

Síndrome DRESS o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos asociada con el consumo de fármacos antituberculosos

RESUMEN

La tuberculosis se ha incrementado en todo el mundo. Comunicamos el caso de un paciente con meningoencefalitis tuberculosa y tuberculosis de hueso (mal de Pott), que sufrió una reacción adversa grave a los fármacos antituberculosos. Inició con farmacodermia, hepatitis, leucocitosis, eosinofilia y fiebre, que constituyen el síndrome DRESS. Este síndrome es una reacción grave de hipersensibilidad a diferentes fármacos. Suele ser producido por anticonvulsivos, sulfonamidas y algunos fármacos antivirales, entre otros. Los fármacos antituberculosos también pueden producir este síndrome potencialmente fatal. Se destaca la importancia de la farmacovigilancia para su detección y tratamiento tempranos.

Palabras clave: reacciones adversas a fármacos, síndrome DRESS, eosinofilia, tuberculosis.

DRESS syndrome or reaction to drugs with eosinophilia and systemic symptoms associated to anti-tuberculosis drugs

ABSTRACT

Tuberculosis has increased all over the world. This paper reports the case of a male patient with tuberculous meningitis, spinal tuberculosis (Pott's disease) and severe adverse reactions to antituberculosis drugs. He had skin rash, hepatitis, eosinophilia and fever; all these signs make the diagnosis of DRESS syndrome. This syndrome is caused by a severe hypersensitivity reaction to different drugs. It is usually caused by anti-convulsants, sulfonamides and some antiviral drugs, among other drugs. Anti-tuberculosis drugs can also cause this potentially fatal syndrome. The importance of surveillance for early detection and treatment of adverse drug reactions is emphasized.

Key words: adverse drug reactions, DRESS, eosinophilia, tuberculosis.

Luis René Fernández de Córdova-Rodríguez¹
Karol Andrea Guzmán-Guillén²
Juan Carlos Fernández de Córdova-Aguirre³

¹ Servicio de Neumología, Hospital Regional Vicente Corral Moscoso, Cuenca, Ecuador. Consultor del Programa Nacional Ecuatoriano de Tuberculosis.

² Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, DF.

³ Servicio de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, México, DF.

Recibido: 11 de noviembre 2014

Aceptado: 22 de enero 2015

Correspondencia: Dr. Luis René Fernández de Córdova Rodríguez
Av. Los Arupos y Av. 12 de Abril
Cuenca, Ecuador
luisrenecordova@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Fernández de Córdova-Rodríguez LR, Guzmán-Guillén KA, Fernández de Córdova-Aguirre JC. Síndrome DRESS o reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos asociada con el consumo de fármacos antituberculosos. Revista Alergia México 2015;62:149-156.

ANTECEDENTES

El síndrome DRESS (por sus siglas en inglés de *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome*) fue descrito hace varios años como dermatitis exfoliativa secundaria a sulfanilamidas.¹ En 1959, Saltzstein y Ackerman reportaron reacciones adversas cutáneas a fármacos anticonvulsivos, que se distinguían por fiebre, eosinofilia, linfadenopatía y, en algunas ocasiones, hepatoesplenomegalia, las llamaron pseudolinfoma.² Bocquet y colaboradores definieron y caracterizaron a esta enfermedad y la nombraron síndrome DRESS.^{1,3} La tasa de mortalidad de este síndrome, especialmente cuando se ven afectados varios órganos y sistemas, es aproximadamente de 10%.⁴ Es un tipo de farmacodermia o erupción cutánea severa, como también lo son el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.²

La tuberculosis pulmonar y extrapulmonar es una enfermedad infecciosa grave que en la actualidad puede curarse totalmente con la combinación de tres o cuatro medicamentos. Los esquemas terapéuticos con isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomycin son exitosos.⁵ Sin embargo, se asocian con varios efectos adversos que pueden culminar en abandono y fracaso terapéutico.⁶ Los reportes e investigación de casos clínicos constituyen en la actualidad una estrategia de los programas de tuberculosis en todo el mundo para mejorar el tratamiento de pacientes complicados.⁷

