

Reacciones cutáneas adversas por anticonvulsivantes. Estudio de 12 casos en un hospital privado de especialidades

Drug-induced skin reactions to anticonvulsants. A report of 12 cases in a private hospital of specialties

Juan José Salazar del Valle¹, Gloria I. León Quintero¹

¹ Dermatólogos
Hospital San Javier, Guadalajara, Jalisco

Fecha de aceptación: septiembre, 2015

RESUMEN

ANTECEDENTES: las reacciones cutáneas adversas (RCA) por anticonvulsivantes son un grupo de entidades clínicas poco frecuentes, pero causa importante de morbilidad y mortalidad.

OBJETIVOS: analizar las características de los pacientes que presentaron RCA a anticonvulsivantes (ACV) en un hospital de especialidades.

MÉTODOS: los datos fueron recopilados de forma retrospectiva en el periodo comprendido entre enero de 2004 y diciembre de 2014. Se consideraron los siguientes datos: edad, sexo, comorbilidades, droga desencadenante, periodo de latencia, tipo de reacción observada, complicaciones sistémicas, estancia hospitalaria y tratamiento.

RESULTADOS: se recopilaron los datos de 12 pacientes cuya media de edad fue de 29.5 años. Todos los pacientes tuvieron comorbilidades, el agente causal más frecuente fue el difenilhidantoinato de sodio (DFH). El síndrome de Stevens Johnson (SSJ) fue la reacción más frecuente con seis casos, seguida por el exantema morbiliforme (EM) con cuatro casos y el síndrome de superposición (SSJ/NET) con dos casos.

CONCLUSIONES: el DFH fue el agente causal más frecuente; la RCA más comúnmente observada fue el síndrome de Stevens Johnson; el manejo de las RCA en etapas iniciales permitió el bajo índice de complicaciones.

PALABRAS CLAVE: reacciones cutáneas adversas, gammaglobulina intravenosa, corticosteroides, anticonvulsivantes.

ABSTRACT

BACKGROUND: drug-induced skin reactions are an infrequent but important cause of morbidity and mortality.

OBJECTIVES: The goal of this study is to analyze the characteristics of patients who developed drug-induced skin reactions in response to anticonvulsant drugs in a specialty hospital.

METHODS: the data was collected retrospectively in the time between January 2004 and December 2014. The following data was collected: age, sex, comorbidities, triggering drug, latency period, type of reaction, systemic complications, hospital stay, and treatment.

RESULTS: the data was collected from 12 patients. The mean age was 29.5 years. All patients had comorbidities, the most common causative agent was sodium diphenylhydantoinate. The most common type of reaction was Stevens Johnson Syndrome with six cases, followed by morbilliform exanthem with four cases and overlap syndrome with two cases.

CONCLUSIONS: sodium diphenylhydantoinate was the most common triggering drug, the most commonly observed reaction was SSJ, and the treatment of drug-induced skin reactions in early stages has a low complication index.

KEYWORDS: drug-induced skin reactions, intravenous immunoglobulin, corticosteroids, anticonvulsants.

Las reacciones cutáneas adversas (RCA) a anticonvulsivantes son poco frecuentes, pero suelen ser una importante causa de morbilidad y mortalidad ya que las reacciones de hipersensibilidad ocurren en uno de 1000

pacientes expuestos a drogas anticonvulsivantes.^{1,2} Las RCA afectan a entre 2 y 5% de los pacientes hospitalizados, y se ha encontrado una incidencia mayor entre los enfermos con VIH/SIDA que en la población general.^{3,4}

CORRESPONDENCIA

Juan José Salazar del Valle ■ dermajjv@hotmail.com

Québec No. 631 Consultorio 309, Prados de Providencia, 44670 Guadalajara, Jalisco. Teléfono: (01 33) 3642 6623

El síndrome de Stevens Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, la pustulosis exantemática generalizada y el síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas son reacciones cutáneas que pueden poner en peligro la vida del paciente.⁵ La tasa de mortalidad de NET puede ser tan alta como 40%, del SSJ en 10%, y su incidencia es de 0.4-2 y de 1.2-6 por millón de personas por año, respectivamente;⁵⁻⁸ éstas son variantes de la misma enfermedad y se diferencian por el porcentaje de superficie corporal afectada. En la clasificación aceptada por la mayoría de los autores, en el SSJ se afecta menos de 10% de la superficie corporal y la NET afecta más de 30%, mientras que el espectro entre ambas se conoce como síndrome de superposición SSJ-NET.^{3,6,7,9}

