

11212  
20



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGIA**

**MANIFESTACIONES CUTANEAS DE LOS SINDROMES DE  
HIPERSENSIBILIDAD POR FARMACOS EN EL HOSPITAL  
DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL "LA  
RAZA" DE MARZO 2001 A MAYO 2003.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
LA ESPECIALIDAD EN DERMATOLOGIA  
P R E S E N T A :  
DR. VICTOR CRISTOBAL MENDOZA VAZQUEZ**

• Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de esta tesis en su totalidad.

MEMBROS:  
Membros Vazquez Victor Cristobal

FECHA: 20 de Octubre 2003

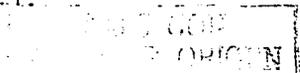
IMSS



**IMSS**

MEXICO, D. F.

MAYO, 2003





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# **TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

**Esta tesis esta dedicada a mis padres Miguel qepd y  
Lucila por su apoyo incondicional y su amor**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**A mi esposa Ixtzel y mi hija Darita  
que son el motor que me impulsa a seguir.**

**A mis compañeros residentes: Ruth, Karina, Marcia y  
todos los residentes de Medicina Interna con los que compartí tantos momentos  
gratos**

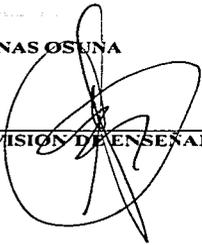
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**A mis maestros Dr. Alfredo Alfaro, Dr. Edmundo Velázquez y al  
Dr. Raúl Ariza por todas sus enseñanzas**

**A la Dra María Mgdalena López Ibarra por  
haber confiado en mí para realizar el curso de Dermatología**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

DR. JESUS ARENAS OSUNA



JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA Y EDUCACION MEDICA

DRA MAGDALENA LOPEZ IBARRA



TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE LA ESPECIALIZACION

DR. VICTOR CRISTOBAL MENDOZA VAZQUEZ



MEDICO INTERNISTA Y RESIDENTE DE 5to. AÑO DE DERMATOLOGIA

PROTOCOLO No. 2002-690-0166

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TITULARES:**

**Dra. María Magdalena López Ibarra**  
**Jefe de servicio de dermatología Hospital de Especialidades Centro**  
**Médico "La Raza"**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**ASESORES DE TESIS**

**DRA. MARIA MAGDALENA LOPEZ IBARRA**

---

**JEFE DE SERVICIO DE DERMATOLOGIA**

**DR ULISES ANGELES.**

---

**ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGIA ADSCRITO AL HECMR**

TESIS CON  
A DE ORIGEN

# INDICE

RESUMEN

INTRODUCCION

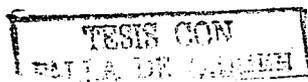
MATERIAL Y METODOS.

RESULTADOS

DISCUSION

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA



## Resumen

**Objetivo:** Determinar las características dermatológicas del síndrome de hipersensibilidad por fármacos.

**Material y Metodos:** Durante el 1° de Marzo del 2001 al 15 de Abril del 2003, se recolectaron consecutivamente los pacientes con Síndrome de hipersensibilidad por fármacos para establecer su comportamiento cutáneo, se contó con un especialista en Dermatología para evaluar los hallazgos dermatológicos y un medico internista que evaluó la afectación a otros niveles, y el diagnóstico diferencial.

**Resultados:** Durante el periodo referido se documentaron 26 casos de síndrome de hipersensibilidad por fármacos 14 hombres y 12 mujeres, los anticonvulsivantes fueron los fármacos más asociados con 18 casos (71%) la DFI intervino en 13, los AINES ocuparon el segundo lugar con 5 casos (20%). La eritrodermia fue el hallazgo cutáneo principal con 9 casos (34%), 5 de Stevens-Johnson (29%), 4 de Necrosis Epidérmica Tóxica y Exantema morbiliforme (15%) cada uno y 3 de Síndrome de transplante. La afectación extracutánea más común fue la hepática con 21 casos, seguida de la hematológica (9) y la pulmonar (2). Se registraron 6 defunciones, 3 varones, asociadas a anticonvulsivantes, fallecieron 3 mujeres, asociadas a AINES. El promedio de tiempo entre el inicio del medicamento al inicio de los síntomas fue 25 días, los factores de mal pronóstico fueron: Daño hepático colestásico, leucopenia menor a 2,000, eosinofilia severa, y la extensión del daño cutáneo. El desequilibrio hidroelectrolítico y la septicemia fueron las principales causas de muerte.

TESIS CON  
DE ORIGEN

## ABSTRACT

**Objetivo:** Determinar el dermatológico característico de la hipersensibilidad síndrome por drogas.

**Material and Methods:** From March 1<sup>st</sup> of the 2001 April 15<sup>th</sup> of the 2003, the patients whit hypersensitivity Syndrome by drugs were gathered consecutively, in order to establish their cutaneous behavior, there was a specialist in Dermatology, who evaluated the dermatologic discoveries and there was an internist specialist too, who evaluated the affection to others levels and the differential diagnosis prescribe.

**Results:** During the referred period 26 cases of the hypersensitivity syndrome were documented by drugs. 14 men and 12 women, the anticonvulsant drugs were the drugs more associated with 18 cases (71%), the difenilhidantoine drug intervned in 13 cases, the AINES drugs had the second position with 5 cases (20%). Erythroderma was the main cutaneous discovery with 9 cases (34%), 5 of Stevens-Johnson Syndrome (29%), 4 of the Toxic Epidermal Necrolysis and Morbiliform Exanthema (15%) each one and 3 of translap Syndrome. The affectation more common extracutaneous was the hepatic with 21 cases, followed by haematological with 9 cases and the pulmonary with 2 cases, 6 deaths were registered, 3 males associated to anticonvulsant drugs, and 3 women died associated to AINES. The average of time among the beginning of the medicament to beginning of the symptoms was 25 days, the factors of bad presage were: cholestasic hepatic damage, leucopenia was smaller to 2,000, severe eosinophilia, and the extension of the cutaneous damage. The imbalance of the hidroelectrolyte and the septicemia were main causes of death

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCION

Las reacciones adversas a fármacos constituyen el 5% de los ingresos hospitalarios y hasta un 20% de pacientes hospitalizados presentará una reacción consecuencia de los mismos, el lenguaje que usamos para definir reacción, evento, efecto adverso ha sido utilizado indistintamente, por ello, Rawlins y Thompson en 1991 desarrollaron un esquema de clasificación que hasta la fecha es el más usado en relación a las reacciones adversas a los medicamentos por la facilidad y sencillez de su uso, así, tenemos las reacciones tipo A definidas como aquellas que son, predecibles, reproducibles y comunes (80%) son dependientes de la dosis y de los mecanismos propios de acción del fármaco y las reacciones tipo B que son inesperadas más infrecuentes que las tipo A (20%) no son dependientes de la dosis y no están relacionadas a los efectos farmacológicos del medicamento, son impredecibles y son detectadas generalmente posterior a la administración del fármaco.(1,8).

