

Reacciones cutáneas severas inducidas por lamotrigina. Reporte de dos casos

Lamotrigine-induced severe cutaneous reactions: a two-case report

María Daniela Moreno-Zambrano^{1,3}, Silvana Michelsen-Gómez^{1,3}, Sergio Andrés Ardila-Pinzón^{2,3}, Álvaro Enrique Arenas-Borrero^{2,3}, María del Pilar Otero-Rueda^{2,3}

1 Universidad de los Andes - Facultad de Medicina - Departamento de Psiquiatría - Bogotá D.C. - Colombia.

2 Pontificia Universidad Javeriana - Facultad de Medicina - Departamento de Psiquiatría - Bogotá D.C. - Colombia.

3 Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá - Departamento de Psiquiatría - Bogotá D.C. - Colombia.

Correspondencia: María Daniela Moreno-Zambrano. Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: md.moreno2259@uniandes.edu.co

Conteo de palabras: 3163

Resumen

Introducción. Las reacciones cutáneas adversas graves a medicamentos (RCAG) constituyen un grupo heterogéneo de entidades potencialmente

mortales que incluyen el síndrome de Steven Johnson (SSJ) y la Necrólisis epidérmica tóxica (NET), el síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DRESS por sus siglas en inglés) y la pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP por sus siglas en inglés). SSJ/NET son un espectro de la misma afectación cutánea grave que se caracterizan por necrólisis epidérmica mucocutánea y desprendimiento de la epidermis.

Presentación de casos. *Caso 1:* mujer de 46 años quien el 09 de noviembre de 2023 consultó al servicio de urgencias de una institución de cuarto nivel de atención de la ciudad de Bogotá (Colombia) por fiebre, rash en cara, tronco y extremidades, odinofagia, edema en labios, y aftas en lengua y paladar durante los últimos 5 días. La paciente había iniciado manejo con lamotrigina 15 días antes para el tratamiento de episodios de manía en el marco del diagnóstico de trastorno bipolar. En la valoración inicial el servicio de dermatología documentó mucosa oral con erosiones extensas y dolorosas, costras hemáticas en labios, ulceraciones en mucosa lingual y eritrodermia en más del 90% de la superficie corporal. Los paraclínicos mostraron transaminasa glutámico oxalacética (TGO) en 184 U/L y transaminasa glutámico pirúvica (TGP) en 212 U/L, por lo que inicialmente se consideró diagnóstico de SSJ incipiente versus una posible reacción cutánea adversa grave secundaria al uso de lamotrigina. Se suspendió la lamotrigina y se inició manejo con metilprednisolona 500mg/día en pulsos intravenosos, con lo cual tuvo una evolución satisfactoria.

Caso 2: mujer de 26 años quien el 27 de octubre de 2023 consultó al servicio de urgencias de una institución de cuarto nivel de atención de la ciudad de Bogotá (Colombia) por exantema maculopapular no descamativo y pruriginoso que inició 15 días y que afectaba al 95% de la superficie corporal, incluyendo mucosas orales y regiones vaginal y anal. La paciente había iniciado manejo con lamotrigina un mes antes para manejo de trastorno depresivo. La biopsia cutánea mostró hiperqueratosis, acantosis con espongiosis, disqueratosis focal y exocitosis linfocitaria, sin necrosis epidérmica de espesor completo. Inicialmente, fue interpretado como un eritema multiforme mayor severo; sin embargo, tras la integración de los hallazgos clínicos, analíticos e histopatológicos, se reclasificó como una reacción cutánea adversa grave. Se suspendió el fármaco y se administró metilprednisolona intravenosa 500 mg/día en pulsos y tres dosis de inmunoglobulina humana (0,5 g/kg/día), con recuperación clínica completa.

Conclusión. Las reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) son entidades poco frecuentes, pero potencialmente mortales que deben sospecharse en pacientes con trastornos mentales tratados con psicofármacos. Estas reacciones suelen estar relacionadas con el uso de anticonvulsivantes — especialmente lamotrigina, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital— y antipsicóticos empleados para el manejo sintomático de estas enfermedades. El reconocimiento temprano, la suspensión inmediata del fármaco implicado y

el manejo multidisciplinario son determinantes para reducir la morbimortalidad asociada.

