

Reporte de caso

Necrólisis epidérmica tóxica inducida por fármacos. Reporte de caso.

Drug induced toxic epidermal necrolysis. Case report.

Paula-Andrea Solano-Dazzarola^{1,a}

1. Estudiante de Medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Paula Andrea Solano Dazzarola

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-9557-6621>

Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali (Colombia).

E-mail: psolanodazzarola18@gmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

La autora del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 19 de mayo de 2022.

ACEPTADO: 10 de enero de 2023.

RESUMEN

El Síndrome de Steven Jhonson (SSJ) y la Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET) son considerados dos trastornos mucocutáneos asociados a reacciones adversas medicamentosas poco comunes dentro de la práctica clínica cuya gravedad depende de la extensión de las lesiones tanto en piel como en mucosas y del tiempo de evolución desde el inicio de la sintomatología y pródrómo hasta el diagnóstico. En las últimas décadas el entendimiento de la patogénesis de la enfermedad ha incrementado y se encuentra descrito la asociación entre la toxicidad mediada por linfocitos T citotóxicos y relación con genes de antígenos leucocitarios humanos (HLA); sin embargo, muchos de los factores asociados al desarrollo de la enfermedad siguen siendo objeto de investigación; como la NET inducida por infecciones virales. El objetivo de esta investigación es documentar un caso de NET en un paciente masculino adulto con compromiso sistémico posterior al inicio de tratamiento con amoxicilina.

Palabras clave: Hipersensibilidad a drogas, alergia, inmunología, inducida por medicamentos.

ABSTRACT

Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) are considered two mucocutaneous disorders associated with rare drug reactions within clinical practice, whose severity depends on the extent of the lesions in both skin and mucous membranes, and the time elapsed from symptom onset and prodrome to diagnosis. In recent decades, understanding of the disease pathogenesis has increased and the association between toxicity mediated by cytotoxic T lymphocytes and genes of human leukocyte antigens (HLA) has been described; however, many of the factors associated with the development of the disease remain under investigation, such as TEN induced by viral infections. The aim of this research is to document a case of TEN in an adult male patient with systemic involvement after starting treatment with amoxicillin.

Key words: Drug hypersensitivity, allergy immunology, drug-induced.

Solano-Dazzarola PA. Necrólisis epidérmica tóxica inducida por fármacos. Reporte de caso. *Salutem Scientia Spiritus* 2023; 9(1):72-77.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Steven-Jhonson (SSJ) es conocido como un trastorno poco común de la piel y mucosas cuya afectación dependerá de varios factores; entre ellos, la gravedad de la extensión y el estadio de la enfermedad en la que esta sea tratada. Dentro de la literatura se ha descrito como consecuencia de una reacción adversa a distintos fármacos de uso común en la práctica médica como Carbamazepina, Lamotrigina, Difenilhidantoinato, Alopurinol, Sulfamidas, Aminopenicilinas, Quinolonas, Cefalosporinas y algunos antiinflamatorios no esteroideos; lista que con el tiempo ha aumentado. Es considerado una urgencia médica que, en general, requiere hospitalización especialmente en aquellos pacientes que presentan enfermedades crónicas de base como VIH/SIDA y Lupus Eritematoso Sistémico y otros pacientes inmunosuprimidos.¹

Su distribución es mundial, afectando a hombres y mujeres de todas las razas y edades. La incidencia anual a nivel mundial del SSJ estimada es de 1,2 a 6 por cada millón de personas con una mortalidad aproximada del 40%, mientras que la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) equivale a tan solo 0,4 a 2 casos por millón de habitantes y su mortalidad equivale alrededor de un 70%.²