## CLASIFICACION

Así tenemos que las reacciones tipo A se han clasificado de la siguiente manera

<b>Tipo</b>	<b>Ejemplo</b>
Toxicidad por sobredosis	Toxicidad por paracetamol
Efecto colateral	Sedación por antihistamínicos
Efecto secundario	Diarrea por antibióticos
Interacción farmacológica	Aminofilina - Eritromicina

Mientras tanto las reacciones tipo B se clasifican de la siguiente forma:

<b>Tipo</b>	<b>Ejemplo</b>
Intolerancia	Tinnitus por aspirina
Reacción idiosincrática	Anemia hemolítica por dapsona
Hipersensibilidad	Anafilaxia por penicilina
Reacción pseudoalérgica	Reaccion anafilactoide por medio de contraste

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

El Síndrome de Steven-Johnson y la Necrolisis Epidérmica Tóxica se desarrollan raramente en este síndrome aproximadamente 1 a 5% de todos los casos y sin indicadores de mal pronostico(21).

En cuanto a las alteraciones hepáticas se desarrollan en el 50 a 60% de los casos en forma de elevación de transaminasas, la colestasis con hiperbilirrubinemia mayor a 3 sin indicadores de un pronostico ominoso, se describen casos de hepatitis fulminante en 5% de los casos con una mortalidad similar a otras causas de hepatitis fulminante.

La linfadenopatía es dolorosa y puede ser localizada o generalizada se presenta en el 70% de los casos e histopatológicamente se caracteriza por hiperplasia linfoide con conservación de la arquitectura ganglionar normal. En ocasiones puede observarse patrón de pseudolinfoma con linfocitos atípicos, esta alteración revierte a la normalidad con la suspensión del fármaco, en forma por demás rara se ha referido el desarrollo de verdaderos linfomas(21).

Las anomalías hematológicas aparecen en el 50% de los casos consisten en leucocitosis con linfocitosis atípica y eosinofilia, esta ultima generalmente aparece una semana o dos después del resto de la sintomatología niveles mayores a 1000 cursan con afectación de otros organos como corazón intestino, sistema nervioso central y fenómenos trombóticos similares al Síndrome hieereosinofílico idiopático. La leucopenia con neutropenia es un factor de pésimo pronóstico, en algunos casos se ha encontrado anemia hemolítica COOMBS negativa(7).

En cuanto a la afectación renal aparece en el 10% de los casos en forma de nefritis intersticial y en raras ocasiones asociada a mioglobinuria por rbdomiolisis.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Las mialgias, artralgias generalizadas, la VSG y otros reactantes de fase aguda elevados forman parte del cuadro.

Los diagnósticos diferenciales incluyen Infecciones virales por Virus de Epstein-Barr. Síndrome retroviral agudo, infección por CMV, Enfermedades malignas linfoproliferativas, Enfermedades autoinmunes como Lupus Eritematoso sistémico y Síndrome hipereosinofílico idiopático(21).

El tratamiento incluye la suspensión del fármaco involucrado no cambiar por fármacos que compartan metabolitos reactivos similares si esta información se conoce, los esteroides sistémicos no han mostrado una respuesta concluyente, la inmunoglobulina IV parece mejorar la mortalidad por estos padecimientos pero aun no esta bien definido, su principal riesgo es el desarrollo de fenómenos tromboticos que por si mismos pueden desarrollarse en estos pacientes por lo cual la profilaxis antitrombótica esta indicada con o sin inmunoglobulina IV a menos que exista trombocitopenia, daño hepático, discrasias de la coagulación o prolongación de tiempos con tendencia hemorragica de otras causas(7).

CRISIS CON  
EPIGEN

## FISIOPATOLOGIA

Las reacciones tipo B comprenden aproximadamente el 20% de las reacciones medicamentosas y 5% de todos los casos son graves poniendo en peligro la vida, existen grupos especiales de riesgo para estos procesos como los pacientes con infección por el virus de VIH, infección por virus de hepatitis B y C, así como los pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico. A pesar de que se trata de reacciones que no guardan relación con los efectos esperados del fármaco y pueden presentarse en una forma inesperada y no dependiente de la dosis si existe cierto grupo de medicamentos más relacionados con esas reacciones entre ellos, sulfas, anticonvulsivantes, antiinflamatorios no esteroideos, alopurinol, antibioticos Beta-Lactámicos, etc, a los que incluso se ha asignado un riesgo relativo en relación al tipo de reacción que pueden producir, por ejemplo se ha estimado que el riesgo relativo (RR) del Trimpetropim con Sulfametoxazol para producir Síndrome de Steven-Johnson es de 172, mientras que para anticonvulsivantes y alopurinol es de 20 a 25 según las distintas series (12), en relación al llamado síndrome de hipersensibilidad que comprende la triada afectación cutánea, fiebre, afectación de otro órgano (hígado, riñón, pulmón, hematológica, etc), los anticonvulsivantes aromáticos son los más relacionados reportándose incluso persistencia de la reacción si continua la administración de un anticonvulsivante aromático distinto al que originó la reacción original p ej. Carbamazepina ó Fenobarbital por Difenhilhidantoina (21). Por otra parte las sulfonamidas entre las que incluimos sulfas, tiazidas, furosemide, etc están también relacionadas a este tipo de reacción (6), de esta manera el campo en la investigación de estos eventos ha recibido interés en los últimos años a partir de estas observaciones, por supuesto la observación de cuadros muy similares clínica e histopatológicamente en los pacientes con transplante alogénico de medula ósea que desarrollan enfermedad injerto contra huésped

agudo así como enfermedades virales y bacterianas que pueden desencadenar eventos similares ponen de manifiesto la participación del sistema inmunológico en estas reacciones en contraparte algunas reacciones medicamentosas tipo B idiosincrásicas reproducen eventos clínicos como Síndromes mononucleósicos, síndrome hemofagocítico, pseudolinfomas e incluso verdaderos linfomas(21) similares a los desencadenados por infecciones virales como las causadas por el virus de Epstein-Barr y el virus de la inmunodeficiencia humana entre otros así como enfermedades autoinmunes entre ellas el Lupus Eritematoso Sistémico que refuerzan aún más la participación de mecanismos inmunitarios similares, de hecho, desde el punto de vista histopatológico se ponen de manifiesto infiltrados celulares a expensas de Linfocitos T CD8 o citolíticos así como CD4 en los órganos afectados(2), pero de igual importancia y formando parte de la cascada de eventos fisiopatológicos se encuentra el estudio del evento desencadenante, es decir, se trata del medicamento en particular, de sus vehículos o de sus metabolitos, estos últimos son los que han recibido el mayor interés en conjunción con peculiaridades del metabolismo hepático postulando que durante el paso del medicamento por el hígado, este es transformado a una molécula intermedia mediante las llamadas reacciones de detoxificación de fase I que en este caso estarían incrementadas generando una gran cantidad de metabolitos intermedios que no pueden ser depurados por disminución de los mecanismos de detoxificación de fase II. Cuando dichos metabolitos proceden de medicamentos como las aminas aromáticas llamados hidroxilaminas y las nitrosoaminas generan una señal "peligrosa" que por supuesto no sucede con todos los medicamentos, se encarga de desencadenar un estímulo inmunogénico(3), no se sabe si por sí solos estos metabolitos llevan a cabo esta función o tienen que coexistir con una infección viral o bien la interacción metabolito-proteína transportadora (hapteno) que conduce a la detección de esta señal por las células de

