



Nota clínica

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: revisión de la experiencia clínica en un Hospital Universitario (1989-2008)

Carla Ferrándiz-Pulido^{a,*}, Daniel García-Fernández^a, Pablo Gómez-Morell^b, Ricard Palao^b y Vicente García-Patos^a

^aServicio de Dermatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^bServicio de Cirugía Plástica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de marzo de 2010

Aceptado el 14 de diciembre de 2010

Palabras clave:

Síndrome de Stevens-Johnson
Necrólisis epidérmica tóxica
Síndrome de Lyell
Toxicodermia

RESUMEN

Fundamento y objetivo: El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son toxicodermias graves, consideradas formas polares clínico-patológicas de una misma entidad.

Objetivo: Describir las características clínicas y epidemiológicas del complejo SSJ/NET en un Hospital Universitario.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de SSJ/NET en un centro que dispone de una Unidad de Quemados (UQ) de referencia (1989-2008).

Resultados: Incluimos 71 pacientes (39 SSJ, 32 NET), con una media del 62,5% de superficie corporal total afecta y un 25,9% desepitelizada. El 100% presentaron afectación de mucosas. El número medio de medicamentos sospechosos por paciente fue de 2,3, destacando los antiinflamatorios y anticomiciales. El tratamiento tópico más utilizado fue la sulfadiazina argéntica y se administraron glucocorticoides sistémicos al 90% de pacientes. El 20% fallecieron.

Conclusiones: Las características epidemiológicas y clínicas de nuestra serie coinciden con las comunicadas en la literatura. La retirada temprana de los medicamentos sospechosos, el ingreso temprano en una UQ y las curas tópicas con sulfadiazina argéntica son las claves para el manejo del SSJ/NET.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the clinical experience of a University Hospital (1989-2008)

ABSTRACT

Keywords:

Stevens-Johnson syndrome
Toxic epidermal necrolysis
Lyell syndrome
Cutaneous drug reaction

Background and objectives: Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are life-threatening drug reactions considered to be part of a single spectrum disease.

Aim: The aim of this work is to describe the clinical and epidemiological characteristics of the complex SJS/TEN in a reference University Hospital.

Patients and methods: Retrospective study of patients diagnosed with SJS/TEN in a Hospital provided with a reference burn unit (1989-2008).

Results: We included 71 patients, 34 SJS and 32 TEN. They presented an average of 62.5% of the body surface area affected and 25.9% of epidermal sloughing. Mucosal involvement was present in all of them. The average of suspected drugs were 2.3 per patient, being painkillers, NSAID and antiepileptic drugs the most frequent. Silver sulfadiazine was the topical treatment most frequently used and 90% received systemic steroids. A fatal outcome was present in 20% of the patients.

Conclusions: The epidemiological and clinical data were consistent with those of other series. Discontinuation of the offending drug, as well as the early admission to a burn unit are the clues for the management of SJS/TEN. Topical treatment with silver sulfadiazine has shown to be useful and safe.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 40879cfp@comb.cat (C. Ferrándiz-Pulido).

Introducción

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell son procesos dermatológicos graves, con afectación multisistémica, mayoritariamente debidos a fármacos y que suelen requerir ingreso hospitalario. Su solapamiento clínico, etiológico e histopatológico justifica la denominación de complejo «síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica» (SSJ/NET)^{1,2}.

La Unidad de Quemados (UQ) de nuestro centro es referente para los pacientes con SSJ/NET de Cataluña y Baleares, en especial para los más graves. El abordaje es multidisciplinar, con intervención de dermatólogos, cirujanos plásticos, internistas, intensivistas y oftalmólogos, entre otros profesionales sanitarios.

Exponemos la experiencia del Hospital Universitari Vall d'Hebron (Barcelona) en la atención de pacientes afectados de SSJ/NET durante los últimos 20 años.

Material y métodos

Revisamos retrospectivamente las historias clínicas codificadas con los diagnósticos de SSJ/NET entre 1989 y 2008. Los criterios clínicos que se utilizaron para identificar a los casos de SSJ/NET fueron los propuestos por Bastuji-Garin³. Se incluyeron 71 pacientes, 27 de ellos con diagnóstico confirmado histológicamente.