Palabras clave: Lamotrigina; Erupciones por Medicamentos; Trastorno Bipolar; Trastorno de Personalidad Limítrofe

Abstract

Introduction: Severe cutaneous adverse drug reactions (SCARs) comprise a heterogeneous group of potentially life-threatening conditions, including Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), and erythema multiforme major. Stevens–Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) represent a spectrum of the same severe mucocutaneous disorder, characterized by mucocutaneous epidermal necrolysis and detachment of the epidermis.

Case presentations: *Case 1:* A 46-year-old woman presented on November 9, 2023, to the emergency department of a tertiary care hospital in Bogotá, Colombia, with a 5-day history of fever, rash on the face, trunk, and extremities, odynophagia, lip edema, and oral ulcers on the tongue and palate. The patient had started treatment with lamotrigine 15 days earlier for management of manic episodes in the context of bipolar disorder. On initial dermatologic evaluation, the patient exhibited extensive and painful oral

mucosal erosions, hemorrhagic crusts on the lips, ulcerations on the lingual mucosa, and erythroderma involving more than 90% of the body surface area. Laboratory findings showed aspartate aminotransferase (AST) 184 U/L and alanine aminotransferase (ALT) 212 U/L. A diagnosis of early-onset SJS versus drug – induced erythroderma secondary to lamotrigine use was considered. Lamotrigine was discontinued, and intravenous pulse therapy with methylprednisolone 500 mg/day was initiated, resulting in satisfactory clinical improvement.

Case 2: A 26-year-old woman presented on October 27, 2023, to the emergency department of a tertiary care hospital in Bogotá, Colombia, with a 15-day history of a pruritic, non-desquamative maculopapular rash involving 95% of the body surface area, including the oral, vaginal, and anal mucosae. The patient had started lamotrigine one month earlier for management of depressive disorder. Skin biopsy revealed hyperkeratosis, acanthosis with spongiosis, focal dyskeratosis, and lymphocytic exocytosis, without full-thickness epidermal necrosis. A diagnosis of severe cutaneous adverse reaction mimicking SJS/TEN secondary to lamotrigine use was made. The drug was discontinued, and intravenous pulse therapy with methylprednisolone 500 mg/day was administered along with three doses of intravenous immunoglobulin (0.5 g/kg/day), resulting in complete clinical recovery.

Conclusion: SCARs such as SJS/TEN are rare but potentially fatal conditions that should be considered in patients with psychiatric disorders, as they are

often caused by adverse drug reactions to agents such as anticonvulsants (lamotrigine, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital) and antipsychotics used for the symptomatic management of these diseases.

Keywords: Lamotrigine; Drug Eruptions; Bipolar Disorder; Borderline Personality Disorder

Introducción

Las reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) son un grupo de enfermedades poco frecuentes, pero potencialmente mortales, que afectan la piel y las mucosas, pueden generar compromiso sistémico y requieren de una atención oportuna debido a su elevada morbimortalidad (1,2).

Para el caso del SSJ/NET, representa un espectro de severidad que está caracterizado por producir un desprendimiento de la epidermis, diferenciándose entre sí por la extensión del compromiso cutáneo (el SSJ compromete el 10% de la superficie cutánea y la NET involucra compromete más del 30% de la superficie de la piel) (3,4). Su incidencia se encuentra entre 2 y 7 casos por millón de habitantes al año, siendo más frecuente en mujeres (5). Algunos factores de riesgo a nivel genético, como ciertos alelos del antígeno leucocitario humano (HLA), aumentan la susceptibilidad a estas reacciones, especialmente en individuos expuestos a anticonvulsivantes aromáticos o alopurinol (5,6).