TESTEADO  
FALLA DE ORIGEN

Langerhans producción de citocinas por estas mismas interacción con linfocitos CD8 activación de los mismos, unión al ligando FAS dando como consecuencia la activación de las vías de las granzimas y perforinas llevando a necrosis tisular de los sitios afectados, por otro lado, sabemos que los queratinocitos pueden expresar moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, liberación de IL10 y activación de linfocitos CD4 TH2 con la consecuente liberación de IL4 y 5, quimiotaxis de eosinófilos y lesión tisular este ultimo mecanismo probablemente es el responsable del llamado Síndrome de hipersensibilidad en el que se suele encontrar eosinofilia en sangre periférica en 2/3 partes de los casos, mientras que en cuadros como Síndrome de Steven-Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica predomina la respuesta originada por los linfocitos citolíticos CD8, sin embargo pueden existir mecanismos múltiples o compartidos puesto que en ocasiones el Síndrome de Hipersensibilidad a fármacos puede tener como componente de afectación cutánea al Síndrome de Steven-Johnson y a la Necrolisis Epidérmica Tóxica. (6)

Tenemos entonces que hasta el momento la respuesta inmunológica que origina el daño tisular es consecuencia de un trastorno del metabolismo hepático que culmina en la formación de metabolitos intermedios reactivos que constituyen una señal "peligrosa" según la teoría de Matzinger. (6)

## CUADRO CLINICO

El síndrome de hipersensibilidad por medicamentos se caracteriza por presentar una triada constituida por: afectación cutánea, fiebre y afectación de otro órgano en orden hígado, Hematológica, riñón y pulmón. En cuanto a la afectación cutánea ocurre en el 95% de los casos solo superada por la fiebre que ocurre en el 100%, la forma más

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

frecuente de afectación cutánea es un exantema morbiliforme muy parecido a los exantemas virales, es diseminado maculopapular confluyente se incrementa en sitios de roce y cura con descamación, no presenta Nicholsky ni predominan las alteraciones de las mucosas aunque en las mismas puede existir edema, se describe también el edema de cara y manos a veces asociado al exantema morbiliforme y cuando se presenta suele ser junto con la fiebre una de las manifestaciones iniciales del padecimiento de hecho forma parte del grupo de datos clínicos que deben alertar hacia la gravedad de una reacción medicamentosa (Tabla 2). (4,21)

**Tabla 2 Hallazgos clínicos y de Laboratorio que deben alertar al clínico que una reacción por fármacos tipo B tendrá un curso serio**

<b>Hallazgo Clínico</b>
<b>Cutáneo</b>
Eritema confluyente
Edema facial
Dolor cutáneo
Púrpura palpable
Necrosis cutánea
Ampollas y desprendimiento epidérmico
Signo de Nicholsky positivo
Erosiones en membranas mucosas
Urticaria
Edema de lengua
<b>General</b>
Fiebre de más de 40 grados
Linfadenopatías
Artritis o artralgias
Taquipnea o hipotension
<b>Resultados de Laboratorio</b>
Eosinófilos mayores a 1000
Linfocitosis con linfocitos atípicos
Anomalías en las pruebas de función hepática

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **Síndrome de Steven-Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica**

Dentro de las reacciones medicamentosas destacan por su severidad la Necrolisis Epidérmica Tóxica y el Síndrome de Steven-Johnson, descritos por Lyell en 1956 y por Steven y Jonson en 1922 respectivamente, a lo largo del tiempo la clasificación de estas dos entidades ha sufrido diversos cambios proponiéndose recientemente una clasificación más sencilla que comprende solamente cuatro grupos:

1. Eritema multiforme
2. Síndrome de Steven-Johnson
3. Síndrome de traslape
4. Necrolisis Epidérmica tóxica

Esta clasificación esta basada en el porcentaje de superficie corporal afectada, la morfología de las lesiones, el factor desencadenante, el número de mucosas afectadas y la presencia o ausencia del signo de Nicholsky. de esta forma el Eritema multiforme afecta menos del 10% de la superficie corporal no afecta más de un sitio mucoso, origina lesiones de diversa morfología pero predominan las clásicas lesiones en tiro al blanco, no cursa con Nicholsky positivo y generalmente esta producido por infecciones por el Virus del Herpes Simple o Micoplasma Pneumoniae aunque también pareticipan medicamentos.

El síndrome de Stevens-Johnson afecta menos del 10% de la superficie cutánea, afecta predominantemente mucosas todas de hecho pueden estar afectadas. las lesiones son similares al Eritema multiforme, pero el signo de Nicholsky esta presente y el 85% de los casos esta asociado a medicamentos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La Necrolisis Epidérmica Tóxica afecta más del 30% de la superficie corporal, afecta varios sitios mucosos a la vez, el signo de Nicholsky es positivo con desprendimiento de grandes colgajos "en guante o en calcetín", la piel antes de desprenderse toma un aspecto de "piel negra" correspondiente con necrosis de queratinocitos, el 95% esta asociado a fármacos y en un 5% de los casos nunca se logra determinar la causa.

Síndrome de traslape: se refiere a aquellos casos con signo de Nicholsky, lesiones cutáneas características, desencadenado por medicamentos, afectación de mucosas pero que afecta de un 11 a un 29% de la superficie cutánea.

Tal distinción tiene importancia como ya se refirió debido a que da la pauta para sospechar el factor desencadenante, asimismo el pronóstico de la enfermedad ya que mientras que la mortalidad por eritema multiforme es nula en el caso del Síndrome de Steven-Johnson se ubica en un 5% y en Necrolisis Epidérmica Tóxica en un 30%, además indica las pautas terapéuticas que han de seguirse puesto que mientras algunas series reportan efectividad discreta de los esteroides en Síndrome de Steven-Johnson si son usados en la primer semana de evolución, en la Necrolisis Epidérmica Tóxica definitivamente esta proscrito su uso puesto que incrementa el número de muertes por septicemia(7).