Recopilamos sistemáticamente los siguientes datos: diagnóstico clínico, edad, sexo, afectación sistémica, mucosa y anexial, porcentaje de superficie corporal total (SCT) de piel afectada y de piel desepitelizada, alteraciones analíticas, enfermedades de base, número de fármacos administrados previamente al inicio del cuadro, indicación y demora en su retirada, duración de la estancia hospitalaria, tratamientos pautados y evolución clínica, incluyendo las complicaciones y las secuelas acaecidas.

Se consideraron como sospechosos todos aquellos fármacos introducidos en las 8 semanas previas a la aparición del cuadro, descartándose los que se venían administrando continuamente desde antes⁴.

Resultados

Clínica y epidemiología

Incluimos un total de 71 pacientes (39 SSJ y 32 NET), de los que 37 eran varones (52%). La edad media fue de 41 años (rango, 1-88); trece (18,3%) eran menores de 18 años (incluidos en otra publicación: Ferrándiz-Pulido C, et al. J Europ Acad Dermatol Venereol. En prensa 2010).

La SCT media afectada fue del 62,5% y desepitelizada del 25,9%; ambos parámetros fueron superiores en los casos de NET (76,1 y 55,1%, respectivamente) (fig. 1). El signo de Nikolsky estaba presente en 32 pacientes. Todos tenían afectación de mucosas, con una media de 3 mucosas afectadas por paciente (mucosa oral 94,4%, ocular 77,5% y genitourinaria 76,1%) (fig. 2). Un 15,5% tenían afectación de los anejos cutáneos: 2 hiperhidrosis, 8 onicopatía, 4 alopecia de las pestañas y/o las cejas.

Todos tenían también signos y/o síntomas sistémicos, incluyendo malestar general (100%), fiebre (60,6%), odinofagia (25,4%), prurito (23,9%), adenopatías (12,7%), disnea (15,5%), hipotensión arterial (9,9%) y artromialgias (5,6%).

En un 77,5% de casos se detectaron alteraciones bioquímicas, siendo las más frecuentes la hipoproteinemia y la hipoalbuminemia (54,9%). Otras alteraciones detectadas incluían: elevación de las enzimas hepáticas (42,3%), hiponatremia e hipopotasemia (28,2%), uremia (21,1%), elevación de la creatinina (19,7%) e hipocalcemia (5,6%). Un 73,2% de pacientes tenían alteraciones hematológicas: desviación de la fórmula leucocitaria a la izquierda (45,1%), anemia (33,8%), velocidad de sedimentación globular elevada (21,1%), disminución del tiempo de Quick (23,9%), plaquetopenia (18,3%), eosinofilia (9,9%) y leucopenia (9,9%).

Dos pacientes sufrieron dos episodios de SSJ/NET: un SSJ que recidivó al cabo de un mes de la resolución del episodio inicial, y otro que tras un primer episodio de SSJ presentó una NET, años más tarde, al reintroducir accidentalmente uno de los fármacos sospechosos iniciales.

El 40,8% de los pacientes estaban inmunodeprimidos: 18,3% infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH),



Figura 1. Necrólisis epidérmica tóxica con despegamiento epidérmico que afecta a más del 50% de la superficie corporal total.

