

# Grandes dosis de corticoides sistémicos en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: descripción de siete casos y revisión de la literatura

*Treating Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis with high dose of glucocorticosteroids: report of seven cases and review of the literature*

Juan Carlos Diaz<sup>1</sup>, Diego Bonilla<sup>1</sup>, Ana Francisca Ramírez<sup>2</sup>, Melba Cristina Herrera<sup>2</sup>, Luis Fernando Ramírez<sup>1</sup>, Carlos Daniel Serrano<sup>1,3</sup>

1. Servicio de Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

2. Servicio de Dermatología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

3. Unidad de Alergia, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

## Resumen

**ANTECEDENTES:** El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica hacen parte del espectro de reacciones medicamentosas graves caracterizadas por una destrucción progresiva de la piel y las mucosas, y que son mediadas por una respuesta inmunitaria exagerada.

A pesar de los múltiples avances en el entendimiento de su fisiopatología, no existe un tratamiento farmacológico que tenga suficiente evidencia clínica como para respaldar su uso de manera rutinaria. No obstante, a través de los años, varios investigadores han utilizado esteroides, con diferentes resultados.

El objetivo del presente trabajo fue describir nuestra experiencia con el uso de esteroides en dosis grandes, para el manejo del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la Fundación Valle Lili (Cali, Colombia) con diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de mayo de 2010. Se registraron datos clínicos, epidemiológicos y resultados de pruebas de laboratorio solicitados a su ingreso al servicio de urgencias; se excluyeron los pacientes con un tiempo mayor de 10 días, desde el inicio de los síntomas hasta su ingreso a la institución.

**RESULTADOS:** Se incluyeron siete pacientes, con una edad promedio de 44 años (rango, 27 a 56 años), de los cuales, cinco eran mujeres; se registraron seis casos del síndrome de Stevens-Johnson y uno de necrólisis epidérmica tóxica. La mayoría de los pacientes presentaron una reacción cutánea generalizada, uno presentó un importante compromiso de las mucosas exclusivamente.

En promedio, los esteroides se iniciaron 4,4 días después del inicio de los síntomas, con una duración del tratamiento de 3,7 días (rango, 3 a 5 días) y una estancia hospitalaria total promedio de 10,2 días (rango, 4 a 19 días). El efecto secundario más común fue hipototasemia leve (6 de los 7 pacientes); una paciente presentó hiperglucemía, que requirió manejo con insulina, y bradicardia asociada al uso de metilprednisolona al tercer día de iniciado el tratamiento. Dos pacientes presentaron sepsis sin aislamiento del germen, lo que conllevó a una mayor estancia hospitalaria en uno de ellos.

## Correspondencia:

Carlos Daniel Serrano

Email: cd\_serrano@yahoo.com

Recibido: 5 de septiembre de 2010.

Aceptado: 3 de enero de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

**CONCLUSIÓN:** En nuestra serie de pacientes, el uso de grandes dosis de esteroides se asoció a una rápida resolución de las manifestaciones cutáneas, teniendo como efecto secundario más frecuente la hipopotasemia leve que mejoró de forma adecuada con la reposición.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, corticoides, erupciones cutáneas.

## Summary

**INTRODUCTION:** Stevens- Johnson (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) are considered to be the same diseases but of different severities across a spectrum; they are severe drug reactions characterized by a progressive involvement of skin and mucous membranes, caused by alterations in the immune response. Despite multiples advances in knowledge of the physiopathology of this disease, to date there is no pharmacological treatment with enough clinical evidence to be called a standard treatment. Glucocorticosteroids are one of the treatments used for SJS and TEN with different results among the published literature. This paper pretends to describe our experience with high dose of glucocorticosteroids for the treatment of SJS and TEN.

**METHODS:** We performed a retrospective review of all medical charts of patients with diagnosis of SJS or TEN hospitalized in our clinic, between January 1 of 2006 and May 31 of 2010. Clinical information, epidemiological data and laboratory tests were analyzed. Patients younger than 18 years or with more than 10 days of evolution previous to the admission were excluded.

**RESULTS:** Seven patients were included, with an average age of 44 years (27 – 57 years), five were women, six cases had diagnoses of SJS and one of TEN. 5 patients had a generalized skin disease and 1 patient had only mucous membranes involvement. Corticosteroids were initiated in average 4,4 days after the onset of symptoms, with an average in the duration of treatment of 3,7 days (3 to 5 days), and an average of 10,2 days of hospitalization (4 to 19 days). Side effects were mild hypokalemia in 6 of the 7 patients, 1 patient presented bradycardia and hyperglycemia at the third day of treatment with methylprednisolone. Two patients had sepsis without isolation of any microorganism; one of the patients with sepsis required a longer hospitalization.