### **Epidemiología**

Afecta por igual en todas partes del mundo y las variaciones en los registros se cree proviene de mejores mecanismos de registro en los distintos países, sin embargo poblaciones que son conocidas por tener acetiladores lentos probablemente presenten un incremento del riesgo como sería Japón y varios países de Latinoamérica incluyendo a México, además la falta de control en el consumo de medicamentos la disosincrasia de las poblaciones en países subdesarrollados incrementa en número de causas de(4).

automedicación, pero los sistemas de registro en dichas áreas probablemente oscurecen la verdadera incidencia en estas poblaciones, como referencia en Europa Occidental existen 1.2 a 6 casos de SSJ/10 a la 6 habitantes/año y .4 a 1.39 casos de NET en la misma población.

### **Etiología**

Sabemos que en 4 a 5% de los casos de estas entidades no se puede determinar la causa, se ha estimado que el Síndrome de Steven-Johnson esta asociado a medicamentos en un 84 a 85% de los casos mientras que la Necrolisis Epidérmica Tóxica lo está en un 95% de los casos, en el Síndrome de traslape se desconoce pero probablemente también sea intermedia entre los otros dos, aunque cualquier medicamento esta asociado a estas enfermedades si resulta evidente que algunos sobresalen como las sulfonamidas que originan el 25 a 34% de todos los casos(28), los anticonvulsivantes 10 a 18%, los antiinflamatorios no esteroideos 5 a 43% y el Alopurinol 36%, como dato curioso debemos acentar que los esteroides están relacionados con un 9% de lo casos, existen enfermedades de base que pueden incrementar el riesgo de presentar estas enfermedades entre ellos inmunodeficiencias primarias, Infección por el virus del VIH y Lupus Eritematoso Sistémico, la enfermedad injerto contra huésped aguda no la incluimos dentro de estos padecimientos puesto que no requiere el uso de fármacos para iniciar el proceso, aun está en debate si algunas otras infecciones virales o bacterianas pueden incrementar el riesgo pero se habla de la posibilidad de la necesidad de la interacción, fármaco-idiosincrasia metabólica hepática-virus-sistema inmune. LO que si resalta es que en los pacientes con VIH existe un riesgo de 10 a 100 veces al desarrollo de estas enfermedades secundario al uso de Trimetropim con Sulfametoxazol. (7)

ANÁLISIS CON  
ORIGEN

## **PATOGENIA**

La patogenia es semejante a la descrita para el síndrome de hipersensibilidad pero probablemente la vía de respuesta inmune que finalmente se encarga del daño tisular sea más específica para linfocitos CD8 citolíticos con liberación de perforina y granzima previo fijación por el ligando Fas, los pasos previos en generación de metabolitos reactivos disminución de las respuestas de detoxificación de fase II, señal peligrosa, etc, se postulan también como eventos previos responsables, probablemente existe una tendencia genética al desarrollo de SSJ y NET ya que se ha encontrado más en pacientes HLAB12 positivos(17), así como una tendencia genética a la disminución de la síntesis de Glutación que se ha visto resulta protector contra el desarrollo de SSJ y NET (6). Los eventos finales como el desprendimiento epidérmico con la consecuente pérdida calórica y de líquidos y electrolitos, la falta de ingesta oral por las lesiones mucosas llevan al paciente a deterioro de la respuesta inmune disminución de la capacidad para regenerar tejido perdido y por tanto sepsis, desequilibrio hidroelectrolítico y fenómenos tromboticos por liberación de sustancias tromboticas, fiebre y lesión endotelial por hipoperfusión tisular que en caso de continuar origina coagulación intravascular diseminada(13).

## **CUADRO CLINICO**

El tiempo de inicio entre la ingesta del fármaco y las manifestaciones clínicas es de 14 hasta 21 días pero si estaba documentada previamente la idiosincrasia farmacológica y el paciente ingiere por segunda ocasión el periodo puede ser tan corto como un día a diferencia del síndrome de Hipersensibilidad en donde el periodo puede ser tan largo

ANIS CON  
VALLE DE ORIGEN

como dos meses. El cuadro clínico se divide en manifestaciones prodrómicas, lesiones cutaneomucosas, manifestaciones sistémicas y complicaciones.

La etapa **prodrómica** puede durar de 1 a 14 días siendo más corto en la NET, simula un cuadro catarral con mialgias, artralgias, fiebre, rinorrea, dolor faringeo, etc.

Las lesiones **mucosas** suelen preceder a las cutáneas y se caracterizan por dolor ardoroso oral, edema de mucosas con eritema y posteriormente formación de ampollas que evolucionan a exulceraciones haciendo imposible la alimentación por vía oral, las lesiones **cutáneas** suelen comenzar con un exantema maculopapular que se torna violáceo, acompañado de dolor ardoroso con tendencia a afectar cara, palmas y plantas aunque cualquier sitio puede estar afectado, posteriormente el centro puede formar una ampolla que al desprenderse deja áreas de exulceración cuyo tamaño y extensión depende de si se trata de una NET o de un SSJ. La reepitelización comienza entre 7 y 10 días y será mas lenta mientras más negativo sea el balance nitrogenado del paciente, se espera una curación completa en el transcurso de 3 semanas sin cicatrización, las áreas de presión como la espalda y los glúteos suelen ser los sitios más afectados(7).

### **Alteraciones sistémicas**

Las alteraciones sistémicas pueden incluir hepatitis, nefritis, neumonitis, alteraciones hematológicas como linfocitosis, neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia, aunque la eosinofilia en estos casos es más bien rara.

Algunas de estas manifestaciones constituyen hallazgos pronósticos como la neutropenia, y la hepatitis colestásica que constituyen un mal pronóstico(4).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **Complicaciones.**

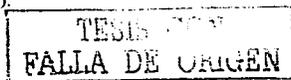
Las más frecuentes y que constituyen las principales causas de muerte en orden son: Sepsis que incrementa el balance nitrogenado negativo de estos pacientes contribuyendo así al deterioro de la respuesta inmune asimismo incrementa el riesgo de por sí ya presente de coagulación intravascular diseminada y de síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA), Desequilibrio hidroelectrolítico se calcula que con un 50% de SC afectada existe una pérdida de 4 litros aproximadamente, si le reposición hídrica no es la apropiada puede producirse Necrosis tubular aguda o sobrecarga volumétrica con edema agudo pulmonar resultante, las coagulopatías incluyendo fenómenos trombóticos como embolismo pulmonar hasta el evento final de este tipo representado por la coagulación intravascular diseminada, entre otras complicaciones de importancia están las oculares en el 35% de los pacientes, la estenosis del meato urinario con desarrollo de uropatía obstructiva, la hemorragia digestiva por úlceras de Curling similar a los pacientes quemados(4,7).

