoyo de alguna institución - Calidad de la revista o sitio donde fue publicado 	<ul style="list-style-type: none"> - Documentos con pacientes que hayan presentado reacción adversa sin conocimiento del causante. - Simulación de pacientes o de animales, o no uso de pacientes ni referencias de los mismos - Estudios de media o pequeña escala con o sin apoyo de alguna institución - Calidad de la revista o sitio donde fue publicado

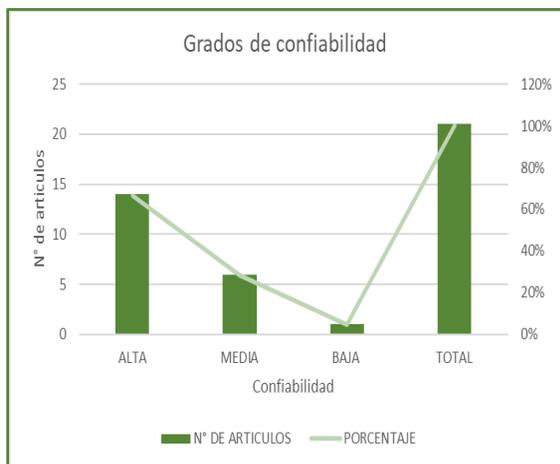
Tabla 2. Criterios de grados de confiabilidad. Fuente: Elaboración propia. 2023.

Resultados

Los resultados que se obtuvieron de los 21 documentos seleccionados a través de una revisión documental, donde se registraron los datos de cada uno y se clasificaron según el grado de confiabilidad que se les otorga, según la base de datos, la metodología que manejan, fecha y la

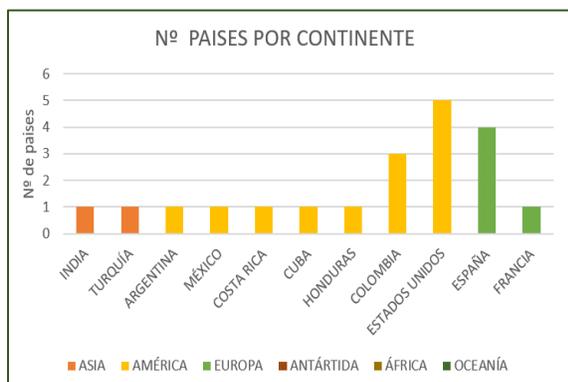
plataforma o revista en la que se publicaron, siempre y cuando cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión descritos anteriormente, de los cuales 14 fueron altamente confiables (67%), 6 de confiabilidad media (29%) y 1 de baja confiabilidad (5%).

Figura 1. Grado de confiabilidad



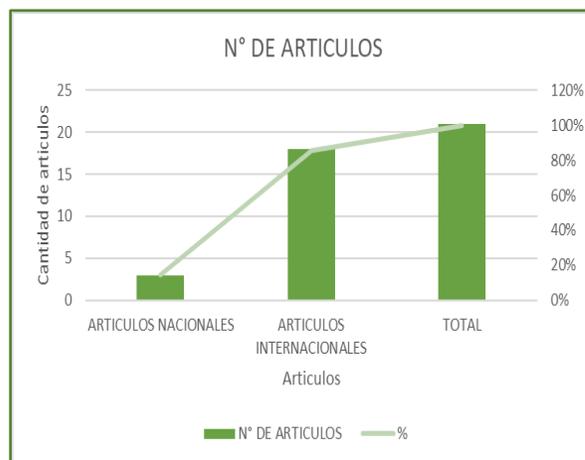
Nota. Criterios de confiabilidad de los artículos tomados para la investigación bibliográfica de determinación de factores de riesgo y desencadenantes asociados al síndrome de dress. elaboración propia. 2023.

Figura 2. Artículos por continente



Nota. Artículos por continente tomados para la investigación bibliográfica de determinación de factores de riesgo y desencadenantes asociados al síndrome de DRESS. Elaboración propia. 2023.