**CONCLUSION:** In our series, the use of high dose of corticosteroids was associated with a prompt clearance of lesions; mild hypokalemia was the most frequent side effect.

**KEY WORDS:** Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, corticosteroids, cutaneous eruptions

## Introducción

El síndrome Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son enfermedades caracterizadas por la afección progresiva de la piel y las mucosas (con aparición de exantema bulloso, lesiones en diana atípicas, erosiones y máculas), que frecuentemente se acompaña de compromiso de diferentes órganos, incluidos pulmones, riñones e hígado. La mayoría de los casos son secundarios al uso

de medicamentos y en una menor proporción se asocian a infecciones (particularmente, por *Mycoplasma* y virus herpes de tipo 6).

Actualmente, se considera que estas dos entidades hacen parte de un mismo espectro; se clasifican como síndrome de Stevens-Johnson cuando el porcentaje de piel desprendida es menor de 10 % y, como necrólisis epidérmica tóxica, cuando éste es superior a 30%. Cuando el porcentaje comprometido se encuentra entre 10 y 30%,

se clasifica como un síndrome de superposición<sup>1</sup>. En la histología se ha descrito una extensa infiltración de linfocitos CD8, con aumento en la expresión de moléculas de adhesión, FAS ligando, perforina, granzima B, interleucinas (IL) 2, 3 y 13, factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e interferón gamma (IFN $\gamma$ )<sup>2-5</sup>. No obstante, a pesar de los múltiples avances en el entendimiento de su fisiopatología, no hay un consenso en cuanto a la mejor estrategia de tratamiento.

Aunque son condiciones poco frecuentes, la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson se asocian a una elevada morbilidad y mortalidad (hasta 30% en pacientes con necrólisis epidérmica tóxica)<sup>6</sup> y un gran impacto económico, tanto para la sociedad como para los sistemas de salud, dado por estancias prolongadas en las unidades de cuidados intensivos, el manejo de complicaciones y, en algunas oportunidades, el uso de medicamentos y tratamientos costosos. Lo anterior justifica la búsqueda de tratamientos efectivos en la modificación de la respuesta inmunitaria: inmunoglobulina humana intravenosa, corticoides intravenosos y orales, anticuerpos monoclonales (infliximab), ciclofosfamida y ciclosporina, entre otros, para, de esta manera, detener la progresión de la enfermedad.

Sin embargo, hay poca evidencia que avale el uso rutinario de estos fármacos y, por lo tanto, su uso permanece supeditado a la experiencia personal del médico tratante o de un centro médico determinado. Esto es particularmente cierto en el caso de los corticoides, los cuales son atractivos debido a su bajo costo y su fácil disponibilidad; no obstante, a lo largo del tiempo, la opinión sobre su uso ha oscilado entre la de quienes promulgan su uso y la de quienes lo rechazan<sup>7-9</sup>. Aunque inicialmente se les consideró una herramienta valiosa, a principios de los años 80 aparecieron reportes en los que se los relacionaba con una mayor mortalidad debido a un mayor riesgo de infección, sepsis y disfunción multiorgánica<sup>10</sup>. No obstante, al carecer de un estándar de manejo, en muchos casos los corticoides se suministraban de manera tardía (en algunos casos después de la fase de progresión, por lo que la estabilización era más difícil), a dosis inadecuadamente bajas o por un período prolongado<sup>6</sup>, lo cual podría explicar la poca efectividad y el aumento del riesgo de infecciones en estos estudios.

Por el contrario, la administración de grandes dosis de corticoides intravenosos por un período corto (los denominados "pulsos", comunes en el manejo de enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad intestinal inflamatoria, entre otras), proporciona a los pacientes un adecuado efecto inmunomodulador con un mejor perfil de seguridad, al reducir los efectos adversos relacionados con su uso a largo plazo. Esto ha llevado a que varias

instituciones a nivel mundial utilicen estos "pulsos" para el tratamiento del síndrome de Stevens-Johnson y de la necrólisis epidérmica tóxica, en algunos casos con excelentes resultados.