### **Histopatología**

Se caracteriza por infiltrado dérmico de intensidad variable compuesto por linfocitos CD4 y CD8, acompañado de necrosis intensa de los queratinocitos, sin fenómenos acompañantes de vasculitis, la inmunofluorescencia directa e indirecta suelen ser negativas(4).

### **Diagnóstico diferencial.**

Síndrome de la piel escaldada estafilococcico, Penfigo paraneoplásico. Enfermedad injerto contra huésped aguda, Enfermedad de Kawasaki, eritema fijo pigmentado ampolloso diseminado, escarlatina, quemaduras, etc(7).



## **Tratamiento**

Las medidas de sostén consistentes aislamiento protector, uso de antibioticos en casos justificados, reposición hidroelectrolitica, manejo de la vía aérea, nutrición, profilaxis antitrombótica, protectores de mucosa gástrica , son indispensables.(4)

## **Medicamentos específicos**

Como ya referimos los esteroides se indican solo en las etapas tempranas de evolución de Steven-Johnson(25) y no tiene cabida en la Necrolisis Epidérmica Tóxica por incrementar el riesgo de la causa de muerte principal es la sepsis(13,14). La inmunoglobulina IV ha sido usada con éxito en las etapas tempranas de SSJ y en algunos casos reportados en niños ha resultado eficaz , resultados similares han sido reportados con Plasmaféresis(7).

La prevención de complicaciones oftalmológicas, estenosis uretrales, hemorragia digestiva alta, etc . debe realizarse por medio del abordaje multidisciplinario que se requiere para el manejo de estas complejas patologías(15).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

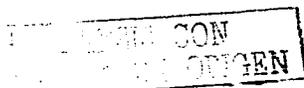
## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio ambispectivo, observacional, transversal y descriptivo para determinar el comportamiento clínico de las manifestaciones cutáneas en los diferentes síndromes de hipersensibilidad por medicamentos en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre Marzo del 2001 a Mayo del 2003.

Para ello se elaboró una hoja de registro para vaciamiento de datos de aquellos pacientes que tuvieran un cuadro clínico compatible con una reacción medicamentosa y tres datos clínicos de importancia. 1. Afectación cutánea, 2. Fiebre y 3. afectación de por lo menos otro sistema orgánico.

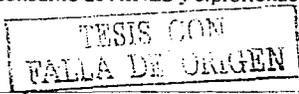
Se registraron datos como nombre, número de afiliación, edad, sexo, medicamento (s) ingerido (s), tiempo transcurrido entre el inicio del medicamento y las manifestaciones clínicas, duración de las manifestaciones clínicas, tipo de afectación dermatológica en base a tipo de lesiones, superficie cutánea afectada expresada en porcentaje tomando como regla la regla de los nueves para pacientes quemados, presencia o ausencia de signo de Nicholsky y número de sitios mucosos afectados, presencia y grado de fiebre y sistema (s) involucrados y tipo de afectación de los mismos por medio del registro de los resultados de laboratorio y gabinete practicados a los pacientes, evolución del padecimiento, complicaciones, tiempo de estancia intrahospitalaria, defunciones, etc para su análisis posterior.

El análisis estadístico se realizó por medio de medidas de tendencia central y estadística descriptiva.



## RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre Febrero del 2001 y Abril del 2003, atendimos en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza" a 26 pacientes con criterios de Síndrome de hipersensibilidad por fármacos en base a los 3 criterios que lo componen: afección cutánea, fiebre y afectación de otro sistema orgánico, 14 fueron varones y 12 mujeres con edades que oscilaron entre 4 y 72 años de edad y una media de 37.3 años, los fármacos involucrados fueron: anticonvulsivantes en 18 pacientes (71 %) de los casos, AINES en 5 pacientes (20%) y Beta-Lactámicos, sulfas y combinaciones de medicamentos en un 3% cada uno de ellos. Con respecto a la afectación cutánea presentaron exantema morbiliforme 4 pacientes (15%), eritrodermia 9 pacientes (34.6%), Necrolisis epidérmica tóxica 4 pacientes (15%) . Síndrome de Stevens-Johnson en 5 casos (20%), Síndrome de Traslape en 3 casos (11 %), y eritema pigmentado fijo diseminado ampolloso 1 caso (3.8%), los grupos de edad más afectados se ubicaron entre los 16 y 35 años con un 43% de los casos y en el grupo de 56 y más años con un 31%, el grupo de edad de 4 a 15 contribuyó con un 15% de los casos y el grupo menos afectado fue el de 36 a 55 años con 11% de los casos. En el análisis del comportamiento de la enfermedad por sexos se encontró que en relación al exantema morbiliforme los presentaron 3 mujeres por 2 casos en varones, la eritrodermia predomino en varones 5 vs 2 casos en mujeres. lo mismo sucedió para síndrome de traslape 2 vs 0. la presencia de necrolisis epidérmica tóxica fue la misma 2 casos en cada grupo y para Stevens-Johnson muy aproximada 3 casos en mujeres por 2 en varones, las defunciones se distribuyeron de una forma similar se presentaron 6 de las cuáles 3 se presentaron en varones dos asociadas a consumo de DFH y uno a Lamotrigine y 3 en mujeres un caso asociado a consumo de AINES y ciprofloxacino



uno más a Naproxen y el ultimo a Ampicilina, por lo que predominaron las reacciones más severas por anticonvulsivos en hombres y por AINES en mujeres, con respecto a la fiebre se presentó en el 100% de los casos con cifras máximas de 40.5 grados y mínimas de 38 grados para una media de 38.9 grados centígrados, el tiempo transcurrido entre la ingesta del fármaco y el inicio de las manifestaciones se ubico entre 2 y 55 días con una media de 25.69 días, con respecto a la afectación extracutánea 80% presentó afectación hepática (21 casos), en 88% de los casos la afectación fue hepatocelular y en dos colestásica, resaltando que los dos pacientes con afectación colestásica fallecieron por insuficiencia hepática fulminante, en segundo lugar se presentaron las anormalidades hematológicas en 9 casos (34.6%) destacando la presencia de eosinofilia en 6, en dos de ellos severa (mayor a 5.000), fallecieron estos dos pacientes y el resto leve (menor a 1500), se desarrolló leucopenia severa en 3 casos y todos ellos fallecieron, en un caso este parámetro descendió en forma leve, con respecto a las cifras de plaquetas se presentó trombocitopenia en 4 pacientes, en 3 leve y en uno severa, hubo dos casos con anemia severa uno asociado a la ingesta del medicamento y otro paciente que ya era portador de insuficiencia renal crónica, el caso descrito de la anemia severa en realidad fue un paciente que desarrollo anemia aplásica por efecto de los fármacos, consumió ciprofloxacino y diclofenaco, 2 pacientes presentaron manifestaciones pulmonares interpretadas por radiografía de tórax como neumonitis intersticial, 1 paciente presentó manifestaciones renales como parte de la reacción medicamentosa, no se tomó bajo esta consideración a dos pacientes más, uno de ellos con amiloidosis renal y otra paciente que desarrollo necrosis tubular aguda por choque séptico, el 23% de los pacientes fallecieron la mayor parte de ellos por falla orgánica múltiple, ocupando el primer lugar las alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base en 4 casos, en segundo lugar con 3 casos sepsis, en tercer lugar con 2 casos insuficiencia hepática aguda y por

TESIS DE  
FALLA DE ORIGEN

último insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal crónica agudizada con un caso cada una.