Dentro de las causas de RCAG, la exposición a ciertos medicamentos representa la causa más frecuente. Entre los medicamentos con mayor asociación se encuentran los anticonvulsivantes (lamotrigina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), alopurinol, sulfonamidas, antibióticos betalactámicos, AINEs, antipsicóticos y antivirales como nevirapina (1,5). El riesgo es mayor durante las primeras semanas de tratamiento e incrementa con el aumento rápido de dosis (7).

En particular, la lamotrigina, anticonvulsivante utilizado para el manejo de epilepsia y estabilizador del ánimo en trastorno bipolar, es uno de los medicamentos más frecuentemente asociados con RCAG, incluido SSJ/NET. Estas reacciones suelen aparecer dentro de las primeras 1 – 3 semanas de tratamiento, especialmente cuando se administra de manera concomitante con valproato, debido a que este medicamento anticonvulsivante inhibe la degradación de lamotrigina (1,7). Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda utilizar esquemas de titulación lenta y realizar vigilancia estrecha durante el inicio del tratamiento con lamotrigina (7).

El diagnóstico de las RCAG es principalmente clínico, con realización de paraclínicos y en el caso de SSJ/NET, por hallazgos característicos como necrólisis epidérmica. El manejo exige un abordaje multidisciplinario en un entorno hospitalario especializado que incluya la suspensión inmediata del fármaco implicado, el soporte hemodinámico y nutricional, el control de

infecciones, el manejo del dolor y la administración de inmunomoduladores como corticoides sistémicos o inmunoglobulina intravenosa (1,2).

A continuación, se presentan dos casos de pacientes con trastornos psiquiátricos que desarrollaron reacciones cutáneas adversas graves asociadas al uso de lamotrigina, resaltando la importancia del reconocimiento oportuno y la intervención precoz en este tipo de reacciones potencialmente fatales.

Presentación de los casos

Caso 1

Mujer de 46 años, natural de Bogotá y procedente de Barranquilla, con antecedente de trastorno bipolar tipo 1 diagnosticado a los 33 años. Presentó múltiples episodios de manía, por lo que cual requirió diversas hospitalizaciones y recibió manejo farmacológico con ácido valproico, litio y quetiapina debido a dificultades para el control de los síntomas.

Durante el 2023 requirió dos hospitalizaciones, la más reciente en septiembre debido a un episodio de manía con síntomas psicóticos, dado por ideas delirantes de contenido erotomaniaco y por alteraciones en el curso del pensamiento, con asociación laxa de ideas. Tras esta última crisis, el 25 de octubre de 2023 (15 días antes de su ingreso a urgencias), fue valorada por psiquiatría en consulta externa, en donde se le indicó iniciar manejo con lamotrigina, con aumento gradual en la dosis hasta llegar a 50mg/día.

En el 09 de noviembre de 2023 la paciente consultó al servicio de urgencias de una institución de cuarto nivel de atención de la ciudad de Bogotá (Colombia) por fiebre, rash en cara, tronco y extremidades (con compromiso mayor al 90% de la superficie corporal), odinofagia, edema en labios, y aftas en lengua y paladar de 5 días de evolución. Ante estos síntomas, el servicio de psiquiatría suspendió el manejo con lamotrigina e inició carbonato de litio en dosis de 300mg cada 12 horas como estabilizador del ánimo, y quetiapina en dosis de 25mg cada noche para mejorar el patrón de sueño.

El 11 de noviembre fue valorada por el servicio de dermatología, el cual documentó mucosa oral con erosiones extensas y dolorosas, costras hemáticas en labios y ulceraciones en mucosa lingual, así como eritrodermia en más del 90% de la superficie corporal, por lo que se realizaron paraclínicos en los que se documentó transaminasa glutámico oxalacética (TGO) en 184 U/L y transaminasa glutámico pirúvica (TGP) en 212 U/L. Inicialmente, se sospechó un SSJ incipiente secundario al uso de lamotrigina; sin embargo, no fue confirmado por ausencia de hallazgos histopatológicos requeridos, por lo que se consideró una RCAG con mucositis, secundaria al uso de lamotrigina. Teniendo en cuenta lo anterior, ese mismo día se inició manejo con metilprednisolona 500mg/día por vía intravenosa. La paciente tuvo una adecuada respuesta al manejo con metilprednisolona, con resolución de las lesiones en piel y disminución de los niveles de transaminasas (TGO: 33 U/L y TGP: 26 U/L) según paraclínicos de control 7 días después de su ingreso. De