## Materiales y métodos

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes mayores de 18 años que ingresaron entre el 1º de enero de 2006 y el 31 de mayo de 2010 a la Fundación Valle Lili (Cali, Colombia) con diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.

Se registraron los datos clínicos (fecha de inicio de los síntomas, manifestaciones clínicas, tratamientos recibidos, antecedentes personales), epidemiológicos (edad, sexo, antecedentes de infección por VIH) y resultados de pruebas de laboratorio solicitados a su ingreso al servicio de urgencias; además, se registró el medicamento probablemente asociado al cuadro, según los datos obtenidos en la historia clínica.

El diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica se basó en criterios clínicos, teniendo en cuenta el porcentaje de piel desprendida; se excluyeron los pacientes con un tiempo mayor de 10 días, desde el inicio de los síntomas hasta su ingreso a la institución.

De acuerdo con la seriedad del compromiso, los pacientes fueron hospitalizados en salas generales, en la unidad de cuidados intermedios o en la unidad de cuidados intensivos, donde el manejo de soporte involucró un equipo interdisciplinario compuesto por médicos internistas, intensivistas, dermatólogos, nutricionistas, oftalmólogos y alergólogos. Dicho manejo incluyó: una reposición estricta de líquidos y electrolitos, manejo de las lesiones con vendajes estériles y curaciones diarias por un grupo de enfermería especializado, soporte nutricional temprano, y suspensión de todos los medicamentos que no fueran esenciales. La intervención farmacológica fue el inicio intravenoso de corticoides a grandes dosis.

Los desenlaces clínicos evaluados fueron: tiempo de estancia hospitalaria, muerte, frecuencia de sepsis, necesidad de fármacos vasoactivos, falla renal aguda e hipopotasemia (definida como un potasio sérico menor de 3,5 mEq/L durante cualquier momento de la hospitalización).

## Resultados

Se incluyeron inicialmente 10 adultos con diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, de los cuales, uno ingresó 15 días después del inicio de los síntomas y otros dos no recibieron grandes dosis de esteroides, por lo cual se excluyeron del análisis.

Los siete pacientes incluidos tuvieron una edad pro-

Nº	EDAD	SEXO	DIAGNÓSTICO	TIEMPO DESDE EL INICIO DE LOS SÍNTOMAS (DÍAS)	MEDICAMENTO ASOCIADO	MUCOSAS	ESTEROIDE	OTROS TRATAMIENTOS	COMPLICACIONES
1	45	F	SSJ	3	Alopurinol	Sí	MTP, 125 mg, cada 6 horas	Infliximab	Hipopotasemia, hiperglicemia, bradicardia
2	42	F	NET	7	Lamotrigina	Sí	HCT, 200 mg, cada 6 horas	Clemastina	Hipopotasemia
3	40	M	SSJ	4	Nevirapina	Sí	HCT, 100 mg, cada 8 horas	—	Ninguna
4	51	F	SSJ	10	Alopurinol	Sí	HCT, 100 mg, cada 8 horas	Difenhidramina	Hipopotasemia
5	46	F	SSJ	0	Ceftriaxona	Sí	HCT, 150 mg, cada 8 horas	Difenhidramina	Hipopotasemia, sepsis
6	27	F	SSJ	4	TMP/SMX	Sí	MTP, 125 mg, cada 6 horas	—	Hipopotasemia
7	56	M	SSJ	3	Extracto de ortiga	Sí	HCT, 200 mg, cada 6 horas	Pentoxifilina	Hipopotasemia, sepsis

TABLA 1. Características clínicas y tratamiento instaurado en los siete pacientes

**SSJ:** síndrome de Stevens-Johnson; **NET:** necrólisis epidérmica tóxica; **MTP:** metilprednisolona; **HCT:** hidrocortisona; **TMP/SMX:** Trimetoprim-sulfametoaxazol.



**FIGURA 1.** Evolución clínica de una paciente con necrólisis epidérmica tóxica que recibió 200 mg de hidrocortisona intravenosa cada 6 horas por 72 horas. La resolución de las lesiones tardó 19 días.

medio de 44 años (rango, 27 a 56 años) y cinco fueron mujeres; se registraron seis casos de síndrome de Stevens-Johnson y uno de necrólisis epidérmica tóxica (**TABLA 1**). En dos de los pacientes el fármaco implicado fue el alopurinol; en otros dos, fueron antibióticos (ceftriaxona y trimetoprim-sulfametoazol). En un caso hubo clara relación temporal con el inicio de un medicamento naturista a base de extracto de ortiga. La mayoría de los pacientes presentaron una reacción cutánea generalizada, con compromiso de mucosas, tronco, cara y extremidades; un paciente presentó un importante compromiso de las mucosas exclusivamente.