Los factores asociados a un pronóstico ominoso fueron:

- 1) Daño hepático colestásico.
- 2) Porcentaje de superficie cutánea afectada
- 3) Eosinofilia severa
- 4) Leucopenia menor a 2,000.

Presentaron las evoluciones más severas los pacientes que desarrollaron la enfermedad asociada a ingesta de anticonvulsivantes en el caso de los varones y AINES en el caso de las mujeres, también los grupos de edad de 16 a 35 y de 56 y más años fueron los que contribuyeron con más casos a la mortalidad con 3 cada grupo (50%) cada uno de ellos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN.

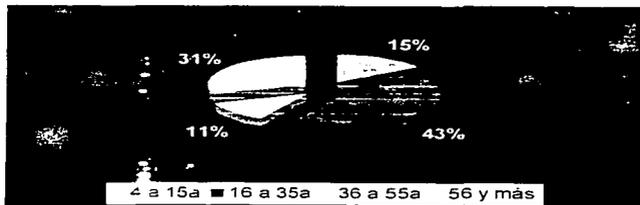
### Grafico 1

Distribución por sexos de los pacientes con Síndrome de hipersensibilidad por fármacos.



### Grafico 2

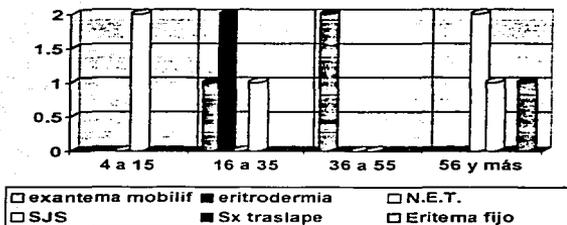
Distribución por edades de pacientes con síndrome de hipersensibilidad por fármacos.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

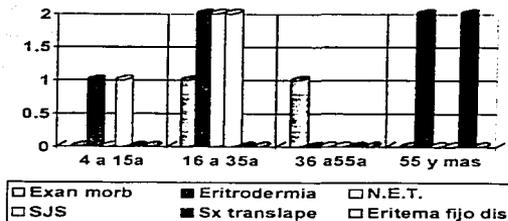
**Gráfico 3**

**Distribución por edad y tipo de afección dermatológica en mujeres.**



**Gráfico 4.**

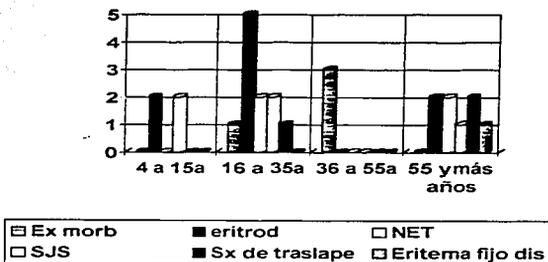
**Distribución por edad y afección dermatológica en hombres**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### Grafico 5 .

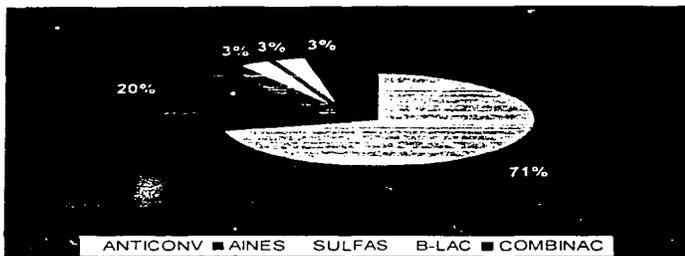
#### Distribución por edades y tipo de afección dermatológica



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Grafico 5.**

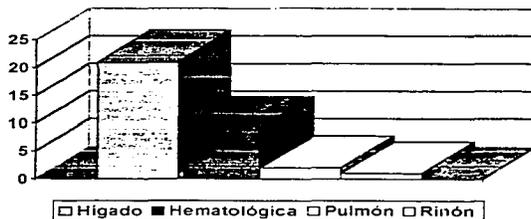
**Fármacos asociados a síndrome de hipersensibilidad.**



### AFECTACION EXTRACUTANEA

**Gráfico 6.**

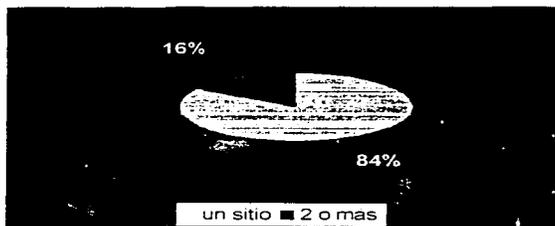
**Órganos afectados por el síndrome de hipersensibilidad por fármacos**