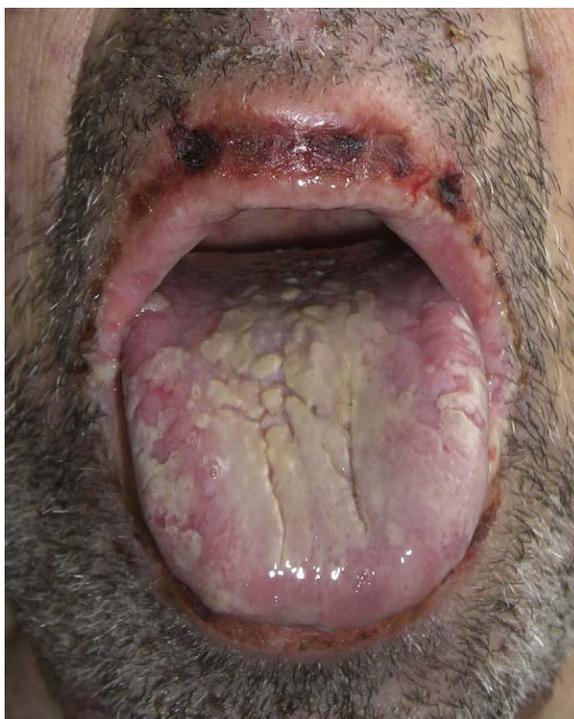


Figura 2. Mucositis oral con eritema, erosiones y costras en labios y lengua en paciente diagnosticado de síndrome de Stevens-Johnson.

16,9% presentaban hepatopatía crónica, 14,1% neoplasias y 8,4% diabetes mellitus. Además, 7 enfermos (9,8%) recibían glucocorticoides a dosis altas antes del inicio de la toxicodermia. Un 14,1% de SSJ/NET debutaron durante el ingreso hospitalario por otros motivos.

1.1. Fármacos implicados

Nuestros pacientes tomaban una media individual de 4,3 fármacos, de los que 2,4 se consideraron sospechosos. El intervalo de latencia medio entre su introducción y el comienzo de las lesiones cutáneas fue de 12,8 días.

El tiempo de demora en la retirada de los fármacos sospechosos pudo precisarse en 57 pacientes (80%). Los fármacos probablemente implicados continuaban administrándose al inicio de las lesiones cutáneas en 52 de ellos (91,2%), demorándose su retirada 3,6 días de media. En dos casos el medicamento presuntamente implicado todavía no había sido retirado cuando el paciente falleció.

Los fármacos sospechosos fueron administrados para la profilaxis y tratamiento de crisis convulsivas en el 19,7% de los pacientes. Otras indicaciones, por orden de frecuencia, fueron: infecciones banales de vías respiratorias altas (15,5%); infección por VIH (14,1%); otras infecciones (11,3%) incluyendo 3 abdominales, 3 respiratorias, una celulitis y una meningitis; hiperuricemia (11,3%); dolor (9,9%) y diversas neoplasias (2,8%).

Los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados fueron los antiinflamatorios no esteroideos (AINE)/analgésicos y los antiepilépticos (tabla 1). El fármaco individual más comúnmente sospechoso fue el trimetoprim-sulfametoxazol (14,1%), prescrito en la mitad de estos casos como profilaxis de la toxoplasmosis en pacientes VIH positivos. En segundo lugar estaba el paracetamol (12,7%), generalmente en combinación con otros fármacos, excepto en un único caso de NET. Otros medicamentos implicados fueron la carbamacepina y el alopurinol. Sólo 1 de los 8 pacientes que tomaban alopurinol tenía antecedentes de gota. La nevirapina fue el único antirretroviral implicado.

1.2. Tratamiento y evolución

Requirieron ingreso en la UQ y/o Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) un 20,5% de SSJ y el 100% de NET. La demora media entre el inicio de los síntomas y el ingreso en estas unidades fue de 4,4 días. Otros datos se resumen en la tabla 2.

Sesenta y cuatro pacientes recibieron glucocorticoides sistémicos; en los 7 que los recibían antes del inicio de la toxicodermia, se mantuvieron. Cuatro pacientes, 3 de ellos niños, recibieron además inmunoglobulinas intravenosas, falleciendo uno por shock séptico.

Más de la mitad se trataron tópicamente con sulfadiacina argéntica; otros tratamientos tópicos empleados fueron los corticoides, agua de Burow, fomentos con permanganato potásico y antibióticos tópicos.