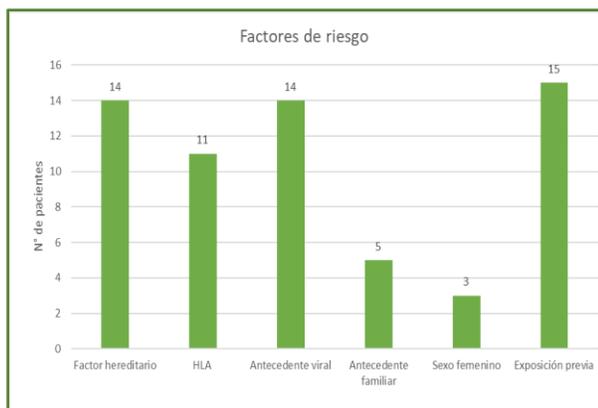
Figura 3. Artículos internacionales y nacionales.



Nota. Artículos internacionales y nacionales tomados para la investigación bibliográfica de determinación de factores de riesgo y desencadenantes asociados al síndrome de DRESS. Elaboración propia. 2023.

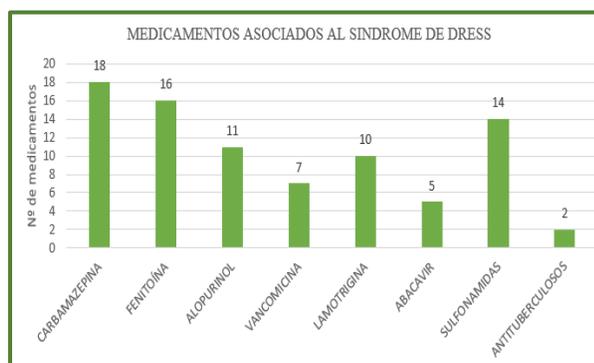
En cuanto a las características sociodemográficas se evidencia que la mayoría de los artículos seleccionados fueron pertenecientes al continente americano, seguido de Europa y Asia. Durante la búsqueda de los 21 artículos seleccionados (86%) de estos eran internacionales mientras nacionales (14%) Siendo su mayoría publicados en el año 2020 y 2022.

Figura 4. Factores de riesgo mencionados en los artículos de revisión.



Nota. Factores de riesgo tomados para la investigación bibliográfica de determinación de factores de riesgo y desencadenantes asociados al síndrome de DRESS. Elaboración propia. 2023.

Figura 5. Medicamentos más frecuentemente asociados a aparición de síndrome de DRESS mencionados en los artículos de revisión.



Nota. Medicamentos más frecuentes tomados para la investigación bibliográfica de determinación de factores de riesgo y desencadenantes asociados al síndrome de DRESS. Elaboración propia. 2023.

En un 86 % de los artículos menciona a los anticonvulsivantes como principal fármaco asociado a aparición de síndrome de DRESS principalmente la Carbamazepina, el 52% menciona vinculación entre el Complejo Mayor de Histocompatibilidad Humano (HLA) y el síndrome de DRESS. El 67 % refiere que las manifestaciones sistémicas están asociadas a reactivación del Virus Herpes Simple. El 67% habla de predisposición hereditaria para desarrollar síndrome de DRESS.

Los anticonvulsivantes son el principal grupo de fármacos implicados en el desarrollo de este síndrome siendo la Carbamazepina el principal como se menciona anteriormente seguido de la fenitoína en un (76%), sulfonamidas en un (67%), lamotrigina en un (48%) alopurinol en un (53%), vancomicina en un (33%), abacavir en un (23%) y antituberculosos en (9.5%).

Discusión

Múltiples factores de riesgo y desencadenantes se han asociado con el síndrome de DRESS. En la revisión literaria se evidenció que el factor hereditario es de suma importancia y está directamente relacionado con este tipo de reacción de hipersensibilidad a fármacos, por lo que es de suma importancia indagar por antecedentes familiares de primer grado de reacciones adversas a medicamentos con manifestaciones cutáneas. (1)

En cuanto a los factores desencadenantes se evidencia que los fármacos son los principales responsables, seguido de infecciones virales previas como lo es el