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 51 años de edad, con procedencia y residencia en Cuenca, Ecuador. No tenía antecedentes patológicos y no patológicos de importancia, tampoco antecedentes familiares de diabetes, hipertensión arterial, enfermedades crónico-degenerativas o infecciosas. Ingresó al hospital para iniciar protocolo diagnóstico y terapéutico de lumbalgia

moderada-severa, progresiva y crónica de cuatro meses de evolución. El examen físico general fue normal, excepto el examen neurológico, que se describe a continuación, y leve pérdida de la lordosis lumbar. Las radiografías de la columna vertebral mostraron disquitis de T-9 y T-10 con grave destrucción del cuerpo vertebral de T-10. La resonancia magnética nuclear reveló una masa paraespinal bilateral en T-10. La biopsia y el cultivo fueron positivos para *Mycobacterium tuberculosis* (mal de Pott). La prueba de tuberculina fue de 8 mm y la radiografía de tórax fue normal. Tres muestras para análisis de BAAR en esputo fueron negativas. De manera concomitante, el paciente tenía cefalea moderada, generalizada y pulsátil de seis semanas de evolución más fiebre intermitente. Dos semanas antes de la atención médica tuvo alteración en el estado de conciencia, caracterizado por confusión y comportamiento irritativo. Una semana antes del ingreso tuvo síncope con pérdida del conocimiento, del que se recuperó totalmente a los pocos minutos. No mostró ningún otro signo o síntoma respiratorio, renal, cardíaco ni gastrointestinal, tampoco pérdida de peso o sudoraciones nocturnas. En la última semana fue valorado y tratado con antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos en varios hospitales privados sin sentir mejoría. El examen neurológico reveló un sujeto consciente, con leve rigidez de nuca, sin signos de Kernig-Brudzinski. La fuerza y la sensibilidad eran normales. El análisis de laboratorio del líquido cefalorraquídeo obtenido luego de la punción lumbar mostró un líquido ligeramente turbio, pleocitosis con 688 células blancas, principalmente linfocitos, glucosa muy baja de 0.3 g/L y proteínas muy elevadas. La tinción de Ziehl-Neelsen fue negativa. Con estos datos clínicos y de laboratorio se integró el diagnóstico presuntivo de meningitis tuberculosa. Se sabe que las formas graves de tuberculosis, como la meningitis tuberculosa, tuberculosis miliar o sepsis por tuberculosis, requieren el inicio inmediato de tratamiento específico, sólo con la sospecha clínica y de

laboratorio, sin confirmación bacteriológica. Se inició un esquema terapéutico con esteroides sistémicos, rifampicina 600 mg, isoniazida 300 mg, pirazinamida 600 mg y etambutol 900 mg, con lo que el paciente mostró gran mejoría. Después de la confirmación bacteriológica en hueso de *M. tuberculosis* mediante cultivo, se continuó el esquema terapéutico contra tuberculosis extrapulmonar de manera ambulatoria en el primer nivel de atención, dentro del Programa Nacional Ecuatoriano de Tuberculosis, estrategia DOTS, TAES.

En la semana 20 de tratamiento el paciente tuvo, sin causa aparente, fiebre más una dermatosis o erupción dérmica, caracterizada por exantema cutáneo de tipo morbiliforme, inicialmente localizado en la cara, el tronco y las extremidades superiores, que luego progresó hacia las extremidades inferiores y la región lumbar, constituyendo una eritrodermia generalizada (Figuras 1 y 2), por lo que ingresó al hospital. Su temperatura era de 38°C, presión arterial de 90/60 mmHg y frecuencia cardíaca de 90 por minuto. Al examen físico se evidenció el exantema descrito. La biometría hemática mostró hemoglobina de 15 g/dL, cuenta de leucocitos de 20,000/ μ L, neutrófilos



Figura 1. Exantema, edema y descamación facial.



Figura 2. Eritrodermia generalizada en el tórax y el abdomen.