Aparecieron complicaciones en el 53,5% de casos: infecciones genitourinarias (22,5%), mucocutáneas (18,3%), respiratorias (15,5%) y sepsis (14,1%). Los principales gérmenes aislados fueron *Candida albicans* (28,6%), *Escherichia coli* (17,8%) y *Pseudomonas aeruginosa* (14,3%). Como complicaciones no infecciosas se incluyeron: insuficiencia respiratoria aguda (21,1%), insuficiencia renal aguda (14,1%), hemorragia digestiva (7%) y descompensación hepática (7%). Se realizaron serologías frente a *Mycoplasma*

Tabla 1
Grupos de fármacos sospechosos más frecuentes^a

	NP	%
AINE	21	29,58
Anticomieles	18	25,35
β-lactámicos	14	19,72
Sulfamidas	10	14,08
Alopurinol	8	11,27
TARGA	6	8,45

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; NP: número de pacientes; TARGA: terapia antirretroviral de gran actividad; %: porcentaje.

^a El porcentaje total es superior al 100% porque algunos pacientes ingirieron múltiples fármacos durante el periodo de sospecha.

Tabla 2
Datos más relevantes en el manejo y la evolución de los pacientes

	SSJ	%	NET	%	TOTAL	%
<i>Duración total del ingreso (días)</i>	10,1		21,1		15,1	
UQ/UCI (días)	3		15,5		8,62	
<i>Corticoides sistémicos^a (NP)</i>	35	89,7	29	90,6	64	90,1
Dosis inicial (mg/d PDN)	67		89		77	
Duración tratamiento (días)	15,4		11,1		13,4	
Demora en su introducción (días)	5,6		3,4		4,72	
<i>Curas tópicas</i>						
Sulfadiacina argéntica (NP)	10	25,6	31	96,9	40	56,3
Corticoides (NP)	12	30,8	0	0,0	12	16,9
<i>Complicaciones</i>						
Infecciosas (NP)	14	35,9	14	43,8	28	39,4
No infecciosas (NP)	9	23,1	16	50,0	25	35,2
<i>Decesos^b (NP)</i>	5	12,8	8	33,3	13	20,6
<i>Secuelas^b (NP)</i>	4	10,3	11	45,8	15	23,8

NP: número de pacientes; PDN: prednisona; UCI: unidad de cuidados intensivos; UQ: unidad de quemados.

^a Dosis inicial de corticoides, período de administración y demora en su introducción desde el inicio de la clínica mucocutánea.

^b De un total de 63 pacientes (8 se perdieron en el seguimiento).

pneumoniae y los virus herpes simple (VHS) 1 y 2, varicela-zóster (VVZ), citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr (VEB), herpes humano (VHH) tipo 6 y 7 y parvovirus en 4 pacientes. Sólo la serología frente a micoplasma confirmó una infección reciente en el SSJ recidivante.

De los 63 casos con seguimiento disponible, 15 presentaron alguna secuela, especialmente los afectos de NET. Destacaban las secuelas oculares (12 pacientes [19%]; distriquia de pestañas, alopecia de cejas, sinequias conjuntivales, conjuntivitis crónica, fotofobia, ectropion, epífora y/o disminución de la agudeza visual), orales (7 pacientes [11,1%]; depapilación lingual, anquiloglosia o ulceraciones), ungueales (6 casos [9,5%]; onicomadesis, hiponiquia, fragilidad ungueal y/o hiperqueratosis subungueal), hiperpigmentación cutánea (3 casos [4,7%]), hiperhidrosis (2 [3,2%]) y, finalmente y de forma aislada, *diabetes mellitus* insulinodependiente, disestesias, estrés postraumático y vaginitis crónica.

Fallecieron 13 pacientes, 9 de ellos con enfermedades consuntivas (siete neoplasias, una cirrosis hepática y otra esclerosis múltiple). Los fármacos implicados fueron AINE/analgésicos, β -lactámicos, antiepilépticos, alopurinol, trimetoprim-sulfametoxazol y diuréticos. Las causas de exitus fueron: fallo multiorgánico, parada cardiorrespiratoria y shock séptico (2 pacientes cada una), neumonía por *Staphylococcus aureus*, encefalopatía hepática secundaria a diuréticos, deterioro neurológico progresivo, insuficiencia hepatorenal, insuficiencia respiratoria aguda y edema agudo de pulmón. Finalmente, otro enfermo con antecedentes de SSJ murió debido a la progresión clínica del nuevo episodio de NET.