Epstein Bar, Citomegalovirus, entre otros, asociado a la alteración de la respuesta inmunológica. Los grupos farmacológicos con mayor relación al síndrome de DRESS son los anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, lamotrigina), antibióticos (sulfamidas, vancomicina), antirretrovirales (abacavir, nevirapina), AINES (Ibuprofeno) y alopurinol. En un estudio realizado por Castro, Gomez y Celis titulado "Reporte de caso purpura

diseminada como primera manifestación de síndrome de DRESS" se evidenció que los fármacos con mayor implicación son los anticonvulsivantes, manifestaciones cutáneas de hipersensibilidad secundarias a la ingesta de carbamazepina como en el caso reportado, donde además se evidenció compromiso orgánico, con antecedente de infección viral previa por el virus herpes zoster. Además, describen algunos factores de riesgo para presentar dicha patología, como lo es tener un familiar de primer grado que haya presentado síndrome DRESS, el antecedente conocido de alergia a ácido acetilsalicílico u otros fármacos. Por otra parte, Silvia Tirado en su reporte de caso titulado "Síndrome de Dress" expone a un paciente de 15 años con antecedente de insuficiencia renal crónica, hiperuricemia asintomática en tratamiento con alopurinol, quien posterior a un mes de ingesta del medicamento presenta manifestaciones cutáneas asociada episodios febriles y alteración en la paraclínica característica de síndrome de DRESS. (2)

El uso de medicamentos en un periodo de tiempo largo aumenta el riesgo de reacciones adversas de hipersensibilidad, especialmente en los medicamentos ya descritos. Pacientes quienes han recibido tratamiento en ocasiones anteriores con

fármacos implicados tienen mayor predisposición, ante una previa sensibilización asociada a respuesta autoinmunitaria tras la exposición del paciente al medicamento, presencia de alelos específicos del antígeno leucocitario humano HLA que predisponen a desarrollar este tipo de síndrome (Alelo HLA-B*57:01, HLA-A31:01, HLA-B*15:02), además de defectos enzimáticos que producen acumulación de metabolitos que modifican las proteínas celulares y desencadenan toxicidad celular directa o una respuesta autoinmunitaria mediada por células T. (3). En el artículo de revisión realizado por Pavon, Gutierrez, Ramirez, en México titulado "DRESS, una reacción alérgica no mediada por IgE" notifican el aumento de riesgo de síndrome de DRESS en aquellos pacientes con factores genéticos asociados a los alelos HLA específicos para ciertos medicamentos, como lo son el HLA-B 58:01 asociado a alopurinol, HLA-B 15:02 asociado a carbamazepina y HLA-B 57:01 asociado a abacavir. En algunos casos estudios de genética se han aplicado como prueba de tamizaje antes de prescribir medicamentos implicados en las reacciones de hipersensibilidad, como lo es en el caso de algunos anticonvulsivantes. En población japonesa se han analizado alelos de HLA-A*31:01 antes de prescribir carbamazepina con el objetivo de reducir la incidencia de los efectos adversos a nivel cutáneo y sistémico, obteniendo como resultado una significativa disminución de casos de síndrome de DRESS. (4)

Conclusiones

El síndrome de DRESS se caracteriza por el conjunto de manifestaciones cutáneas, sistémicas y hematológicas secundarias a la ingesta de fármacos que desencadenan respuesta anómalas del sistema inmune mediado por células T, manifestaciones que de no ser identificadas a tiempo pueden conllevar a complicaciones letales siendo la principal la necrosis hepática, miocarditis, neumonitis, pancreatitis entre otras, por lo que, es de suma importancia tener presente el concepto de la patología, manifestaciones clínicas y escalas de predicción que nos ayudarán a orientar a un diagnóstico oportuno con la finalidad de brindar atención médica multidisciplinaria de calidad para reducir desenlaces fatales en el paciente.

Los principios básicos de precaución y prevención disminuyen la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a fármacos, por lo cual se debe tener en cuenta los factores de riesgo en pacientes a los cuales se les va a prescribir un medicamento, en especial a pacientes con la necesidad de uso crónico de anticonvulsivantes ya que son el principal grupo de fármacos asociados al síndrome de DRESS, como lo es la carbamazepina, fenitoína y lamotrigina. Pero al ser el principal grupo farmacológico implicado no quiere decir que todos los pacientes vayan a presentar reacción de hipersensibilidad, ya que juegan otros factores fundamentales como los antecedentes familiares de primer grado, antecedentes personales de alergia, factores genéticos asociados a alteraciones a nivel inmunitario, presencia de alelos de HLA, que generan respuestas alteradas del sistema inmunológico ante exposición de dichos fármacos mencionados.