En cinco de los siete pacientes se utilizó hidrocortisona, en dosis de 100 a 200 mg intravenosos cada 6 a 8 horas, de acuerdo con la gravedad de las manifestaciones cutáneas; en los dos pacientes restantes se utilizó metilprednisolona, en dosis de 125 mg intravenosos cada 6 horas. Tres pacientes recibieron también antihistamínicos (difenhidramina o clemastina) y uno recibió pentoxifilina. En promedio, los esteroides se iniciaron 4,4 días después del inicio de los síntomas, con una duración de tratamiento de 3,7 días (rango, 2 a 5 días) y una estancia hospitalaria total promedio de 10,2 días (rango, 4 a 19 días) (**FIGURA 1**).

Seis de los siete pacientes presentaron hipopotasemia durante su estancia hospitalaria, todos ellos fueron casos leves (potasio sérico de 3,0 a 3,5 mEq/L) que reaccionaron de manera adecuada a la reposición parenteral, sin ningún tipo de complicación asociada. Por otro lado, una paciente presentó hiperglucemia y requirió manejo con insulina, así como bradicardia asociada al uso de metilprednisolona al tercer día de iniciado el tratamiento. Ello obligó a su traslado a la unidad de cuidados intensivos y a la suspensión del fármaco, tras lo cual la frecuencia cardíaca retornó a los valores normales. Esta paciente necesitó manejo con infliximab, ya que la suspensión de la me-

tilprednisolona generó una reactivación de las lesiones.

Dos pacientes presentaron sepsis sin aislamiento del germe, lo que conllevó a una mayor estancia hospitalaria en uno de ellos. Solamente una paciente presentó compromiso hepático (aproximadamente, ocho veces los valores normales de transaminasas) y ninguno presentó disfunción renal o necesitó asistencia respiratoria mecánica. No hubo muertes en el grupo de pacientes evaluados.

## Discusión

En los últimos años, el entendimiento de la fisiopatología del síndrome de Stevens-Johnson y de la necrólisis epidérmica tóxica ha progresado ostensiblemente, y se han encontrado múltiples factores que pueden ser responsables del daño epitelial en piel y mucosas<sup>4,11</sup>. La mediación de estas sustancias inflamatorias favorece una respuesta inmunitaria exagerada que lleva a la destrucción del epitelio con desprendimiento subepitelial, lo que genera las manifestaciones clínicas típicas de estas enfermedades: necrosis y desprendimiento de mucosas y de la piel con aparición de flictenas. Esta destrucción de las barreras naturales lleva, a su vez, a una pérdida exagerada de líquidos, electrolitos, proteínas, etc., y a un riesgo elevado de infecciones, sepsis, disfunción multiorgánica y muerte.

La mediación de la respuesta inmunitaria en la fisiopatología de la enfermedad ha hecho que se ensayan muchos fármacos inmunomoduladores, entre ellos, los corticoides. Se han utilizado múltiples esquemas de tratamientos, la mayoría en estudios no controlados, los cuales oscilan en dosis de menos de 10 mg diarios de prednisolona durante semanas, hasta pulsos de 1 g de metilprednisolona por siete días<sup>12-14</sup>. De igual manera, los resultados han sido muy variables, algunos de ellos asociando el uso de corticoides a una mayor mortalidad, y otros, a un mejor desenlace. Las limitaciones de estos

estudios han llevado a que varios grupos de investigación evalúen los pulsos de corticoides (grandes dosis de esteroides administradas por corto tiempo), con resultados satisfactorios. En uno de estos estudios, Kardaun y Jonkman emplearon grandes dosis de dexametasona (1,5 mg/kg) en un grupo de 12 pacientes, y encontraron una mortalidad menor a la predicha por su puntaje en el SCORTEN (*Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis*)<sup>12</sup>.

Vale la pena resaltar que en estos estudios el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el inicio de corticoides fue corto (generalmente, en los primeros días después de iniciadas las manifestaciones clínicas), lo cual resalta la importancia de iniciarlos de forma temprana. En nuestro caso, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de los esteroides fue corto (4,4 días), lo cual probablemente se correlaciona con un mejor desenlace clínico.