igual forma, se evidenció buena respuesta al manejo con carbonato de litio, con adecuada modulación afectiva y sin descompensación de su enfermedad mental durante la hospitalización. Finalmente, la paciente fue dada de alta el 17 de noviembre, 8 días después del ingreso, con indicación de manejo con carbonato de litio 300 mg cada 12 horas y quetiapina 25 mg en la noche, así como continuación del manejo psicoterapéutico ambulatorio. Adicionalmente, se indicó no reinstaurar la lamotrigina como parte de su esquema psicofarmacológico. Se recalcó la importancia de continuar en controles ambulatorios con psiquiatría y se entregó orden de cita por consulta externa.

Caso 2

Mujer de 26 años, natural de Bogotá y procedente de Cúcuta, con antecedente de epilepsia no especificada que requirió manejo con ácido valproico hasta los 9 años, quien se encontraba en seguimiento por psiquiatría desde la adolescencia por síntomas de corte depresivo y ansioso y una sospecha diagnóstica de trastorno por déficit de atención e hiperactividad. A los 23 años fue diagnosticada con trastorno depresivo recurrente en el marco de un trastorno de personalidad límite. Inicialmente recibió manejo con bupropión con dosis de 150 mg/día y aumento gradual hasta 300 mg/día, y quetiapina 300 mg/día. Ante la persistencia de la sintomatología afectiva y el reporte de autolesiones con fines no suicidas, recibió múltiples manejos psicofarmacológicos, principalmente con escitalopram 10 mg/día, litio 900

mg/día, levomepromazina 10 gotas cada noche, alprazolam 0.5 mg cada 8 horas y risperidona 2 mg/día.

A los 25 años, el 02 de febrero del 2023, ingresó a un hospital de cuarto nivel de atención de la ciudad de Bogotá por intoxicación exógena con quetiapina, escitalopram y pregabalina, con intención suicida. Ese mismo día, posterior a su estabilización clínica, se le indicó traslado a una unidad de salud mental, sin cambios en el manejo con quetiapina y bupropión. El 20 de septiembre de 2023, en cita de control con psiquiatría en consulta externa, se inició manejo con lamotrigina en dosis inicial de 50 mg con un ascenso gradual hasta alcanzar una dosis de 200mg.

El 27 de octubre de 2023 consultó al servicio de urgencias de una institución de cuarto nivel de atención de la ciudad de Bogotá (Colombia), por sintomatología de 15 días de evolución (inicio de los síntomas el 12 de octubre de 2023) consistente en exantema maculopapular no descamativo y pruriginoso, con afectación del 95% de la superficie corporal, incluyendo mucosas orales y regiones vaginal y anal (Figuras 1 y 2). De igual forma, presentaba adenopatías no dolorosas en cadena cervical y submandibular.

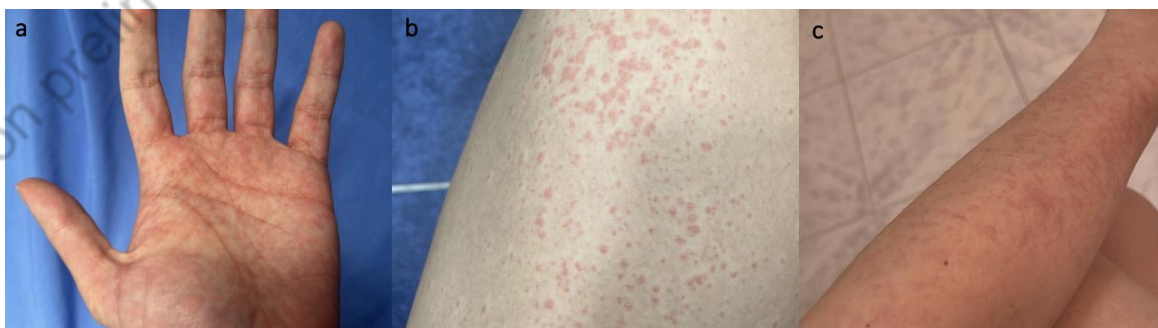


Figura 1. Lesiones maculopapulares, eritematosas y difusas localizadas en palmas de manos (a), muslos (b) y antebrazos (c).