El antecedente de infecciones virales en especial las ocasionadas por la familia herpes virus como en el caso de citomegalovirus y Epstein Bar aumentan el riesgo de desarrollar este síndrome debido a alteraciones en el sistema inmunológico ocasionadas por la infección, pero va a depender del estado de salud general en el que se encuentre el paciente y la exposición a fármacos asociados y evidenciados en la revisión literaria, así como el tiempo de duración del tratamiento. Fármacos como los anticonvulsivantes, alopurinol, sulfamidas, vancomicina, antirretrovirales (abacavir), AINES (ibuprofeno).

El diagnóstico en la mayoría es clínico, complementado con pruebas de paraclínica, lo cual no debe retrasar el inicio del tratamiento, actuar de forma oportuna disminuye el riesgo de mortalidad de los pacientes con síndrome de DRESS, pero detectar los factores de riesgo a tiempo ayuda a disminuir la aparición del síndrome. Es de suma importancia a la hora del tratamiento suspender el fármaco causante e iniciar terapia con corticosteroides.

En base a lo anteriormente mencionado hacemos énfasis en la relevancia de enfatizar en el conocimiento de las manifestaciones clínicas características de este síndrome y la importancia de reportar el evento adverso y registrar en el sistema el diagnóstico con la finalidad de llevar un seguimiento de los casos que se presentan en el Hospital Universitario Erasmo Meoz, permitiendo a futuro realizar estadísticas a pacientes que hayan estado hospitalizados.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de interés alguno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chen CB, Abe R, Pan RY, Wang CW, Hung SI, Tsai YG, Chung WH. An Updated Review of the Molecular Mechanisms in Drug Hypersensitivity. *J Immunol Res.* [Internet] 2018 Feb 13;[Consultado 2023 Ene 17];2018:1–22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5830968/>. doi: 10.1155/2018/6431694. Erratum in: *J Immunol Res.* 2019 Jan 31;2019:2489429. PMID: 29651444; PMCID: PMC5830968.
2. Pavón-Romero GF, Gutiérrez-Quiroz KV, Ramírez-Jiménez F, Rosas-Fernández R, Parra-Vargas MI, Terán LM. DRESS, una reacción alérgica no mediada por
5. <https://www.uptodate.com/contents/drug-allergy-pathogenesis?search=alergia%20a%20medicamentos%20patogenia>
6. Medina AA, Armentia SM, Cortés SF. Alergia a los medicamentos. *Uni de Aler, Hosp Uni Río Hortega, Valladolid, España. Ped, Centro Delicias, Valladolid, España* [Internet] 2021 [consultado 2023 Abril];13(28):1564–71 Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7837258>
7. Steva EM, Santemasas J. Reacciones adversas a medicamentos. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020 [consultado el 4 de abril de 2023];154(5):178–84. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7265088>
- IgE. *Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex* [Internet]. 2023 [citado el 2 de enero de 2023];66(2):7–19. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0026-17422023000200007&script=sciarttext>
3. AndrewD, Samel,MD, Chia-yu,MD, PhD. Erupciones de drogas. *An Uptodate.* [Internet] 2023 feb[consultado 2023 Ene];2023:1-91. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/fixed-drug-eruption>
4. Wener J.Pichler, MD. Alergia a medicamentos: patogenia. *An Uptodate.* [Internet] 2022 Nov[consultado 2023 Feb];2023:1-. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
8. Casal-Beloy I, García-Novoa MA, García-González M, Rey Simó I. DRESS syndrome, a differential diagnosis in late postoperative complications. *An Sist Sanit Navar. Scielo.* [Internet]. 2019 [citado el 9 de Abril de 2023];42(1):89–92. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sciarttext&pid=S1137-66272019000100012>
9. De A, Rajagopalan M, Sarda A, Das S, Biswas P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: An update and review of recent literature. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2018 [citado el 6 de abril de 2023];63(1):30. Disponible en:

- http://dx.doi.org/10.4103/ijd.ijd_582_17
10. Martínez-Castillo D, Ardila-Herrera J, Calle-Álvarez A, Chinchilla-Mejía C. Reacciones de hipersensibilidad a quimioterapéuticos y biológicos. *Medicinaylaboratorio.com*. [Internet]. 2022 [citado el 2 de abril de 2023]. Volumen 26, Número 1, 2022. 1-18. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/560/504>
 11. Cifuentes González JC, Oquendo-Gahona DA, Zamora-Suárez A, Romero-Méndez CC. Síndrome de DRESS por losartán. *Acta Med Colomb. Scielo*. [Internet]. 2021 [consultado el 6 de abril];46(4). Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v46n4/es_0120-2448-amc-46-04-49.pdf
 12. Cardona M, Galindo LF, Díaz-Guío DA. Síndromes de hipersensibilidad inducidos por medicamentos en las unidades de cuidados intensivos. *rev asoc colomb dermatol cir dematol* [Internet]. 2018 [citado el 5 de abril de 2023];26(3):170–83. Disponible en: <https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/58>
 13. Marín JA, Ortega MA, Sánchez IP, Pacheco JA. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome induced by carbamazepine: Case report. *Biomedica. Scielo*. [Internet]. 2017 [consultado 5 may];37(2). Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v37n2/0120-4157-bio-37-02-00150.pdf>
 14. Héctor Julián Flórez Luz Ángela Flórez Magda Catalina Flórez. Programa de Farmacovigilancia para las Reacciones Adversas Orientado al Servicio Farmacéutico de Baja Complejidad Quinta Express Plus, Ubicado en el Barrio Bueno Aires en la Ciudad Cúcuta. Unad. [Internet] 2022 [citado el 5 de may de 2023]. 2022.1-50. Disponible en: <https://repository.unad.edu.co/bitstream/handle/10596/50910/laflorezpi.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
 15. Descamps V, Rager-Rogez S. Síndrome DRESS. *EMC - Dermatol. Sciencedirect* [Internet]. 2016; [consultado may 2023];50(3):1–9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S176128961679892X>
 16. Sonal Choudhary, MD, Michael McLeod, MS, Daniele Torchia, MD, Paolo Romanelli, MD. Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *DynaMed. Choice (Middletown)* [Internet]. 2012 [citado el 5 de may de 2023];50(03):50-1497-50–1497. Disponible en: <https://www.dynamed.com/condition/drug-rash-with-eosinophilia-and-systemic-symptoms-dress-syndrome>
 17. Tipos de hipersensibilidad [Internet] 2023. *Empendium.com*. [citado el 10 de may de 2023]. Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/tratado/chapter/B76.VIII.A.1>
 18. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet J-C, et al.

- EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. Allergy [Internet]. 2019;[consultado 11 may];74(1):14–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/all.13562>
19. Pedrazas López D, de Pablo Márquez B, García Font D. Síndrome de DRESS. Semergen. El sevier. [Internet]. 2020 [citado el 8 de abril de 2023];46(3):214–5. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-articulo-sindrome-dress-S113835931930276X>
 20. Gómez Cerdas MT, Corrales Morales TM, Ugalde Jiménez O. Síndrome de DRESS: abordaje diagnóstico y terapéutico. Rev Medica Sinerg [Internet]. 2019;[consultado may 2023];4(6):60–72. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2019/rms196g.pdf>
 21. DE COLOMBIA, Constitución Política. Constitución política de Colombia. Bogotá, Colombia: Leyer, 1991 Internet 2020[consultado 2023 jun 20]. Disponible en: <https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/Constitucion-Politica-Colombia1991.pdf>
 22. Decreto 2092 de 1986 - Gestor Normativo [Internet]. Gov.co. [citado el 12 mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.funcionpublica.gov.co/eva/gestornormativo/norma.php?i=14532>
 23. Senado Dumoy J. Los factores de riesgo. Rev Cuba Med Gen Integral [Internet]. 1999 [citado el 11 de may de 2023];15(4):446–52. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251999000400018
 24. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy [Internet]. 2014;[consultado 11 may];69(4):420–37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/all.12350>
 25. García López E, Blanco Ruiz AO, Rodríguez García LO, Reyes Fundora D, Sotres Vázquez J. Queilitis: Revisión bibliográfica. Rev Cubana Estomatol [Internet]. 2004 [cited 2023 may 11];41(2):0–0. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072004000200009
 26. LIBRO SOBRE EDEMAS-PROFESOR DR. ENRIQUE BARMAIMON. -TOMO I-AÑO 2018 [Internet]. Org.uy. [citado el 8 de ago de 2023]. Disponible en: <https://bvs.smu.org.uy/servicios/ToC/LIBROSOBREEDEMAS.pdf>
 27. Palacios-López CG, Durán-Mckinster C, Orozco-Covarrubias L, Saéz-de-Ocariz M, García-Romero MT, Ruiz-Maldonado R. Exantemas en pediatría. Acta pediátr Méx [Internet]. 2015 [citado el 11 de agos de 2023];36(5):412–23. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912015000500412
 28. APIs [Internet]. Nih.gov. [citado el 11 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/home/develop/api/>