Entre las complicaciones que pueden llevar a la muerte a estos pacientes se encuentran: falla orgánica múltiple, insuficiencia renal o cardíaca, hemorragia de tubo digestivo alto y alteraciones hidroelectrolíticas.⁷

La extensa muerte celular tiene como consecuencia el desprendimiento de la membrana mucocutánea mediada por la apoptosis masiva de queratinocitos, que resulta de la interacción entre el receptor Fas expresado en los queratinocitos y ligando Fas, una proteína transmembrana de la familia del factor de necrosis tumoral, que se expresa en los linfocitos T citotóxicos (CD8+) que induce la muerte celular.^{5,6,10,11} Cuando las células T citotóxicas se activan, ligando Fas se expresa en su superficie y se une al receptor Fas de las células blanco (queratinocitos), lo cual activa caspasas intracelulares produciendo la destrucción celular.^{5,9,10} Otros factores patogénicos incluyen FNT- α , perforina/granzima B, óxido nítrico y con mayor relevancia la granulosa liberados por linfocitos CD8+, NK y células NK/T, de gran importancia bactericida y tumoricida.^{9,11}

Muchas drogas han sido implicadas en RCA, las más conocidas son el alopurinol, ACS, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y sulfonamidas. En la actualidad existen más de 100 medicamentos que pueden inducir estas patologías.^{3,12,13} Entre los pacientes en riesgo se encuentran los VIH positivos y aquellos que reciben radioterapia por cáncer.¹¹ Aunque el periodo de latencia puede variar, la reacción ocurre entre una y tres semanas después de iniciado el tratamiento.⁵

En la actualidad existe fuerte evidencia que sugiere que es necesaria una predisposición genética para presentar RCA. En estudios recientes se ha encontrado que ciertos alelos confieren un alto riesgo de SSJ en algunas etnias de Asia; sin embargo, las drogas implicadas pueden diferir entre distintos grupos étnicos. Los ACS son una causa común de RCA en países asiáticos, mientras que el alopurinol es más frecuente entre los europeos.

Se han propuesto múltiples terapias para el tratamiento de RCA sin que hasta ahora se haya llegado a conclusiones definitivas, ya que el uso de esteroides e inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) siguen en controversia, pues mientras que en la literatura algunos autores presentan resultados promisorios, otros informan que han encontrado resultados completamente opuestos.¹

Una de las características de las RCA es la gran variedad de manifestaciones clínicas que pueden presentar los medicamentos. El presente trabajo se centra en la revisión de las RCA a drogas anticonvulsivantes en un hospital privado de especialidades.

Material y métodos

Para obtener los datos se realizó un estudio retrospectivo de los expedientes de pacientes, en los que participamos como interconsultantes en el periodo comprendido de enero de 2004 a diciembre de 2014. Para este estudio únicamente se incluyeron las RCA desencadenadas por drogas anticonvulsivantes. Para análisis se recabaron los siguientes factores: edad, sexo, comorbilidades, tipo de reacción medicamentosa, droga desencadenante, periodo de latencia, complicaciones, estancia hospitalaria, porcentaje de superficie corporal afectada, SCORTEN, tratamiento para la RCA, muerte y secuelas.^{3,4}

El periodo de latencia se definió como el número de días entre el inicio de la terapia anticonvulsivante y la aparición del exantema. La droga causal se estableció con base en los siguientes factores: periodo de latencia, mejoría al suspender el medicamento y la exclusión de otras causas.⁴

Resultados

En el periodo de estudio se diagnosticó a 12 pacientes con RCA. El rango de edad varió de 12 a 61 años, con una media de 29.5 años. Todos estos pacientes presentaron comorbilidades, cinco de ellos con epilepsia, uno con diabetes mellitus no insulino dependiente, uno con hipertensión arterial, uno con neuralgia postherpética, uno con meningitis viral, uno con metástasis cerebrales, dos con tumor cerebral y dos pacientes politraumatizados, uno de ellos con hemorragia subaracnoidea y el otro paciente con hematoma subdural (tabla 1). La droga que más frecuentemente se asoció a RCA fue el DFH con siete casos (58.3%), carbamazepina tres casos (25%) y lamotrigina dos casos (16.7 por ciento).