El SSJ también es conocido como NET en sus estadios más críticos, fue descrito en 1922 por Albert Mason Stevens y Frank Chambliss Johnson como una enfermedad febril acompañada de estomatitis, conjuntivitis purulenta y lesiones en piel y su clasificación dependerá de características clínicas que permiten enmarcar a un paciente en SSJ o NET. Independientemente de su clasificación, este cuadro clínico presenta un pródromo de uno a 15 días de duración que suele iniciar con síntomas similares a los de un resfriado a cuadro viral; el síntoma cardinal son las múltiples erupciones cutáneas maculopapulares con extensión centrípeta que comprometen distintas áreas corporales sin compromiso mayor al 30% del área corporal, que tiende a diseminarse y formar vesículas generalmente en mucosa oral, conjuntival y región genital.³

El SSJ generalmente evoluciona a NET cuyo cuadro está caracterizado por lesiones predominantemente dolorosas con pérdida de la superficie epitelial y comprometiendo la homeostasis corporal sistémica produciendo así alteraciones electrolíticas, renales, oculares, catabolismo y en algunos casos extremos, sepsis.⁴

La NET se manifiesta como una reacción sistémica inflamatoria aguda que a diferencia del SSJ, compromete más del 30% de la superficie corporal por ende presenta una mortalidad y morbilidad superior. En la literatura se ha relacionado alrededor de un 60% con fármacos, no obstante agentes etiológicos como el Virus del Herpes Simple, infecciones por Micoplasma, vacuna de la parotiditis, e incluso factores genéticos son considerados desencadenantes menos comunes pero reportados.⁵

El mecanismo fisiopatológico de la enfermedad consiste en que los metabolitos activos de los medicamentos que se comportan como haptenos unidos a las proteínas de la membrana basal celular humana y en los puentes de fijación de las células epidérmicas; esto mediado por los linfocitos T citotóxicos y algunos macrófagos que contribuyen a la liberación de citoquinas pro inflamatorias que consecuentemente conlleva a la necrosis celular directa que inducen la liberación y expresión de proteínas promotoras de apoptosis de los queratinocitos.⁶

Resulta de suma importancia comprender la presentación de casos de NET dado que es una patología que atenta contra la vida del paciente especialmente cuando no es tratada de manera oportuna, principalmente en el paciente con múltiples patologías de base cuyo pronóstico se entorpece. Si bien NET o SSJ son patologías poco comunes dentro de la práctica clínica, éstas presentan un reto a la hora de dilucidar el agente causal de la alteración dado que en muchos casos los pacientes consultan con polifarmacia y en ocasiones desconocen las fechas de inicio la terapia farmacológica. Por tanto, el objetivo de este artículo es dilucidar la presentación clínica del SSJ con progresión a NET en un paciente con polifarmacia asociado al manejo erróneo de un cuadro presuntivo de faringoamigdalitis bacteriana.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 68 años procedente de la ciudad de Cali, Colombia. El paciente acude al servicio de urgencias tras presentar un cuadro de aproximadamente 15 días de evolución que inicia con fiebre no cuantificada, malestar generalizado y odinofagia el cual consultó días previos por consulta ambulatoria y se dio manejo con Amoxicilina 500mg cada ocho horas por vía oral (V. O.). El paciente presentó tres días después lesiones dérmicas generalizadas de tipo pápulas eritematosas descamativas en miembros superiores, inferiores, abdomen y espalda que posteriormente comprometieron el rostro, además de leves hemorragias en escleras bilateralmente por lo cual consulta nuevamente por urgencias y se le envía Acetaminofén 500 mg y Gentamicina en gotas 3 mg/ml.