43% 8,600, linfocitos 20% 4,000, eosinófilos 29% 5,800 y plaquetas 215,000/ μ L. En el frotis de sangre periférica se evidenció leucocitosis neutrofílica con eosinofilia sin formas atípicas ni blastos. Las pruebas serológicas para infecciones virales, que incluyeron hepatitis A y B, virus de Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana y citomegalovirus, fueron negativas. Los autoanticuerpos fueron negativos. El diagnóstico definitivo fue síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos. Por ser los únicos que explicaban estos síntomas, los fármacos antituberculosos se retiraron. Se inició con metilprednisolona intravenosa (1,000 mg/día) y tratamiento antimicrobiano intravenoso (ceftriaxona 2 g/día) durante 10 días; seguido de prednisona oral 50 mg/día. La fiebre y las lesiones cutáneas disminuyeron gradualmente, también se normalizaron los valores de laboratorio, por lo que el paciente fue dado de alta en mejores condiciones clínicas y con valores paraclínicos normales (Figura 3).

Sin ninguna otra contraindicación, reiniciamos los fármacos antituberculosos. Dos meses más tarde, en la séptima dosis de la segunda fase del tratamiento específico, el paciente acudió al



Figura 3. Alivio clínico del exantema y la descamación facial, aunque persiste el edema.



Figura 4. Exantema morbiliforme recurrente diseminado con pápulas, vesículas y pústulas.

hospital con una erupción cutánea generalizada, linfadenopatías con faringitis, odinodisfagia, mialgias, dificultad para deglutir y disnea moderada. Fiebre intermitente de 38°C. Las lesiones dermatológicas se distinguían por exantema morbiliforme y pápulas, que se extendían a todo el cuerpo con vesículas y formación de pústulas (Figuras 4 y 5). Los hallazgos de laboratorio, en este segundo ingreso por dermatosis, fueron: hemoglobina 12 g/dL, recuento total de leucocitos 15,700/mm³, eosinófilos 15% 2,355, polimorfos 52% 8,164, 4,396 28% de linfocitos y monocitos 5%, 785. Bilirrubina sérica de 7.6 mg/dL (0.3-1.0 mg/dL). Las transaminasas quintuplicaron los valores normales de referencia. Realizamos el diagnóstico de síndrome DRESS recurrente. Se inició manejo con suspensión del tratamiento específico, metilprednisolona 1,000 mg/día por vía intravenosa durante cinco días. Desde el día 6 se administró prednisona oral y se disminuyó gradualmente a 40 mg/día. Por mostrar mejoría clínica, el paciente fue dado de alta (Figuras 6 y 7). Durante los siguientes dos meses, la dosis de prednisona fue de 20 mg/día hasta normalizar los valores de laboratorio, especialmente las pruebas de función hepática. Nos preocupó el efecto secundario del tratamiento con esteroides a largo



Figura 5. Erosiones en la mucosa oral.

plazo por la tuberculosis. Los controles subsiguientes de laboratorio evidenciaron leucocitos, eosinófilos y función hepática completamente normales, sin recurrencia de los síntomas cutáneos, además, no encontramos evidencia de actividad tuberculosa activa en el hueso ni las meninges. Se decidió suspender el tratamiento antituberculoso debido a que el paciente completó la séptima dosis de la segunda fase. En la actualidad, se encuentra asintomático.



Figura 6. Alivio clínico de las lesiones faciales.



Figura 7. Leve eritema en el tórax al momento de la alta hospitalaria.

DISCUSIÓN

La reintroducción de los fármacos antituberculosos en un paciente con efectos adversos sólo debe realizarse cuando los riesgos asociados con el tratamiento superan a los de una posible nueva reacción no deseada; idealmente previa firma del consentimiento informado por escrito.^{8,9} Shiohara y colaboradores¹⁰ describieron que la reactivación del virus del herpes tipo 6

se puede utilizar como diagnóstico del síndrome DRESS, en la actualidad esta afirmación es todavía motivo de controversia. Varios autores sostienen que este virus es un factor de riesgo importante;¹¹ otros, que es una consecuencia.¹² El complejo principal de histocompatibilidad humano (HLA) se asocia con las reacciones cutáneas graves.¹³ Las células que participan son los linfocitos T CD8+ y CD4+, células asesinas naturales (NK), que se activan con el reconocimiento del fármaco por medio de los alelos HLA específicos.¹³ Existen dos hipótesis para el mecanismo de presentación de antígenos al sistema HLA: un complejo antigénico hapteno y a través de la interacción con los receptores inmunes celulares sin procesamiento (concepto P-I).^{10,14,15} Puede haber predisposición genética para padecer síndrome DRESS.¹⁶ La reactivación del virus del herpes tipo 6, mediación de HLA, T CD8+, CD4+, células asesinas naturales (NK) y NK-T, a través de la interacción con los receptores inmunes celulares sin procesamiento (concepto P-I), son factores asociados con el síndrome DRESS y reacciones adversas a fármacos antituberculosos.^{10,15}