El periodo de latencia presentó un rango de cinco a 58 días, con una media de 19.08 días. Comparando las diferentes patologías, la más frecuente fue el SSJ con seis casos con periodo de latencia que varió de cinco a 21 días, con una media de 13.28 días; el exantema morbiliforme se presentó en cuatro casos con periodo de latencia de

Tabla 1. Características de los pacientes objeto del estudio

MEDICAMENTO DESENCADENANTE	EDAD/ SEXO	LATENCIA	REACCIÓN MEDICAMENTOSA	TRATAMIENTO	SCORTEN	COMORBILIDADES	ESTANCIA HOSPITALARIA
DFH	59 a/M	13 días	Exantema morbiliforme	Antihistamínicos Esteroides tópicos	0	Posquirúrgico meningioma Diabetes mellitus tipo 2	9 días
DFH	18 a/F	19 días	SSJ	Metilprednisolona	2	Posquirúrgico astrocitoma pilocítico+ radioterapia	8 días
DFH	12 a/M	13 días	Exantema morbiliforme	Dexametasona IV, esteroides tópicos	0	Meningitis viral	15 días
Lamotrigina	12 a/M	30 días	SSJ/NET superposición	Prednisona IGIV	3	Epilepsia	12 días
Carbamazepina	21 a/F	21 días	SSJ	Metilprednisolona	2	Epilepsia	8 días
Carbamazepina	19 a/F	12 días	Exantema morbiliforme	Metilprednisolona Esteroides tópicos	0	Epilepsia	4 días
DFH	40 a/M	11 días	Exantema morbiliforme	Dexametasona IV Esteroides tópicos	2	Hemorragia subaracnoidea politraumatizado	60 días
DFH	13 a/M	7 días	SSJ	Metilprednisolona	2	Epilepsia	7 días
Lamotrigina	44 a/F	58 días	SSJ/NET superposición	Metilprednisolona IGIV	3	Epilepsia	12 días
Carbamazepina	38 a/F	15 días	SSJ	Metilprednisolona	2	Neuralgia postherpética	8 días
DFH	17 a/M	12 días	SSJ	Metilprednisolona	0	Hematoma subdural politraumatizado	10 días
DFH	61 a/F	18 días	SSJ	Metilprednisolona	3	Metástasis cerebrales de adenocarcinoma de mama Hipertensión arterial	6 días

10 a 18 días, con una media de 13.25 días; y el SSP fue de dos casos con un periodo de latencia de 30 y 58 días, respectivamente. Las complicaciones intrahospitalarias fueron: úlcera gástrica en un caso, infección de vías urinarias en un caso, y elevación de transaminasas en cuatro casos. La estancia hospitalaria varió de cinco a 60 días.

Durante su ingreso todos los pacientes fueron evaluados con la escala de SCORTEN e iniciaron tratamiento en las primeras 24 horas de inicio de su padecimiento; el manejo de las RCA de éstos se decidió de la siguiente forma: a todos los pacientes con EM se les indicó clobetasol tópico y emolientes, a un caso se le agregó hidroxicina, a otro se le suspendió la metilprednisolona administrada previamente y en dos casos se continuó la dexametasona prescrita para su patología neurológica. Los pacientes con SSJ iniciaron con metilprednisolona en dosis de 1 mg/kg/día durante tres días y después continuaron con prednisona 0.5 mg/kg con esquema de reducción. A los dos casos con SSP se les agregó IGIV 400 mg/kg/día durante cuatro días al tratamiento con esteroides ya instituido. Los dos casos graves se ingresaron a la unidad de cuidados intermedios,

se mantuvo flujo urinario de 0.5 a 1 ml/kg/hora y se tomaron cultivos de cavidades y hemocultivos cada 48 horas. Todos los pacientes fueron dados de alta en buenas condiciones sin morbilidad significativa.

Discusión

Como era de esperarse en un hospital que tiene una alta tasa de patología neurológica, el medicamento que presentó más reacciones adversas fue DFH, sin embargo, las reacciones más severas fueron desencadenadas por lamotrigina. La falta de especificidad entre los medicamentos y las reacciones alérgicas obligan al clínico a considerar el diagnóstico, descartar el medicamento desencadenante, prevenir eventuales complicaciones e iniciar el tratamiento en las primeras etapas de la reacción, ya que se han reportado más de 100 medicamentos como desencadenantes y no existen exámenes para sensibilidad y especificidad de las reacciones de hipersensibilidad.^{2,7,10} A diferencia de lo que informan algunas publicaciones, la reacción más frecuente fue SSJ, seguido por el exantema maculopapular.¹⁴