Cinco días después el paciente refiere presentar fiebre cuantificada de 38,3°C, dolor de garganta persistente con incapacidad para el habla, aumento en número y gravedad de las lesiones cutáneas las cuales al momento comprometían cara y genitales además de extremidades y secreción aparentemente purulenta por la cavidad oral. Consulta nuevamente por urgencias donde le envían Hidróxido de Aluminio, Amoxicilina 500mg, Gentamicina 3 mg/ml, Acetaminofén 500mg; todas V.O., Hidrocortisona unguento 1% cada ocho horas, Nistatina 30 mg cada ocho horas y Lidocaína en unguento, todos de uso tópico. Dada la extensión de las lesiones a nivel mucocutáneo y la mala progresión clínica con afectación electrolítica, el personal médico toma la decisión de

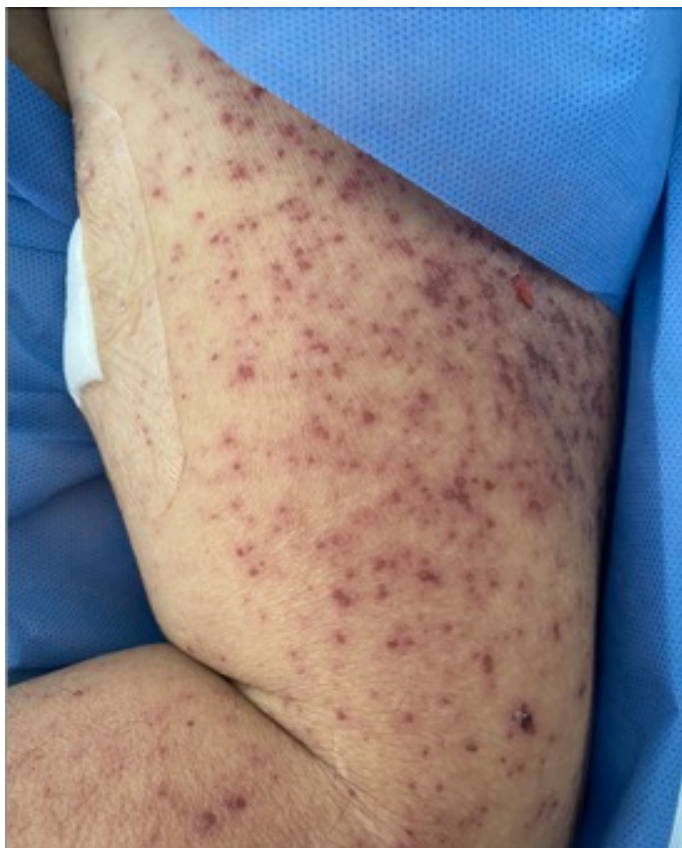


Figura 1. Lesiones dérmicas en miembros superiores.



Figura 2. Lesiones dérmicas en cara y cuello.

hospitalizar al paciente. Durante este tiempo, el paciente presenta un empeoramiento de las lesiones cutáneas con evidente necrosis dérmica en miembros superiores, inferiores, genitales y región ocular, adicionalmente se evidencia secreción purulenta abundante por la cavidad oral y ojos; esta última generando visión borrosa y hemorragias tanto en ojos como en boca considerándose la valoración inmediata por parte de oftalmología.

Ante la anamnesis el paciente y la acompañante niega viajes recientes o mascotas en su domicilio. Con respecto a antecedentes personales, presenta antecedentes de hipertensión arterial grado 1 (clasificaciónAHA) desde los 48 años, trombosis venosa profunda desde el 2015, arritmia ventricular con implantación de marca-paso, infarto agudo de miocardio en el 2019 con insuficiencia cardíaca de etiología isquémica, demencia vascular, dislipidemia, enfermedad renal crónica estadio 3A, diabetes mellitus tipo 2 de tiempo no especificado y fibrilación auricular clasificación CHA2DS2 VASc 4 (riesgo alto) ; con manejo farmacológico de sus patologías de base. Niega antecedentes quirúrgicos, hospitalizaciones previas, toxicológicos y alergias.