Discusión

El SSJ y la NET se consideran dos variantes de una misma entidad con unos mecanismos etiopatogénicos comunes, causadas casi exclusivamente por medicamentos^{2,5}. En nuestra serie, un paciente sufrió un episodio de SSJ que recidivó a los 6 años en forma de NET tras la readministración inadvertida de uno de los fármacos sospechosos, apoyando la estrecha relación entre ambos procesos. Las recidivas son excepcionales excepto si se readministra el fármaco responsable del episodio inicial u otro emparentado capaz de ocasionar una reacción cruzada⁶.

Cualquier fármaco puede desencadenar esta enfermedad, pero los implicados más frecuentemente son los antimicrobianos, las sulfamidas, el alopurinol, los AINE y los β -lactámicos^{4,7,8}. En un estudio que recopiló 379 pacientes y 1.505 controles, el alopurinol

fue el fármaco causal más común⁴. En nuestra serie, los AINE/analgésicos fueron el grupo farmacológico más habitual, aunque su valor etiopatogénico real es polémico, ya que suelen administrarse combinados con otros medicamentos. Como fármaco individual, el más frecuente fue el trimetoprim-sulfametoxazol. Muy cerca aparece el paracetamol, que se considera más un espectador inocente que un agente causal⁷. Sin embargo hay casos de recidiva clínica tras su readministración o en los que, como en uno de nuestros pacientes, es el único medicamento sospechoso⁹.

Según la literatura, el mayor riesgo de desarrollar un SSJ/NET está durante las 8 primeras semanas tras la introducción de un tratamiento⁴; según nuestros datos, este intervalo quedaría fundamentalmente acotado entre la semana 1 y 3. Hay que recalcar que siempre debe hablarse de medicamento sospechoso más que de causal, ya que atribuir con seguridad la responsabilidad etiológica a un fármaco concreto es muy difícil. Hasta la fecha, ninguna prueba diagnóstica es infalible, y la más fiable, la readministración del fármaco, es éticamente inaceptable por ser potencialmente letal. La media de fármacos sospechosos por paciente fue 2,4. De acuerdo con la literatura¹⁰, lo habitual es que no haya sólo uno y, por tanto, hay que recomendar evitar todos ellos.

Se ha sugerido que las infecciones, en especial las virales, podrían actuar como cofactores patogénicos. En la práctica clínica se ha recomendado determinar, mediante serologías o reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en sangre periférica, una posible infección por VHS 1/2, VVZ, CMV, VEB, VHH 6/7, parvovirus y *Mycoplasma pneumoniae*¹¹.

Las bases para el tratamiento del SSJ/NET son la identificación y retirada precoces de los fármacos responsables y el ingreso urgente en una UQ o UCI especializada¹². La suspensión temprana de todos los tratamientos sospechosos es vital, siendo el factor pronóstico más importante¹³. La demora en la retirada de los fármacos sospechosos estaría justificada por el aspecto falsamente banal de las lesiones iniciales.

El ingreso en una unidad especializada permite la aplicación experimentada de medidas de soporte vital enérgicas y cuidados mucocutáneos especializados^{12,14}. Estos cuidados dermatológicos incluyen las curas de la piel desepitelizada, la higiene oral con antisépticos y/o antifúngicos (clorhexidina o nistatina), el tratamiento del prurito con antihistamínicos orales y corticoides tópicos y, en caso de afectación ocular, la valoración y tratamiento oftalmológicos^{12,14}. Los antibióticos sistémicos sólo deben administrarse en caso de sobreinfección demostrada o altamente

probable, recomendándose realizar frotis cutáneos sistemáticos cada 2-3 días para tener identificados cuanto antes a los gérmenes implicados^{12,15}.

Respecto a los tratamientos sistémicos propuestos para el SSJ/NET, los datos siguen siendo contradictorios¹⁶. No hay evidencias suficientes sobre la superioridad de ningún tratamiento (glucocorticoides, gammagobulinas intravenosas o tratamiento de soporte)¹⁷. La observación de SSJ/NET en pacientes que previamente recibían glucocorticoides añade todavía más dudas sobre su eficacia en esta toxicodermia. En nuestra experiencia, los corticoides sistémicos tampoco aumentan la morbimortalidad comparándola con la de otras series.