La asociación de DFH y SSJ/NET aumenta el riesgo cuando el paciente recibe radioterapia, algunos autores deducen que la radioterapia induce un déficit de la enzima epóxido hidroxilasa, encargada de transformar los metabolitos oxidativos producidos durante el metabolismo de la DFH en el citocromo P450, y que estos metabolitos tóxicos actuarían estimulando los linfocitos T, que serían los responsables de las lesiones dermatológicas.¹⁵ Algunos autores han encontrado reacciones dermatológicas en 23% de los pacientes bajo tratamiento con DFH que reciben radioterapia,^{8,11} en estos casos debería indicarse ácido valproico como opción terapéutica ya que con este medicamento es muy rara esta asociación.

En pacientes asiáticos las variantes en los alelos HLA-B*15:02 y HLA-A*31:01 se encuentran presentes en aquellos que presentaron NET y SSJ inducidos por carbamazepina,^{9,10,14,16,17} en otras series el HLA-B*15:02 se encuentra asociado a DFH y lamotrigina.^{2,18,19} En nuestro medio no encontramos estudios al respecto, pero debería solicitarse la tipificación de HLA en pacientes de origen asiático antes de iniciar tratamiento con ACS.

La tasa de mortalidad se analiza con base en SCORTEN, una tabla de puntuación que tiene valor pronóstico calculado durante la admisión de cada paciente, donde se le da un punto por cada una de las siete variables: paciente mayor de 40 años, malignidad, frecuencia cardíaca mayor de 120 latidos/minuto, daño epidérmico mayor a 10% de superficie corporal, nivel de urea sérica mayor de 28 mg/dl (10 mmol/l), glucemia mayor de 252 mg/dl (14 mmol/l), valor de bicarbonato menor de 20 mEq/l. La probabilidad de fallecer es de 0.03 si el puntaje es de cero a un punto, 0.12 para dos puntos, 0.35 para tres puntos, 0.58 por cuatro puntos y de 0.90 por cinco a siete puntos.^{6,7,10} La extensión de daño de la epidermis se mide utilizando las tablas clásicas de quemaduras. Nuestra baja tasa de complicaciones se debió al tratamiento oportuno de las RCA, el bajo número de SCORTEN y a que no se presentó ningún caso con NET. Aunque hubo dos pacientes con estancia hospitalaria prolongada, ésta se debió a sus patologías que indicaron la DFH (politraumatizado y meningitis viral) y no a la RCA.

El manejo de las RCA involucra un procedimiento multidisciplinario, ya que incluye tratamiento de soporte, cuidados tegumentarios, nutrición y prevención de complicaciones.¹⁰ Existe mucha controversia acerca del uso de corticosteroides, los cuales se han utilizado porque inhiben la liberación de interleucinas derivadas de los linfocitos, pero al disminuir la inmunidad favorecen la infección.¹⁰ La igIV es un producto biológico terapéutico fraccionado y purificado que contiene predominantemen-

te IgG (90-98%) y trazas de IgA, IgM, CD4, CD8, moléculas HLA y citoquinas. Por tanto, la igIV contiene una gran variedad de anticuerpos inmunes para unirse con antígenos extraños, especialmente anticuerpos anti-Fas que pueden abolir la apoptosis cuando están preincubados con queratinocitos. La mayor parte de los estudios señalan que hay una disminución de la progresión de la enfermedad y una reducción en el tiempo de curación de la piel.⁷ En un informe reciente con cohorte de pacientes no se encontró beneficio con ninguno de los tratamientos,⁶ sin embargo existen otros reportes en los que se encuentran buenos resultados con la combinación de metilprednisolona 1 a 1.5 mg/kg/día e inmunoglobulinas en dosis de 0.4 g/kg/día durante cinco días.^{7,19,20,21} La metilprednisolona puede iniciarse siempre que no se presenten contraindicaciones, como sangrado de tubo digestivo, infección o hipotensión severa, la igIV no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal o depuración menor de 20 ml/kg/hr y se deben tomar precauciones porque existe riesgo de inducir insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, deficiencia de IgA, hemólisis eritrocitaria, meningitis, anafilaxia y riesgo de trombosis.^{6,11,22} Como otra opción, existen informes anecdóticos con el etanercept 50 mg de forma subcutánea con dos dosis de una semana para NET, como agente anti-FNT α disminuye granulocitos, células T, células B CD22+, macrófagos CD68+, IL-1, IL-8 y una disminución de la quimioatrayente de células T cutánea.^{12,23} La ciclosporina A se recomienda porque modula la actividad de los linfocitos T e inhibe el ligando de Fas en dosis de 5 mg/kg/día en dos dosis durante siete a diez días.^{10,20,24}