Al examen físico presenta secreción purulenta en cavidad oral y labios, ulceraciones no dolorosas en labio superior e inferior con compromiso de ambas comisuras labiales, lesiones puntiformes, eritematosas con bordes oscuros en miembros superiores, inferiores, espalda, abdomen y rostro, pérdida de apetito, visión borrosa con empeoramiento gradual e imposibilidad para la apertura ocular, disnea, hiperqueratosis palpebral bilateral, fotosensibilidad, leve hemorragia en ambas escaleras y testículos inflamados con lesiones dérmicas hiperpigmentadas consistentes con la encontradas en el resto del cuerpo (Figuras 1 y 2).

Al momento del ingreso a hospitalización se le toman paraclínicos dentro de la institución de salud que muestran Lactato 29,6, LDH 244, PCR 27,8, Cloro 97,7, Potasio 4,29, Sodio 135, Bilirrubina total 2,94, Bilirrubina directa 2.6, Bilirrubina indirecta 0.34, BUN 36,7, Creatinina 1,72, Leucocitos 4950, Neutrófilos 2650, Linfocitos 1070, Hemoglobina 13.4, Hematocrito 39.5, Plaquetas 259.000, AST 76, ALT 78, resultados consistentes con posible afectación hepática por aumento de las transaminasas, bilirrubina total y directa,LDH aumentada, PCR indicativa de proceso infla-

matorio. Adicionalmente valor de BUN y creatinina consistente con enfermedad renal de base del paciente.

Durante la estancia hospitalaria se decide suspender el tratamiento con Amoxicilina dada la anamnesis y cultivos negativos; adicionalmente se decide mantener en observación con solicitud de paraclínicos de control diario y monitorizar la progresión del paciente. 24 horas posterior al ingreso se obtienen nuevamente resultados de laboratorio donde se evidencia Cloro 97,8, Potasio 3,8, Sodio 137, BUN 32,5, Creatinina 1,63, Leucocitos 5670, Neutrófilos 3110, Linfocitos 1370, Hemoglobina 13.5, Hematocrito 39,6, Plaquetas 287.000. Valores consistentes con mejora de la función renal respectivamente del BUN y creatinina sérica con estabilización de los valores de electrolitos séricos. Durante la hospitalización, en un lapso de 10 días el paciente presenta una mejoría clínica y paraclínica donde se evidencia disminución de la progresión de las lesiones mucocutáneas, las cuales inicialmente comprometían más del 30% del área corporal; adicionalmente disminuyen las hemorragias esclerales bilaterales con recuperación total de la visión por cese de secreción purulenta en conjuntivas y cavidad oral. Adicionalmente, se decide mantener el mismo esquema de tratamiento para las patologías de base y diagnósticos previos (Tabla 1).

Diagnóstico diferencial

Nueve días previos al inicio de los síntomas sugestivos de SJS y NET, el paciente cursaba con cuadro de fiebre no cuantificada, malestar generalizado, odinofagia, lesiones puntiformes en paladar blando, sugestivo de faringoamigdalitis de origen bacteriano, acude al servicio médico donde se le receta tratamiento con Amoxicilina 500 mg por vía oral por 7-10 días. Dentro de la estancia hospitalaria se solicitan IgM e IgG para Herpes simple tipo 1 y Varicela Zoster como posibles diagnósticos diferenciales. Adicionalmente se considera la opción de que el paciente cursaba con Púrpura fulminans estreptocócica o infección estreptocócica generalizada.

Tratamiento

Dentro de la institución hospitalaria se suspende manejo con Amoxicilina indicado previamente para el tratamiento del diagnóstico inicial de faringoamigdalitis previo a la institucionalización. Se realizó valoración por oftalmología para evaluación de la visión ya que el paciente presentaba disminución de la agudeza visual presente durante la enfermedad asociado a secreción purulenta, afectación palpebral y dificultad para la apertura de ambos párpados. Oftalmología inicia manejo con lubricante oftálmico y Moxifloxavina con seguimiento a los tres días posteriores al inicio del manejo farmacológico para la evolución clínica. Se solicitó también valoración por dermatología donde se comenta la posibilidad de iniciar pulsos de esteroides dado los resultados

Tabla 1. Lista de medicamentos de patologías de base del paciente.