En este informe de caso, todos los medicamentos antituberculosos se interrumpieron, seguido de la administración de antihistamínicos y esteroides hasta la remisión de los síntomas y un conteo de eosinófilos <250 células/ μ L. El tratamiento antituberculoso debe reiniciarse desde la cuarta parte de la dosis inicial y aumentar progresivamente hasta llegar a la dosis completa. Existen informes exitosos con la administración de pulsos de metilprednisolona intravenosa, inmunoglobulinas IV, plasmaféresis, o las tres, en casos con tuberculosis extrapulmonar y síndrome DRESS.¹⁷ El fármaco asociado con más frecuencia con el síndrome DRESS es rifampicina.⁹ Nuestra experiencia en el tratamiento de este paciente con síndrome DRESS asociado con fármacos antituberculosos mostró que la remisión después de suspender los fármacos sospechosos no fue tan rápida ni tan completa como se menciona en la

bibliografía. Sugerimos que es una opción válida la prescripción de corticoesteroides sistémicos más antihistamínicos. Aunque la tuberculosis no progresó incluso con este tratamiento inmunosupresor, los fármacos contra la tuberculosis no podían reiniciarse hasta que desapareciera la eosinofilia, la erupción cutánea y la hepatitis tóxica.⁵ Nuestro paciente se diagnosticó con síndrome DRESS según los criterios de Bocquet y su grupo.¹ Las manifestaciones clínicas fueron: fiebre, linfadenopatía con faringitis, exantema seguido de dermatitis exfoliativa, eosinofilia > 1,500/L y daño visceral (hepatitis). No siempre se manifiestan todos los criterios diagnósticos. Además, existen varios escenarios en los que los pacientes pueden padecer síndrome DRESS. Por lo que el grupo RegiSCAR sugirió criterios para los pacientes hospitalizados con erupción cutánea y con sospecha de síndrome DRESS (Cuadro 1).⁴ Un grupo japonés que investigó las reacciones cutáneas adversas graves a medicamentos (SCAR-I) adoptó otros criterios, como se muestra en el Cuadro 2.¹⁸ En general, el tratamiento es, en gran medida, de apoyo y sintomático; los corticoesteroides se prescriben a menudo, pero la evidencia acerca de su eficacia es escasa. En nuestro paciente, la administración de corticoesteroides sistémicos (1 mg/kg/día de prednisona o equivalente) disminuyó los síntomas y mejoró los parámetros de laboratorio, pero varios días des-

Cuadro 1. RegiSCAR. Criterios de diagnóstico del síndrome DRESS

1. Hospitalización
2. Sospecha de reacción secundaria a fármacos
3. Exantema agudo
4. Fiebre >38°C*
5. Hipertrofia ganglionar por lo menos en dos sitios*
6. Daño de algún órgano interno*
7. Biometría hemática anormal*
8. Linfocitos por debajo o superiores a los límites normales
9. Eosinófilos superiores a los límites normales
10. Trombocitopenia

Obligados para diagnóstico: tres o cuatro criterios con asterisco.

Cuadro 2. Diagnóstico del síndrome DRESS, según los criterios del grupo japonés

1. Exantema máculo-papular >3 semanas después del inicio del fármaco sospechoso
2. Síntomas clínicos prolongados dos semanas después de la suspensión del fármaco sospechoso
3. Fiebre >38°C
4. Anormalidades en las pruebas de función hepática (alanino aminotransferasa > 100 U/L)
5. Leucocitosis o leucopenia
6. Leucocitosis (>11 x 10 ⁹ /L)
7. Linfocitos atípicos (>5%) con frotis de sangre periférica
8. Eosinofilia (>1.5 x 10 ⁹ /L)
9. Linfadenopatías
10. Reactivación del virus herpes humano tipo 6

El diagnóstico se confirma con la existencia de siete o más criterios.