ESTADO DE ORIGEN

### Grafico 7

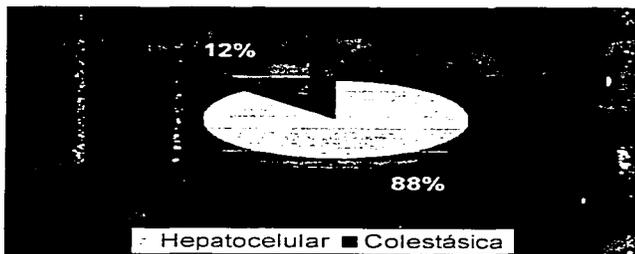
#### Afectación extracutánea



### Grafico 8

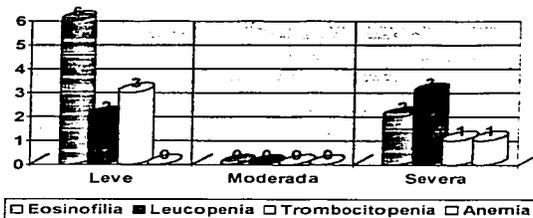
#### Afección hepática

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## Gráfico 9

### Afectación Hematológica



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

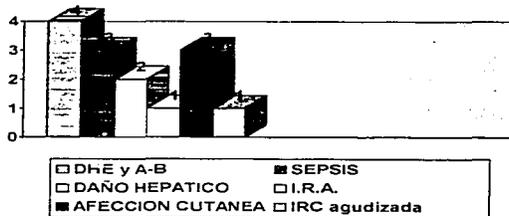
## Mortalidad

Gráfico 10



Gráfico 11

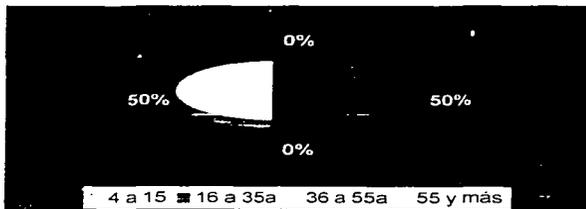
Causas de defunción



TESIS CON  
FALLA DE CANCELACION

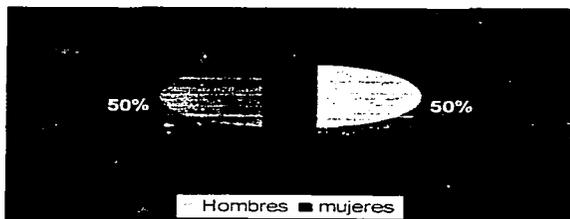
### Grafico 12

Defunciones por síndrome de Hipersensibilidad por fármacos de acuerdo a edad.



### Gráfico 13

Defunciones por síndrome de hipersensibilidad por fármacos distribuidos por sexo.



**TABLA 1.****Listado de los pacientes involucrados en el estudio**

Nombre	Afiliación	Edad	Alteración cutánea	Medicamentos involucrados
Mtz Ericka.	28007101573F91	11 años	Stevens/Johnson	Diclofenaco
Castañeda Sergio	0113010368	26 años	Stevens/Johnson	DFH
Cabrera Raúl	2092750574	25 años	N.E.T.	DFH
Sandoval Rosilvia	9291712771	45 años	Exantema Morbiliforme	DFH y Lamotrigine
García Rivera María	3081620630	68 años	N.E.T.	DFH
Cid Fernando	9491650603	28 años	Eritrodermia	DFH
Ortiz Durán J	9000811305	20 años	Eritrodermia	DFH y CMZ
Hdz. Beatriz	7187651892	35 años	Eritrodermia	DFH y CMZ
Gutierrez M.	0151320382	68 años	Eritrodermia	DFH
Camacho Urie	1684650446	5 años	Stevens Johnson	Lamotrigine
Castellanos J	0160381915	63 años	Sx Traslape	Naproxen
Lopez Elizabet	-----	19 años	Exantema morb	Naproxen
Hdz. Adelina	4800812334	24 años	Sx traslape	DFH
Balderas Juan	0681833241	4 años	eritrodermia	Lamotrigine
Huerta Iván	137350343	20 años	Exantema morb	CMZ

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Morales Darid	0672546599	48 años	Exantema morb	CMZ
Bahena Blanca	4285653287	14 años	Stevens/Johnson	Diclofenaco
Luna Miguel	0177561250	18 años	Stevens/Johnson	Sulfas
Pérez Gloria	-----	47 años	Exantema morb	DFH
Espinoza Gpe	-----	62 años	Stevens Jonhson	Ampicilina
Glz. Maria	-----	58 años	N.E.T.	AINES. Cipro
Málaga Elías	9298810345	21 años	N.E.T.	Lamotngine
Ibarra José	-----	74 años	Sx translope	DFH
		34 años	Eritrodermia	DFH
Lorenzo Maria	0162310296	74 años	Eritema F disem	Dipirona
Flores Diego	-----	60 años	Eritordermia	DFH

TRABAJOS  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSIÓN.

Las reacciones de hipersensibilidad por fármacos han sido descritas para sulfas con 23-34% de los casos, seguido de los anticonvulsivantes y AINES con un 18 y 5% de los casos respectivamente, en nuestro estudio los anticonvulsivantes ocuparon el primer lugar con 18 de 26 casos 71% , seguido de los AINES en un 20%, debemos tomar en cuenta que estos hallazgos probablemente tengan relación a que el estudio se desarrolló en un tercer nivel de atención en donde no es habitual el uso de sulfas, por otro lado debemos considerar la posibilidad de una variación farmacogenética en nuestra población que predisponga al daño por anticonvulsivantes.

En relación al periodo de tiempo entre el inicio de la ingesta del fármaco y el inicio del padecimiento la literatura considera 1 a 4 semanas (7) hasta un periodo de 3 meses, nuestro estudio se apega a estos hallazgos con un intervalo promedio de 26 días.

Con respecto a las alteraciones dermatológicas preocupan realmente nuestros hallazgos, debido a que en la literatura el hallazgo cutáneo más común es el exantema morbiliforme, así como un riesgo del 30% por día de evolucionar a una reacción cutánea más grave si el fármaco responsable no es suspendido (4) y es por esta razón y probablemente razones farmacogenéticas a las que atribuyo que en nuestra serie 9 casos presentaron eritrodermia y 9 síndrome de Stevens-Johnson y N.E.T ya que existió un tiempo promedio de retraso en el diagnóstico de 15 días.

Otro dato que destaca es la frecuencia de la afectación hepática (80%), en relación al 60% reportado por Roujeau y Stern (4). también en nuestra serie el daño hepático colestásico se asocia a un curso más grave de la enfermedad.

Las causas de mortalidad en nuestro estudio fueron similares a las referidas por Vittorio y Muglia (5) es decir, sepsis, desequilibrio hidroelectrolítico y ácido base, insuficiencia renal aguda, sin embargo el riesgo de muerte por fenómenos tromboticos

TRABAJO CON  
FALLA DE ORIGEN

en nuestra serie fue menor, en cuanto a la falla renal es importante considerar que la presentaron pacientes con consumo de AINES probablemente debido a que estos fármacos. Juegan un papel importante en la regulación del flujo plasmático renal y en la función tubular debido a la inhibición en la síntesis de PGE2.

El hecho de haber encontrado a los anticonvulsivantes asociados a defunción en hombres y a los AINES en el caso de las mujeres requiere probablemente estudiar un mayor número de casos para evaluar el inicio de los mecanismos por los que se da este hecho.

Los factores de mal pronóstico son similares a los referidos en la literatura(5) es decir: eosinofilia severa, leucopenia, daño hepático colestásico, porcentaje de superficie cutánea afectada.

El estudio demuestra que deben capacitarse médicos de primer contacto y segundo nivel para realizar el diagnóstico en forma oportuna y suspender el fármaco responsable lo antes posible debiendo realizar estudios que analicen los rasgos farmacogenéticos en nuestra población que ayuden a establecer en un futuro un tratamiento con enfoque preventivo de estas enfermedades que hasta el momento nos toman por sorpresa.