Medicamento	Dosis y administración
Calcitriol	0,25 mg / día V. O.
Alopurinol	300 mg / día V. O.
Metformina	850 mg / 12 horas V. O.
Losartan	50 mg/día V. O.
Carvedilol	6.25 / 12 horas V. O.
Atorvastatina	40 mg/ día V. O.
Empagliflozina	25 mg/ día V. O.
Apixaban	5 mg/ 12 horas V. O.
Quetiapina fumarato	25 mg/ 8 horas V. O.
Escitalopram	20 mg/ día V. O.
Mirabegron	50 mg/ día V. O.
Tolterodina	4 mg/ día V. O.

negativos de la biopsia con lo que se pretende disminuir la respuesta inflamatoria sistémica que presenta el paciente. Se inicia curaciones por terapia enterostomal (TEO) del servicio hospitalario día de por medio de las lesiones en cara y cuerpo para prevenir la sobreinfección. Se inicia manejo de corrección del trastorno electrolítico asociado a la enfermedad con SSN 0,9% E. V. hasta corregir el trastorno.

Seguimiento y evolución

Posterior al inicio de líquidos endovenosos (SSN 0,9%) en un periodo de 24 horas con respecto a los valores de laboratorios solicitados el día anterior, se corrige trastorno electrolítico y se obtienen resultados con Sodio 137, Potasio 4,53, Cloro 99,1, PCR 27,8, BUN 15, Creatinina 1,43, Leucocitos 7190, Neutrófilos 4780, Linfocitos 1250, Hemoglobina 14, Hematocrito 41,6, Plaquetas 268.000, AST 97, ALT 106, Procalcitonina 0,86. dentro del rango de normalidad con mejoría evidente con respecto a resultados anteriores.

Se realizó seguimiento con oftalmología con el fin de evaluar la mejoría clínica de la afectación ocular y disminución de la agudeza visual. Posterior a haber suspendido el medicamento causante de NET el paciente evidencia mejoría en su agudeza visual recobrando el 100% de la visión con disminución de la inflamación periocular y palpebral, además de cicatrización de las lesiones cutáneas de los párpados.

Adicionalmente, el seguimiento por dermatología permitió evaluar la evolución de las lesiones cutáneas y evitar la sobreinfección con microorganismos institucionales.

DISCUSIÓN

El SSJ y la NET son dos patologías poco frecuentes, pero formas severas de presentación de enfermedades ampollosas cutáneas que a pesar de compartir características clínicas e histológicas similares, presentan una extensión distinta en cuando al compromiso mucocutáneo.^{6,7}

Se describe el caso clínico de un hombre de 65 años que presenta inicialmente un SSJ que en un corto periodo de tiempo progresa a NET con afectación mayor al 30% del área corporal para lo cual decide iniciarse cuidados en hospitalización tomando como primera medida diferir el uso de la Amoxicilina con la que el paciente había sido tratado inicialmente para el cuadro de una aparente amigdalitis de origen bacteriano semanas previas al inicio de síntomas sugestivos con SSJ-NET. Se evidencia mejoría clínica del paciente posterior a diferir el tratamiento con Amoxicilina con lo que se concluye que la afectación cutánea sistémica y electrolítica es consecuencia a reacción adversa medicamentosa al antibiótico.

Dado el periodo de tiempo desde el inicio de los síntomas, se evidencia gran afectación no solamente cutánea pero también sistémica a nivel ocular, bucal y desbalance electrolítico evidenciado con valores de laboratorio por lo que se decide iniciar corrección electrolítica, control de la respuesta inflamatoria sistémica asociada al uso del medicamento y valoración tanto por dermatología como oftalmología. Se considera de suma importancia la correcta realización de la anamnesis con enfoque en el tiempo de evolución de los signos y síntomas además de diferir con los diagnósticos diferenciales posibles dentro del cuadro clínico de presentación lo cual permite realizar un diagnóstico oportuno y tratamiento que dependerá de la extensión del compromiso y alteraciones superficiales a nivel cutáneo o sistémicas que presente el paciente en el momento del diagnóstico.