La incidencia de RCA por lamotrigina en edad pediátrica es de 0.5%, pero esta incidencia aumenta si se combina con ácido valproico. El uso de drogas antiepilépticas combinadas incrementan su toxicidad porque el ácido valproico disminuye en 60% la depuración de lamotrigina, lo que resulta en una acumulación de metabolitos tóxicos de la droga.²⁵ Una opción es combinar clobazam con lamotrigina, ya que no afecta su depuración.²⁶

Conclusiones

Las RCA son una importante causa de morbilidad y mortalidad. El medicamento que encontramos con mayor frecuencia fue DFH, pero lamotrigina presentó reacciones más graves, lo que corresponde con otros autores.²⁷ Considerando que en el mundo hay más de dos millones de casos nuevos de epilepsia y que la carbamazepina es la droga anticonvulsionante más prescrita, las RCA severas seguirán siendo motivo de hospitalización.² A pesar de las controversias en el manejo de los pacientes, nosotros consideramos que la combinación de esteroides e igIV son

una buena opción si se administran en las etapas iniciales de la enfermedad.

El tratamiento seguirá siendo controvertido debido a la baja incidencia de la enfermedad, que no ha permitido realizar ensayos clínicos con asignaciones al azar. Esto se podría subsanar si los grandes centros de concentración se rigieran por protocolos preestablecidos para poder llegar a conclusiones con validez estadística. Por otra parte, reconocemos que la limitante del costo de los medicamentos es un factor, pero se compensa ampliamente si estos nuevos medicamentos mejoran la tasa de supervivencia y disminuyen los días de hospitalización.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración de Eduardo Narciso Salazar-León Quintero en la elaboración de este documento.