## CONCLUSIONES

1.-El síndrome de hipersensibilidad por medicamentos es un padecimiento que no es infrecuente, cobra una elevada mortalidad y es poco reconocido originando retraso en el diagnóstico y por tanto en la suspensión de medicamentos involucrados.

2.-Su complejidad clínica y fisiopatológica lleva a considerar múltiples diagnósticos diferenciales entre ellos: Síndromes hipereosinofílicos, LES, Linfomas, Síndromes mononucleósicos (por infección por virus de Epstein-Barr, infección por citomegalovirus, Síndrome retroviral agudo, etc)

3.-Constituye un motivo frecuente de demandas hacia el instituto debido a que el paciente no alcanza a comprender que un medicamento para ayudarlo puede potencialmente dañarlo.

4.-Los factores que hablan de un comportamiento agresivo de la enfermedad son: Afectación hepática colestásica, porcentaje de superficie cutánea afectado, eosinofilia severa, leucopenia menor a 2,000 y probablemente el fármaco ingerido, es decir no es lo mismo el desarrollo de exantema morbiliforme por penicilina que por anticonvulsivos, teniendo estos un curso más grave con mayores posibilidades de afección multiorgánica.

5.-Las mujeres en nuestro estudio tuvieron evoluciones más severas por AINES y los hombres con anticonvulsivantes.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

6.-Las sulfas en nuestro estudio no fueron una causa frecuente de la enfermedad probablemente por un sesgo de selección debido a que todo el estudio se desarrollo en un tercer nivel de atención, por lo que, debe seguirse considerando como uno de los medicamentos más asociados a eventos graves.

7.-Es altamente probable que la enfermedad sea más frecuente en nuestro país y además de un curso más grave tomando en cuenta que los acetiladores lentos como sucede en nuestra población puedan generar una mayor cantidad de metabolitos reactivos (señales peligrosas) que puedan desencadenar la enfermedad por lo que la incidencia reportada en la literatura anglosajona debe evaluarse con cautela.

8.-El presente estudio debe apoyarse en un futuro por otros que estudien sistemas enzimáticos hepáticos, capacidad de acetilación, tipos genéticos de P450, sistemas de epóxido hidrolasas, métodos para evaluar activación linfocitaria, con el objeto de poder en un futuro establecer un enfoque preventivo a estas reacciones hasta el momento inesperadas, y que por cierto no deben más ya ser consideradas así.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.-RS. Gruchalla MD. Clinical assessment of drug induced disease. *Lancet* 2000;356:1505-11.
- 2.-SR Knowles, J Uetrecht, N H Shear. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet* 2000;356:1587-91.
- 3.-JA Meyer et al. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000;356:1667-71.
- 4.-JC Roujeau MD, R S Stern MD. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331(19):1272-84.
- 5.-C. Vittorio MD, J J Muglia MD. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995 ;155 :2285-90
- 6.-RS Gruchalla MD. Drug metabolism, danger signals, and drug induced hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ;108(4) :475-88.
- 7.- Fernandez DG, VG Patos, AC Rodellas. Síndrome de Stevens-Johnson/Necrosis Epidérmica Tóxica. *Piel* 2001;16:444-57.
- 8.- Kaufman DW, Shapiro S. Epidemiological assessment of drug induced disease. *Lancet* 2000;356:1339-43.
- 9.- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet* 2000;356:1255-59.
- 10.-Morkunas AR, Miller MB. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Dermatology Clinics* 1997;14(4):1-17.
- 11.- Nebert DW, Rusell DW. Clinical importance of the cytochromes p450. *Lancet* 2002;360:1155-62.
- 12.-Roujeau JC, Kelly JP. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or Toxic Epidermal Necrosis. *NEngJMed* 1995;333:1600-07.
- 13.-P Wolkenstein, J Revuz. Toxic Epidermal Necrosis. *Dermatology Clinics* 2000;18:1-21.
- 14.-Roujeau JC, Revuz J. Toxic epidermal necrosis : an expanding field of knowledge. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:301-02.
- 15.-Ting HC, Adam, BA. Stevens-Johnson syndrome: a review of 34 cases. *Int J Dermatol* 1985;24:587-91.
- 16.-Saiag P. , Caumes E, Chosidow O, Revuz J, Roujeau JC. Drug-induced toxic epidermal necrosis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol*.1990;26:567-574.

- 17.- Wolkenstein P, Charue D, Laurent P, Revus J, Roujeau JC, Bagot M. Metabolic predisposition to cutaneous adverse drug reactions : role in toxic epidermal necrolysis caused by sulfonamides and anticonvulsants. Arch Dermatol 1995;131:544-551.
- 18.-Friedman PS, Strickalnd I, Pirmohamed M, Park BK. Investigations of mechanism in toxic epidermal necrolysis induced by carbamacepine. Arch Dermatol 1994;130:598-604.
- 19.- Stephens MDB. Definitions and classifications of adverse reactions terms. In: Stephens MDB, Talbot JCC, Routledge PA, eds. The detection of new adverse reactions, 4<sup>th</sup> edn. London: Macmillian Reference, 1998:32-44.
- 20.-Shear N, Spielberg S. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: in vitro assessment of risk. J Clin Invest 1988;82:1826-32.
- 21.- Vittorio C, Muglia J. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Arch Intern Med 1995;155:2285-90.
- 22.-Spielberg S, Gordon G, Blake D, Mellits D, Bross D. Anticonvulsant toxicity in vitro: possible role of arene oxides. J Pharmacol Exp Ther 1981;217: 386-89.
- 23.- Uetrecht J. New concepts in immunology relevant to idiosyncratic drug reactions: the "danger hypothesis" and innate immune system. Chem Res Toxicol 1999;12: 387-95.
- 24.- Paul C , Wolkenstein P, Adle H, et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. Br J Dermatol 1996; 134: 710-14.
- 25.- Patterson R, Miller M, Kaplan M. Effectiveness of early therapy with corticosteroids in Stevens-Johnson syndrome: experience in 41 cases and a hypothesis regarding pathogenesis. Ann Allergy 1994; 73: 27-34.
- 26.- Giren V, Pirmohamed M, Kitteringham N. Genetic analysis of microsomal epoxide hydrolase in patients with carbamazepine hypersensitivity. Biochem Pharmacol 1995;50: 353-59.
- 27.- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 1998; 279:1200-05.
- 28.- Cribb A, Spielberg S. Sulfamethoxazole is metabolized to the hydroxylamine in humans. Clin Pharmacol Ther 1992; 51: 522-26.
- 29.- Muns A, De Voss J, Hooper W, Dickinson R, Gillam E. Bioactivation of phenytoin by human cytochrome P450: characterization of the mechanism and targets of covalent adduct formation. Chem Res Toxicol 1997; 10: 1049-58.
- 30.- Rawlins MD, Thompson JW. Pathogenesis of adverse drug reactions . In: Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press, 1977:10.