Fuente: Imágenes tomadas durante la realización del estudio.

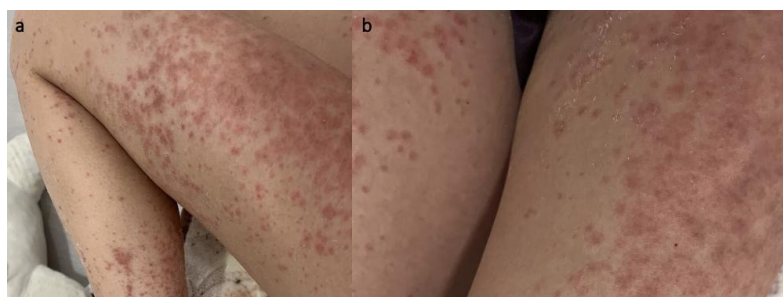


Figura 2. Progresión del cuadro clínico, con extenso compromiso cutáneo.

Fuente: Imágenes tomadas durante la realización del estudio.

Al ingreso se realizó un hemograma completo con reporte de leucocitosis ($11,800 \times 10^3$ cel/uL), neutrofilia ($8,800 \times 10^3$ cel/uL) y eosinofilia ($1,400 \times 10^3$ cel/uL), y una prueba de gasometría arterial con evidencia de acidosis respiratoria e hiperlactatemia. Adicionalmente, se realizó una biopsia de piel obtenida de la cara anterior del muslo derecho cuyo estudio histopatológico evidenció hiperqueratosis, acantosis con espongirosis y presencia de células disqueratósicas intraepiteliales, individuales y en grupos en la dermis superior, así como infiltrado linfohistiocitario perivascular y perianexial con exocitosis de células linfoides. Inicialmente, se consideró eritema multiforme mayor severo; sin embargo, tras la integración de los hallazgos clínicos, analíticos e histopatológicos, y dada la extensión del compromiso cutáneo, la afectación

de las mucosas, la presencia de eosinofilia y las manifestaciones sistémicas, se reclasificó como una reacción cutánea adversa grave, compatible con síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) inducido por lamotrigina.

Con base en estos hallazgos, se suspendió la lamotrigina y se inició manejo con metilprednisolona 500 mg en pulsos intravenosos y tres dosis de inmunoglobulina de 0.5 g/kg/día ante el riesgo de compromiso sistémico. Debido al riesgo de descompensación hemodinámica, este mismo día se indicó traslado a la unidad de cuidado intensivo (UCI) para monitorización estricta. Durante su estancia en UCI presentó un episodio convulsivo el 29 de octubre, dado por movimientos tonicoclónicos bilaterales y alteración del estado de conciencia de 90 segundos de duración, el cual fue manejado exitosamente con midazolam 5 mg vía intravenosa, logrando una recuperación completa.

Tras la mejoría de las lesiones cutáneas, el 01 de noviembre de 2023, fue trasladada a piso de hospitalización. Ante el control de su enfermedad mental de base y mejoría documentada en paraclínicos de control (hemograma del 05 de noviembre: 6,700 leucocitos, 2,410 neutrófilos, 3,390 linfocitos, 270 eosinófilos) se dio egreso el 06 de noviembre de 2023 con plan de descenso gradual de metilprednisolona a 40 mg al día por 5 días, indicación de suspender bupropión por el riesgo de disminución del umbral convulsivo y dar continuidad a la quetiapina en dosis de 300 mg. De igual forma, se enfatizó en la importancia de continuar el manejo psicoterapéutico, seguimiento

ambulatorio por psiquiatría y evitar la reinstauración de la lamotrigina. Se le entregó orden de cita por consulta externa con psiquiatría.