pués del inicio del tratamiento. Recomendamos reducir la dosis de los corticoesteroides sistémicos después del control clínico y de laboratorio de la enfermedad, de manera escalonada, en más o menos seis a ocho semanas, con el fin de prevenir la recurrencia de los síntomas de la enfermedad.³ Se ha demostrado deterioro severo del paciente o efectos colaterales con la suspensión accidental o la reducción rápida de la dosis de corticoesteroides. Los inmunomoduladores, como ciclosporina, azatioprina, inmunoglobulina intravenosa (IGIV), plasmáferesis o una combinación de estos tratamientos también pueden ser de utilidad en casos específicos e individualizados.¹⁹ Las dosis altas de IGIV tienen dos efectos inmunológicos: 1) compensan la disminución de la concentración de inmunoglobulinas en la sangre del paciente y los defectos de la protección inmunitaria contra el virus del herpes tipo 6, y 2) efecto antiinflamatorio que puede regular respuestas inmunitarias, como se ha demostrado en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.²⁰ En el caso del paciente reportado, no utilizamos esta alternativa porque el paciente mejoró con la suspensión de los fármacos antituberculosos y la administración de esteroides.

El pronóstico de los pacientes con síndrome DRESS mediado por fármacos antituberculosos

es generalmente peor en los adultos mayores, mientras que la recuperación es generalmente más rápida y exitosa en niños.²¹ La mayoría de los pacientes termina su tratamiento antituberculoso sin sufrir ningún efecto adverso. Sin embargo, debido a que algunos pacientes pueden padecer estos efectos es importante vigilar clínicamente a todos los pacientes con tuberculosis durante su tratamiento. No es necesario que la vigilancia incluya análisis sistemáticos de laboratorio. El personal de salud debe vigilar la aparición de efectos adversos preguntando a los pacientes si tienen síntomas cuando acudan a tomar los medicamentos.⁷ Si el paciente tiene prurito y no existe ninguna otra causa manifiesta (por ejemplo, escabiosis) se recomienda ensayar un tratamiento sintomático con antihistamínicos, proseguir la medicación antituberculosa y vigilar al paciente. Si aparece una erupción cutánea, se suspenderán todos los medicamentos antituberculosos. Cuando haya desaparecido la reacción se podrá reanudar el tratamiento antituberculoso. Se inicia con el medicamento menos sospechoso de causar la reacción (es decir, isoniacida). Se comienza con una dosis de ensayo baja para que, si hay reacción, sea más benigna que con una dosis completa.^{22,23} La dosis se aumenta gradualmente durante tres días. Se repite el procedimiento añadiendo un medicamento cada vez, por ejemplo: del día 1 al 3 se comienza con isoniacida, del día 4 al 6 se agrega rifampicina, del día 7 al 9 se añade pirazinamida, del día 10 al 12 se agrega etambutol y finalmente del día 13 al 15 se agrega estreptomina. Cuando aparece una reacción después de añadir un determinado medicamento, cabe deducir que ese fármaco es la causa de la reacción inicial. No se ha demostrado que este método de ensayo provoque resistencia. Si la reacción cutánea es causada por pirazinamida, etambutol o estreptomina, se elimina ese medicamento del tratamiento y, de ser posible, hay que reemplazarlo por otro. Puede resultar necesario prolongar el régimen

terapéutico. Se considera que la fecha de reanudación del tratamiento es la fecha inicial de un nuevo ciclo de tratamiento, con lo que el periodo total de tratamiento se prolonga, pero disminuye el riesgo de recidiva.⁷ Con este informe de caso demostramos que el diagnóstico oportuno mediante criterios clínicos, valores de laboratorio, estudios de histopatología y las pruebas de diagnóstico es imprescindible.