Igualmente, los pulsos tempranos con metilprednisolona se han asociado a una menor tasa de complicaciones oftalmológicas<sup>15</sup>. Estos beneficios, a pesar de no ser sustentados por evidencia significativa, han llevado a que éste sea el tratamiento de primera línea en países como Alemania, China y Japón. En este último, hasta 30 % de los pacientes reciben pulsos, sin asociarse a un aumento en el número de infecciones o en la mortalidad atribuible a sepsis, contrario a lo descrito en otros estudios<sup>13,16,17</sup>. Incluso, en un estudio de asignación aleatoria en pacientes pediátricos, se encontró una disminución significativa en el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la mejoría, con un ligero aumento en el número de infecciones superficiales sin impacto clínico significativo<sup>18</sup>. En nuestro estudio, hubo dos casos de sepsis; no es posible definir si dichos casos se asociaron al uso de corticoides, o bien, al deterioro de la barrera cutánea.

El promedio de edad de los pacientes y los medicamentos asociados al desarrollo del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica en nuestros pacientes, son similares a los publicados en otros trabajos<sup>13,14,19</sup>. Sin embargo, en otras series el alopurinol ocupó el primer lugar como agente etiológico de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica<sup>16,19</sup>, lo cual podría estar relacionado con un mayor uso del medicamento y con ciertos polimorfismos: en la etnia Han, a la cual pertenece, aproximadamente, 90% de los chinos y una buena proporción de la población en Singapur, Macau, Hong Kong y Taiwán, entre otros, la presencia de HLA-B\*5801 se relaciona fuertemente con un aumento en el riesgo de reacciones medicamentosas graves asociadas al alopurinol<sup>20</sup>. Dos de los ocho casos que presentamos estaban relacionados con el uso de alopurinol, el cual se había iniciado en las cuatro semanas previas al inicio de los síntomas. Esto concuerda con los hallazgos del estudio

EuroSCAR, en el cual solamente se encontró durante las primeras ocho semanas de tratamiento<sup>19</sup>.

Además de la piel, se ha descrito que el órgano más frecuentemente involucrado es el hígado, 46% en síndrome de Stevens-Johnson y 63% en necrólisis epidérmica tóxica, con una discreta elevación de las transaminasas en raras oportunidades superior a 1.000 UI/ml. Le siguen en frecuencia el compromiso del sistema respiratorio, los riñones y los ojos<sup>13,14</sup>. En nuestra serie, sólo hubo un caso de compromiso hepático que se manifestó como elevación de las transaminasas hasta, aproximadamente, ocho veces el valor de referencia. No hubo casos de compromiso pulmonar o renal, y seis de los ocho pacientes tuvieron conjuntivitis asociada.

Después de iniciados los corticoides, los pacientes presentaron una rápida mejoría de las lesiones cutáneas, logrando una estancia hospitalaria relativamente corta, acorde con lo descrito en otras series<sup>12</sup>. En uno de los casos, hubo un empeoramiento de las manifestaciones clínicas al disminuir la dosis de esteroides y en este caso fue necesario el inicio de infliximab, con lo cual se logró una adecuada mejoría. Dicho efecto de “rebote” ha sido descrito previamente y obliga al descenso y la suspensión cuidadosos de la dosis<sup>21</sup>.

El efecto secundario más común registrado en nuestra serie fue la hipopotasemia en seis de los siete pacientes, un porcentaje muy superior al 20 % tradicionalmente descrito en pacientes hospitalizados y que probablemente se correlaciona con el efecto mineralocorticoide de los esteroides<sup>22</sup>; esta alteración no tuvo un impacto significativo en el manejo o en los desenlaces. Por último, la presencia de bradicardia asociada al uso de metilprednisolona es un efecto adverso importante que se debe tener en cuenta. Esta manifestación se ha descrito previamente, alcanzando el nadir de la frecuencia cardíaca hacia el cuarto día, muy similar a lo sucedido con nuestro paciente<sup>23</sup>, y, probablemente, se relaciona con una disminución en el tono simpático del corazón y los vasos sanguíneos, lo que incluso puede llevar a colapso hemodinámico y asistolia<sup>24,25</sup>.