REFERENCIAS

- Hihara, K, Kano, Y, Sato, Y, Horie, C, Okazaki, A, Ishida, T, Aoyama, Y, y Shiohara, T, "Methylprednisolone pulse therapy for Stevens Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Clinical evaluation and analysis of biomarkers", *J Am Acad Dermatol*, 2013, 69: 496-497.
- Bloch, KM, Sills, GJ, Pirmohamed, M, y Alfirevic, A, "Pharmacogenetics of antiepileptic drug-induced hypersensitivity", *Pharmacogenomics*, 2014, 15: 857-868.
- Su, P. y Aw, C.W.D., "Severe cutaneous adverse reactions in a local hospital setting: a 5 years retrospective study", *Int J Dermatol*, 2014, 53: 1339-1345.
- Saka, B, Barro-Traoré, F, Atadokpédé, F.A, Kobangue, L, Niamba, P.A, Adégbidi, H, Yedemon, H.G, Traoré, A y Pitché, V.P, "Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in sub-Saharan Africa: a multicentric study four countries", *Int J Dermatol*, 2013, 52: 575-579.
- Firoz, B.F, Henning, J.S, Zarzabal, L.A y Pollock, B.H, "Toxic epidermal necrolysis: five years of treatment experience from a burn unit", *J Am Acad Dermatol*, 2012, 67: 630-635.
- Lee, H.Y, Lim, Y.L, Thirumoorthy, T, Pang, S.M, "The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre", *Br J Dermatol*, 2013, 169: 1304-1309.
- Yang, Y, Xu, J, Feng, L y Zhu, X, "Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a retrospective comparative study in China", *Int J Dermatol*, 2009, 48: 1122-1128.
- Gómez-Criado, M.S, Ayani, I, León-Colombo, T, Ramos, M.L y Reneses, M.J, "Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y fenitoína. Factores asociados a un aumento de riesgo", *Rev Neurol*, 2004, 38: 1056-1060.
- Schwartz, RA, McDonough, P.H. y Lee, B.W., "Toxic epidermal necrolysis. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology and immunopathogenesis", *J Am Acad Dermatol*, 2013, 69: 173-186.
- Reynoso-von Drateln, C, Villagrán, P.M, Rodríguez-Martínez, N, Acosta-Ramírez, C, Alcántar-Luna, E. y Torres-Garibay, C, "Abordaje terapéutico del síndrome de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Brocq-Lyell)", *Derm Rev Mex*, 2009, 53: 288-294.
- Urošević-Maiwald, M, Harr, T, French, L.E, y Dummer, R, "Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis overlap in a patient receiving rituximab and radiotherapy for head and neck cancer", *Int J Dermatol*, 2012, 51: 864-867.
- Paradisi, A, Abeni, D, Bergamo, F, Ricci, F, Didona, D. y Didona, B, "Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis", *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71: 278-283.
- Das, K.K, Khondokar, S, Rahman, A. y Chakraborty, A, "Unidentified drugs in traditional medications causing toxic epidermal necrolysis: a developing country experience", *Int J Dermatol*, 2014, 53: 510-515.
- Ding, W.Y., Lee, C.K. y Choon, S.E., "Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia", *Int J Dermatol*, 2010, 49: 834-841.
- Vern-Gross, T.Z. y Kowal-Vern, A, "Erythema multiform, Stevens Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis syndrome in patients undergoing radiation therapy. A literature review", *Am J Clin Oncology*, 2014, 37: 506-513.
- Genin, E, Chen, D.P., Hung, S.I, Sekula, P, Schumacher, M, Chang, P.Y, Tsai, S.H, Wu, T.L, Bellón, T, Tamouza, R, Fortier, C, Toubert, A, Charron, D, Hovnanian, A, Wolkenstein, P, Chung, W.H, Mockenahupt, M. y Roujeau, J.C., "HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous reactions: an international study and meta-analysis", *The Pharmacogenomics J*, 2014, 14: 281-288.
- Van-Nguyen, D, Chu, H.C, Phan, M.H, Timothy, C, Bumgart, K. y Van Nunen, S., "HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in Vietnamese", *Asia Pac Allergy*, 2015, 5: 68-77.
- Claudle, K.E, Rettie, A.E, Whirl-Carrillo, M, Smith, L.H, Mintzer, S, Lee, M.T.M, Klein, T.E. y Callaghan, J.T., "Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C9 and HLA-B genotypes and phenytoin dosing", *Nature*, 2014, 69: 542-548.
- Zeng, T, Long, S, Min, F, Liao, P. y Shi, W., "Association of HLA-B*1502 allele with lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese subjects: a meta-analysis", *Int J Dermatol*, 2015, 54: 488-493.
- Schwartz, RA, McDonough, P.H. y Lee, B.W., "Toxic epidermal necrolysis. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention and treatment", *J Am Acad Dermatol*, 2013, 69: 187-202.
- Aihara, M, Kano, Y, Fujita, H, Kambara, T, Matsukura, S, Katayama, I, Azukizawa, H, Miyachi, Y, Endo, Y, Asada, H, Miyagawa, F, Morita, E, Kaneko, S, Abe, R, Ochiai, T, Sueki, H, Watanabe, H, Nagao, K, Aoyama, Y, Sayama, K, Hashimoto, K. y Shiohara, T., "SJS/TEN study group. Efficacy of additional i.v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis", *J Dermatol*, 2015, 42: 1-10.
- Ririe, M.R, Blaylock, R.C, Morris, S.E. y Jung Jae, Y., "Intravenous immune globulin therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis complicated by hemolysis leading to pigment nephropathy: a hemodialysis", *J Am Acad Dermatol*, 2013, 69: 221-226.
- Sadigha A. Etanercept in the treatment of a patient with acute generalized exanthematous pustulosis/toxic epidermal necrolysis: definition of a new model based on translational research. *Int J Dermatol* 2009; 48:913-14.
- Kirchof, M.G, Miliszewski, M.A, Sikora, S, Papp, A. y Dutz, J.P., "Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine", *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71: 941-947.
- Bocquet, H, Farmer, M, Bressieux, J.M, Barzegar, C, Jullien, M, Soto, B. y Roujeau, J.C., "Revuz. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome with lamotrigine", *Ann Dermatol Venerol*, 1999, 126: 46-49.
- Ertam, I, Sezgin, A.O. y Unal, I., "A case with Stevens Johnson Syndrome triggered by combination of clobazam, lamotrigine and valproic acid treatment", *Int J Dermatol*, 2009, 48: 98-99.
- Wang, X.Q, Li, B, Wang, H.F, Zhang, X, Yu, S.Y., Huang, X.S, Zhang, J.T, Tian, C.L. y Lang, S.Y., "Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reaction: update data from 1999-2014", *J Clin Neurosci*, 2015, 22: 1005-1011.