CONCLUSIÓN

El síndrome DRESS es una reacción cutánea grave con mortalidad de 10%. El tratamiento de la tuberculosis puede causar reacciones adversas. Aunque no existe consenso mundial, se consideran criterios de diagnóstico: exantema, anomalías hematológicas (eosinofilia o linfocitos atípicos) y daño sistémico. El diagnóstico diferencial incluye el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis eritematosa generalizada aguda. Asimismo, infecciones virales por VIH, virus de Epstein-Barr, virus de la influenza, virus de hepatitis B y C y citomegalovirus, entre otros. También se consideran enfermedades del tejido conectivo, linfomas o pseudolinfomas y síndrome hipereosinofílico. El tratamiento debe empezar con la inmediata suspensión del fármaco. Los corticosteroides son fármacos de primera línea. En casos severos se puede administrar prednisona 1-2 mg/kg/día e incluso pulsos de metilprednisolona a dosis de 1 g/día durante tres días. La recuperación puede demorar semanas e incluso puede haber recaídas. Este síndrome tiende a aliviarse con la suspensión del fármaco responsable. Sin embargo, no siempre sigue un curso benigno y su mortalidad es de aproximadamente 10%, las principales causas son la insuficiencia hepática seguida de la renal. La práctica médica lleva implícito el acto de la prescripción de medicamentos y, por consiguiente, el médico debe ser consciente de la existencia de las reacciones adversas para poder enfrentarse de manera

adecuada no sólo a la sospecha clínica, sino al manejo de la enfermedad.

REFERENCIAS

- Bocquet H, Boagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:250-257.
- Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clinical and Experimental Dermatology* 2011;36:6-11.
- Bopaka RG, El Khattabi W, Afif H, Aichane A, Bouayad Z. The "DRESS" syndrome in antituberculosis drugs. *Rev Pneumol Clin* 2014;70:185.
- Eshki M, Allanore L, Musette P, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol* 2009;145:67-72.
- Shebe K, Ngwanya MR, Gantsho N, Lehloenyia RJ. Severe recurrence of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome secondary to rifampicin patch testing in a human immunodeficiency virus-infected man. *Contact Dermatitis* 2014;70:125-127.
- World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis, 2011 update. Geneva: WHO 2011, WHO/HTM/TB/2011.6.
- Programa de control de la tuberculosis. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Manual de normas y procedimientos para el control de la tuberculosis en Ecuador. 2ª ed. 2010.
- Katsube O, Anzai M, Nomura Y, Ikeda N, et al. A case of drug-induced hypersensitivity syndrome caused by levofloxacin used for treating pulmonary tuberculosis. *Kekkaku* 2014;89:51-56.
- Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:709,718-720.
- Shiohara T, Kano Y, Takahashi R. Current concepts on the diagnosis and pathogenesis of drug-induced hypersensitivity syndrome. *JMAJ* 2009;52:347-352.
- Criado PR, Criado RFJ, Avancini J, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol* 2012;87:435-449.
- Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med* 2011;124:588-597.
- Bauer KA, Brimhall AK, Chang TT: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) associated with azithromycin in acute Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Dermatol* 2011;28:741-743.
- Wang XQ, Lang SY, Shi XB, et al. Cross-reactivity of skin rashes with current antiepileptic drugs in Chinese population. *Seizure* 2012;19:562.
- Kish DD, Volokh N, Baldwin WM III, Fairchild RL. Hapten application to the skin induces an inflammatory program directing hapten-primed effector CD8 T cell interaction with hapten-presenting endothelial cells. *J Immunol* 2011;186:2117-2126.
- Ahmed R, Cooper R, Foisy M, Der E, Kunimoto D. Factors associated with reduced antituberculous serum drug concentration in patients with HIV-TB coinfection. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2012;11:273-276.
- Wang F, Li Y, Mo Y, Shen C, et al. Cutaneous adverse drug reactions: an 8-year retrospective study on hospitalized patients in Southern China. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78:488-490.
- Kaswala DH. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome due to anti-TB medication. *J Family Med Prim Care* 2013;2:83-85.
- Bloss E, Chan PC, Cheng NW, et al. Increasing directly observed therapy related to improved tuberculosis treatment outcomes in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:462-467.
- Moonan PK, Quitugua TN, Pogoda JM, et al. Does directly observed therapy (DOT) reduce drug resistant tuberculosis? *BMC Public Health* 2011;11:19.
- Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculosis meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;23:CD002244.
- Pan-Canadian Public Health Network. Guidance for tuberculosis prevention and control programs in Canada: Ottawa: Government of Canada 2013. Disponible en: <http://www.phn-rsp.ca/pubs/index-eng.php>
- Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588.