Dada la complejidad del síndrome, es pertinente realizar diagnósticos diferenciales con otras entidades cuyas manifestaciones clínicas son similares. Dentro de la literatura se han descrito diversos diagnósticos diferenciales de la enfermedad como lo son Síndrome de piel escaldada por *Estafilococo aureus*, lupus cutáneo agudo, enfermedades ampollosas autoinmunes y enfermedad aguda de injerto contra huésped grado IV las cuales incluso con estudios histológicos representan un reto por lo que el diagnóstico oportuno representa un pilar importante dentro del pronóstico.^{7,8}

Con respecto al tratamiento, se sabe que la intervención oportuna es fundamental para el pronóstico de la enfermedad. Dentro de la literatura reportada se indica que el tratamiento inicial del SSJ y NET consiste en el diagnóstico temprano para prevenir las complicaciones a largo plazo de la enfermedad. Se recomienda que los pacientes con afectación del área corporal mayor al 10% deben ser admitidos a Unidad de Cuidados Intensivos donde se proporciona

manejo adecuado del desbalance electrolítico, función respiratoria, nutrición, cuidado dermatológico, oftalmológico, ginecología, nefrología, entre otros. Adicionalmente se recomienda consultas rutinarias por oftalmología y ginecología, lo que se ha asociado con mejoras en la morbilidad a largo plazo.⁷ Se recomienda el uso de intubación endotraqueal y ventilación mecánica en pacientes con afectación grave de la vía aérea o con afectación extensa cutánea. Finalmente es pertinente el cuidado oral con lavados de solución antiséptica y lidocaína tópica y aplicación de vaselina con gasa periódicamente en labios.⁹

Con respecto al cuidado de la piel se recomienda el manejo conservador preservando la epidermis como protección biológica, adicionalmente se deben realizar limpiezas con solución salina al 0,9% con aplicación de emolientes lo que reduce las pérdidas cutáneas de líquidos y fomenta la reepitelización. También se ha descrito el uso de compresas con sulfato de plata dadas sus propiedades antibióticas y menor requerimiento de cambios de compresas.

Se recomienda la evaluación por oftalmología incluso si no hay compromiso ocular aparente dado que el 50-90% de los pacientes desarrolla afectación ocular durante el curso natural de la enfermedad. Se debe evaluar toda la superficie ocular, márgenes, movimientos oculares y agudeza visual. El uso de corticosteroides tópicos (acetato de prednisolona 1% 2-6 veces al día) se recomienda para la disminución de la inflamación y puede mejorar los resultados. Hay evidencia limitada para el uso profiláctico de antibióticos de amplio espectro tópico, no obstante, si se sospecha una infección ocular se debe obtener cultivos.¹⁰

El compromiso de la cavidad oral se presenta en el 93-100% de los pacientes con SSJ/NET resultando en dolor y dificultad para la ingesta de alimentos. Todos los pacientes deben tener evaluación de la cavidad oral. Se recomienda lavados diarios con soluciones que contengan antiestéticos tópicos como lidocaína, adicionalmente se recomienda el uso de coberturas con hidroxipropil metilcelulosa para las ulceraciones bucales. Finalmente se complementa con clorhexidina diluida para promover la higiene oral.^{11,12}