Discusión

En este reporte se presentan dos casos de reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) asociadas al uso de lamotrigina: un caso inicialmente compatible con SSJ incipiente, que fue descartado debido a la ausencia de hallazgos histopatológicos requeridos, y un segundo caso de una reacción cutánea adversa grave, compatible con síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos. Estos casos son concordantes con lo reportado en la literatura, donde se ha documentado que las RCAG afectan con mayor frecuencia a mujeres y que los medicamentos son la causa más común, especialmente los anticonvulsivantes, AINEs, antibióticos betalactámicos, sulfonamidas y alopurinol (1,5,6).

Las RCAG comprenden entidades distintas pero relacionadas fisiopatológicamente, entre ellas SSJ/NET, síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, y pustulosis exantemática generalizada aguda. Estas enfermedades comparten ciertas características: alteraciones a nivel inmunológico, periodos de latencia tras la exposición al fármaco y una evolución clínica potencialmente grave (1,2). En particular, el SSJ y la NET representan un continuo de severidad caracterizado por necrólisis cutánea extensa (3, 4).

El compromiso extenso observado en ambas pacientes (>90%) constituyó un reto clínico, ya que la morfología de las lesiones no correspondía completamente con SSJ/NET. Esta superposición clínica descrita en la literatura muestra que algunas RCAG pueden mimetizar SSJ/NET, especialmente cuando hay erosiones mucosas o eritema generalizado. Por ello, el abordaje diagnóstico requiere integrar la clínica, la histopatología y la exclusión de diagnósticos diferenciales (8). Esto implica un reto diagnóstico y terapéutico significativo (8), tal como sucedió en el presente reporte.

La asociación entre RCAG y lamotrigina está ampliamente documentada. La lamotrigina actúa bloqueando canales de sodio dependientes de voltaje e inhibiendo la liberación de glutamato (1,2,5,7). Se ha descrito que aproximadamente el 8% de los pacientes pueden presentar reacciones dermatológicas y 0.01 - 0.04% pueden desarrollar SSJ/NET. Este riesgo se incrementa con dosis iniciales elevadas, incremento rápido o coadministración con valproato (7).

Una revisión sistemática realizada en el 2017, que incluyó 18.698 pacientes quienes recibieron manejo con lamotrigina para condiciones como epilepsia y trastorno bipolar de predominio depresivo, tuvo como objetivo identificar la incidencia de alteraciones cutáneas leves (principalmente rash) y alteraciones cutáneas severas. El 8.3% de los pacientes desarrolló una reacción cutánea leve y el 0.04% desarrolló alteraciones cutáneas severas (9). Esta información coincide con la información obtenida en un estudio multicéntrico previo llevado

a cabo por Calabrese et al. (10), que incluyó 1955 pacientes en manejo con lamotrigina; en el cual 7% desarrolló una reacción cutánea leve y el 0.1% una reacción cutánea severa, evidenciando que las reacciones severas son poco frecuentes.

Otro ensayo clínico multicéntrico llevado a cabo en Corea del sur evaluó la incidencia de rash en 237 pacientes adultos con trastorno bipolar tipo I en manejo con lamotrigina durante 12 semanas. El 12.7% de los pacientes desarrolló un rash cutáneo y el 0.8% de los pacientes (2 individuos) presentó un rash considerado serio, sin llegar a presentar casos de SJS o NET. Adicionalmente, resaltaron que el tiempo medio de aparición del rash fue de 16 días después de haber iniciado el tratamiento con lamotrigina (11). En los casos presentados en el presente reporte, la sintomatología apareció dentro del periodo habitual de latencia descrito en RCAG inducidas por lamotrigina, aunque sin fase prodrómica clara; resaltando que en la literatura se ha descrito una fase prodrómica en la cual los pacientes presentan malestar general, fiebre, rash, conjuntivitis y faringitis (1,5,8).