El cuidado de la piel desepitelizada es fundamental para mejorar el pronóstico y minimizar el riesgo de infecciones. Algunos autores evitan el uso de sulfadiacina argéntica por su riesgo potencial de provocar sensibilización sistémica y leucopenias transitorias^{18,19}. Sin embargo, en nuestro centro, con una larga experiencia en pacientes quemados, se utilizó en el 97% de los NET, sin que se produjesen estas complicaciones. Por tanto, excepto cuando se sospeche la implicación patogénica de las sulfamidas, la sulfadiacina argéntica es una terapia eficaz y segura, en especial si existen áreas denudadas.

Las complicaciones, más frecuentes en la NET, se relacionan con la pérdida de la integridad de la barrera cutánea (como las infecciones, las hemorragias y las provocadas por la pérdida de hidroelectrolitos) y la insuficiencia respiratoria. La recuperación suele ser lenta (semanas) y la curación puede ocasionar cicatrices, especialmente trascendentes en las mucosas (sinequias y estenosis). Las secuelas más graves son las oculares, ocasionando incluso ceguera⁵.

Las tasas de mortalidad varían entre menos de un 10% para el SSJ y más de un 30% para la NET, con una mortalidad global media de un 20%¹⁹. Estos datos concuerdan con los de nuestra serie, pese al sesgo que supone tener unidades de referencia a la que acuden preferentemente los casos más graves. Las principales causas de muerte son la sepsis y el fallo multiorgánico²⁰.

El complejo SSJ/NET es una verdadera urgencia dermatológica que requiere atención por equipos multidisciplinares. Cualquier fármaco puede estar potencialmente implicado, siendo los más frecuentes los AINE/analgésicos, anticomiciales, β -lactámicos, antirretrovirales y alopurinol. Los principales factores pronósticos son el ingreso temprano en una unidad especializada, la retirada inmediata de los fármacos sospechosos y las enfermedades concomitantes. Las curas con sulfadiacina argéntica son eficaces y seguras, mientras que los glucocorticoides sistémicos no parecen influir en el pronóstico. Es fundamental la monitorización estrecha para detectar complicaciones y secuelas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol*. 2005;153:241-53.
2. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol*. 1994;102:28-30.
3. 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.
4. 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;58:25-32.
5. García Fernández D, García-Patos Briones V, Castells Rodellas A. Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica. *Piel*. 2001;16:444-57.
6. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:181-200.
7. 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;333:1600-7.
8. Mao Martín L, Hernandez Blanco C, Antolín Arias J, Cabello Carro J. Imagen de la semana. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:320.
9. Halevi A, Ben-Amitai D, Garty BZ. Toxic epidermal necrolysis associated with acetaminophen ingestion. *Ann Pharmacother*. 2000;34:32-4.
10. Fritsch P. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Eur J Dermatol*. 2008;18:216-7.
11. Teraki Y, Murota H, Izaki S. Toxic epidermal necrolysis due to zonisamide associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol*. 2008;144:232-5.
12. Freiman A, Borsuk D, Sasseville D. Dermatologic emergencies. *CMAJ*. 2005;173:1317-9.
13. Laguna C, Martín B, Torrijos A, García-Melgares ML, Febrer I. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: experiencia clínica y revisión de la literatura especializada. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:177-85.
14. Hazin R, Ibrahim OA, Hazin MI, Kimyai-Asadi A. Stevens-Johnson syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Ann Med*. 2008;40:129-38.
15. Fromowitz JS, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Practical guidelines for the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Int J Dermatol*. 2007;46:1092-4.
16. Heymann WR. Toxic epidermal necrolysis 2006. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:867-9.
17. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:33-40.
18. Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM, MacKool B, Tompkins RG. A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil*. 2000;21:199-204.
19. Aguémon AR, Hougbe F, Yaméogo TM, Tchaou B, Madougou S, Lokossou T, et al. Toxic epidermal necrolysis. Epidemiologic, clinic and therapeutic aspects at Cotonou University and National Teaching Hospital. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2006;25:505-9.
20. Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1:349-60.