Por último, el compromiso urogenital ocurre en el 70% de las mujeres y hombres, resultado en erosiones a nivel del escroto o labios menores y mayores, pene o vagina; se puede manifestar como disuria, hematuria, retención urinaria, estenosis uretral y cicatrización renal por lo que es pertinente el manejo adecuado. Se recomienda la valoración inicial previa a la hospitalización y diaria durante la misma idealmente por ginecología o urología. El uso de emolientes como petrolato es recomendado para la protección de la mucosa dado que protege la inflamación y facilita la recuperación. Se recomienda el uso de dispositivos intravaginales tempranamente para evitar la estenosis y adhesiones en afectaciones visibles; la supresión de la menstruación se

recomienda para reducir el riesgo de endometriosis y adenosis vaginal, especialmente en mujeres con compromiso de la mucosa vaginal extenso; la inserción de catéteres urinarios disminuye el dolor a la micción y previene la obstrucción además de contribuir a la medición del balance de líquidos.¹³⁻¹⁵

CONCLUSIONES

El SSJ es una patología poco común pero evidente en la práctica médica; si bien las reacciones alérgicas afectan la piel y las mucosas, un pequeño porcentaje de enfermedades como SSJ y NET producen reacciones cutáneas que suponen un riesgo y cuyas complicaciones conducen a secuelas considerables. Para esta patología el tratamiento y éxito del mismo radica en el reconocimiento temprano de los signos y síntomas sugestivos de la enfermedad, retirar oportunamente el medicamento desencadenante en caso de ser asociado a reacción adversa medicamentosa y mantener medidas y monitoreo de sostén vital.¹⁶

REFERENCIAS

1. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018; 54(1):147-76. DOI: 10.1007/s12016-017-8654-z
2. Melloni Magnelli L, Padrón Flores AE, Larrazábal Aguerrevere LI, Sony Avendaño BN. Necrolysis epidérmica tóxica inducida por fármacos: Caso clínico. *Cir Plást Iberolatinoam*. 2008; 34(4):305-12.
3. Avakian R, Flowers FP, Araujo OE, Ramos-Caro FA. Toxic epidermal necrolysis: a review. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 25(1 Pt 1):69-79. DOI: 10.1016/0190-9622(91)70176-3
4. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994; 331(19):1272-85. DOI: 10.1056/NEJM199411103311906
5. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens Johnson Syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*. 1995; 333(24):1600-7. DOI: 10.1056/NEJM199512143332404
6. Gómez de la Garza M. Necrólisis Epidérmica Tóxica. *Dermatología Rev Mex*. 1994; 38(supl 4):417.
7. Noe MH, Micheletti RG. Diagnosis and Management of Stevens-Johnson Syndrome / Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Dermatol*. 2020; 38(6):607-612. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2020.06.016
8. Murata J, Abe R, Shimizu H. Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122(5):992-1000. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.013
9. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58(1):25-32. DOI: 10.1016/j.jaad.2007.08.036
10. Seminario-Vidal L, Kroshinsky D, Malachowski SJ, Sun J, Markova A, Beachkofsky TM, et al. Society of Dermatology Hospitalists supportive care guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82(6):1553-1567. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.02.066
11. Woolum JA, Bailey AM, Baum RA, Metts EL. A Review of the Management of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Adv Emerg Nurs J*. 2019; 41(1):56-64. DOI: 10.1097/TME.0000000000000225
12. Gupta L, Martin A, Agarwal N, D'Souza P, Das S, Kumar R, et al. Guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: An Indian perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016; 82(6):603-625. DOI: 10.4103/0378-6323.191134
13. Roujeau JC, Chesidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell Syndrome). *J Am Acad Dermatol*. 1990; 23(6 Pt 1):1039-58. DOI: 10.1016/0190-9622(90)70333-d
14. Pacheco L, Sánchez MA, Sánchez DL. Síndrome de Stevens Johnson. Presentación de un caso. *Rev Cubana Pediatr*. 2001; 73(4):240.
15. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson Syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993; 129: 92-6.
16. Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM, MacKool B, Tompkins RG. A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil*. 2000; 21(3):199 199-204. DOI: 10.1097/00004630-200021030-00004