Nuestro estudio cuenta con varias limitaciones. En primer lugar, no hubo un protocolo de manejo claramente establecido y, por lo tanto, los pacientes recibieron diferentes esquemas de tratamiento; no obstante, todos recibieron grandes dosis de esteroides (en todos los casos superiores al equivalente de 1 mg/kg de prednisona al día) y, por lo tanto, los resultados son representativos de la respuesta con dicho esquema de tratamiento. Por otro lado, no se evaluó de manera objetiva la seriedad del compromiso en los pacientes mediante la aplicación de un esquema de clasificación. A pesar de ello, la evaluación clínica permitió establecer si el cuadro clínico correspondía a un síndrome de Stevens-Johnson o a una

necrólisis epidérmica tóxica, lo cual nos permite obtener algunas conclusiones y comparar algunos de nuestros datos con otras series publicadas.

En conclusión, el uso de grandes dosis de corticoides por cortos períodos (“pulsos”), puede ser útil en el manejo del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, lográndose una rápida resolución de las lesiones con efectos secundarios de fácil manejo (principalmente, hipopotasemia) y sin aumentar de manera significativa el riesgo de infección. Vale la pena resaltar que la efectividad del tratamiento se basa en su inicio temprano y en un esquema de atención interdisciplinario que permita disminuir las complicaciones asociadas al extenso desprendimiento cutáneo que puede acompañar esta enfermedad.

## Referencias

- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. A clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129:92-6.
- Inachi S, Mizutani H, Shimizu M. Epidermal apoptotic cell death in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol.* 1997;133:845-9.
- Miyauchi H, Losokawa H, Akaeda T, Iba H, Asada Y, et al. T-cell subsets in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol.* 1991;127:851-5.
- Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol.* 2003;162:1515-20.
- Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, Volpi W, Frezzolini A, Schena D, et al. Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome –toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 2006;155:722-8.
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331:1272-85.
- Patterson R, Tripathi A. Stevens-Johnson syndrome: Getting ready for the year 2000 and beyond. *Ann All Asthma Immunol.* 1999;83:339-40.
- Beltrani VS. Counterpoint to the use of systemic corticosteroids in the Stevens-Johnson syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85:422-3.
- Charlesworth E. Counterpoint to the use of systemic corticosteroids in the Stevens-Johnson syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85:422-3.
- Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finklestein JL, Shires GT. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg.* 1986;204:512-3.
- Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revus J, et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 1996;134:710-4.
- Kardaun S, Jonkman M. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson Syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:144-8.
- Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z. Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. *Allergol Int.* 2007;56:419-25.
- Tripathi A, Ditto A, Grammer L, Greenberger P, McGrath K, Zeiss R, et al. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: A total series of 67 cases. *Allergy and Asthma Proc.* 2000;21:101-5.
- Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, Ueta M, Yokoi N, Ueda E, et al. Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:1004-11.
- Yang Y, Xu J, Li F, Zhu X. Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A retrospective comparative study in China. *Int J Dermatol.* 2009;48:1122-8.
- Schneek 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.
- Kakourou T, Klontza D, Soteropoulou F, Kattamis C. Corticosteroid treatment of erythema multiforme major (Stevens-Johnson syndrome) in children. *Eur J Pediatr.* 1997;156:90-3.
- Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, Naldi L, Dunant A, Viboud C, Roujeau JC; EuroSCAR Study Group. 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.
- Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:4134-9.
- van der Meer J, Schuttelaar M, Toth G, Kardaun S, Beertthuizen G, de Jong M, et al. Successful dexamethasone pulse therapy in a toxic epidermal necrolysis (TEN) patient featuring recurrent TEN to oxazepam. *Clin and Exp Derm.* 2001;26:654-6.
- Paice BJ, Paterson KR, Onyanga-Omara F, Donnelly T, Gray JMB, Lawson DH. Record linkage study of hypokalemia in hospitalized patients. *Postgrad Med J.* 1986;62:187-91.
- Tvede N, Nielsen LP, Andersen V. Bradycardia after high-dose intravenous methylprednisolone therapy. *Scand J Rheumatol.* 1986;15:302-4.
- Horeyseck G, Thämer V. Methylprednisolone-induced inhibition of the sympathetic vasomotor tonus in hemorrhagic shock. *Chir Forum Exp Klin Forsch.* 1978;65-8. (no tiene volume dejalo asi)
- Guillén EL, Ruiz AM, Bugallo JB. Hypotension, bradycardia, and asystole after high-dose intravenous methylprednisolone in a monitored patient. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:E4.