29. Rae.es. [citado el 14 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://dle.rae.es/hipoxia>
30. Lizana CV, Flores AJR, Ochoa RA. Un exantema alarmante. FMC - Form Médica Contin Aten Primaria [Internet]. 2022 [citado el 15 de agosto de 2023];29(7):375–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fmc.2021.12.007>
31. Garrote A, Bonet R. Alergias y antialérgicos. Causas, tipos y tratamiento. Offarm [Internet]. 2004 [citado el 15 de septiembre de 2023];23(3):82–92. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-alergias-antialergicos-causas-tipos-tratamiento-13059410>
32. Anafilaxia. Síntomas, definición y tratamiento. Alergias. Clínica Universidad de Navarra [Internet]. <https://www.cun.es>. [citado el 3 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/anafilaxia>
33. Giménez Castellanos J, Herrera Carranza J. Errores de medicación. Farm Prof (Internet) [Internet]. 2004 [citado el 18 de septiembre de 2023];18(9):44–51. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-errores-medicacion-13068669>
34. Budnitz DS, Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Lind JN, Pollock DA. US emergency department visits attributed to medication harms, 2017-2019. JAMA [Internet]. 2021 [citado el 7 de octubre de 2023];326(13):1299. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.13844>
35. Paho.org. [citado el 7 de octubre de 2023]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=documentos-8499&alias=33513-buenas-practicas-farmacovigilancia-americanas-2010-513&Itemid=270&lang=es
36. Herrero Jaén S. La Farmacología del Cuidado: Una aproximación deductiva cuidadosológica desde el paradigma de la salud y el modelo de Avedis Donabedian. Ene [Internet]. 2019 [citado el 11 de septiembre de 2023];13(4). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2019000400007
37. Edu.co. [citado el 11 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/1959/TESES%20CASOS%20REPORTADOS%20POR%20ANAFILAXIA%20EN%20BOGOTA%202009-2018%20.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
38. Uribe Posada A, Sánchez Calderón M. Enfoque diagnóstico y terapéutico de la eosinofilia: A propósito de un caso. Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2014 [citado el 11 de septiembre de 2023];16(61):39–43. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322014000100007
39. González Escudero M, Pérez Acosta ND, Roque Pérez L. Síndrome de DRESS secundario a alopurinol. Medicentro (Villa Cl) [Internet]. 2020 [citado el 11 de septiembre de 2023];24(2):430–43. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?scri>

- [pt=sci_arttext&pid=S1029-30432020000200430](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432020000200430)
40. DE SANTANDER, Gobernación del Norte, et al. Norte de Santander. [Internet] 2018 [consultado 2023 agosto 9]. Disponible en: <https://www.nortedesantander.gov.co/>
41. Castro LP. REPORTE DE CASO: PÚRPURA DISEMINADA COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE SÍNDROME DE DRESS. REVISTA ARGENTINA DE DERMA [Internet]. junio de 2020;101. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2020000200031#:~:text=2020&text=EI%2520s%C3%ADndrome%2520de%2520DRESS%2520es,morbiliformes%2520y%2520compromiso%2520de%2520%C3%B3rganos%2520terminal
42. Tirado MPS. Síndrome DRESS. Medicina interna de Mexico [Internet]. el 30 de septiembre de 2020;35. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662019000200325
43. Cho YT. Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS): una interacción entre fármacos, virus y sistema inmunológico [Internet]. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. 9 de junio de 2017 [citado el 10 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5486066/>
44. Pavón-Romero GF, editor. DRESS, una reacción alérgica no mediada por IgE. Vol. 66. Revista de la Facultad de Medicina (México). Scielo.; 2023. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422023000200007