Por otra parte, al comparar la incidencia de reacciones cutáneas con el uso de lamotrigina con otros estabilizadores del ánimo (valproato, carbamazepina, litio), un metaanálisis realizado por Pampaloni et al. (12) encontró que la lamotrigina tuvo la mayor incidencia de rash (9.2%), seguida de carbamazepina (6.0%), valproato (2.9%) y, por último, litio (1.3%). En ambas pacientes de este reporte, se realizó titulación adecuada del fármaco;

sin embargo, es relevante destacar que tenían antecedentes de uso de múltiples psicofármacos, lo cual es un factor de riesgo adicional para RCAG, ya que la polifarmacia puede aumentar la posibilidad de interacciones metabólicas, reacciones cruzadas e incluso dificultad para identificar el agente sospechoso (13).

Respecto al manejo, en ambos casos se suspendió de inmediato la lamotrigina y se instauraron medidas de soporte, la piedra angular del tratamiento. En el caso 1, el uso de pulsos de metilprednisolona intravenosa resultó en evolución favorable, consistente con la literatura que respalda los corticoides sistémicos como primera línea en RCAG seleccionadas (2,14). En el caso 2, además de corticoides, la paciente requirió manejo en UCI e inmunoglobulina intravenosa, terapia que se ha asociado a reducción de complicaciones y mejoría en mortalidad en casos graves de SSJ/NET (6,15).

Las estrategias para reducir el riesgo de RCAG incluyen titulación gradual, evitar omisiones de dosis que lleven a reintroducciones abruptas y vigilancia estricta durante las primeras semanas del tratamiento (2,7,16). No obstante, aun con un uso adecuado, no existen medidas específicas para evitar RCAG, debido a su naturaleza multifactorial (1,7), como se observó en los casos presentados.

En ambos escenarios, se decidió no reintroducir lamotrigina, decisión sustentada por la evidencia que sugiere una tasa de falla de hasta el 50% en la reexposición, especialmente en cuadros graves o con manifestaciones

sistémicas (17). Tras la resolución del cuadro cutáneo y la mejoría clínica, las pacientes continuaron su tratamiento psiquiátrico con alternativas seguras, como litio y quetiapina, fármacos con menor riesgo de RCAG (18).

Finalmente, este reporte presenta limitaciones relevantes: ausencia de biopsia en el caso 1 e información insuficiente en materia de los antecedentes psicofarmacológicos. Adicionalmente, se resalta que el uso de estudios genéticos podría ser útil en la evaluación del riesgo.

Conclusiones

Las reacciones cutáneas adversas graves (RCAG) constituyen un conjunto de alteraciones poco frecuentes, pero potencialmente mortales, que tienen una etiología multifactorial, por lo que deben sospecharse en pacientes con trastornos mentales en tratamiento con psicofármacos, especialmente en aquellos con polifarmacia documentada. Los anticonvulsivantes, especialmente la lamotrigina, así como algunos antipsicóticos, se encuentran entre los fármacos con mayor riesgo de desencadenar estas reacciones, lo que enfatiza la importancia de una vigilancia estrecha durante las primeras semanas de tratamiento. El reconocimiento temprano, la intervención oportuna y la selección adecuada de alternativas terapéuticas son esenciales para reducir la morbilidad y favorecer una evolución clínica adecuada en los pacientes afectados por estas reacciones graves.

Consideraciones éticas

Para este reporte de caso, los datos de las pacientes se han mantenido en total anonimato, se ha preservado la confidencialidad de la información y se ha entregado y explicado el consentimiento informado, el cual fue debidamente diligenciado y firmado por las pacientes.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiación

Esta publicación no tuvo financiación para su realización.

Agradecimientos

Referencias

1. Hung SI, Mockenhaupt M, Blumenthal KG, et al. Severe Cutaneous Adverse Reactions. Nature Reviews. Disease Primers. 2024;10(1):30. doi:10.1038/s41572-024-00514-0.
2. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs. Lancet (London, England). 2017;390(10106):1996-2011. doi:10.1016/S0140-6736(16)30378-6.

3. Yao, Lm., Su, X., Liu, Ll. et al. Avances recientes en la investigación del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica: patogenia, diagnóstico y tratamiento. Eur J Med Res 30 , 453 (2025).
<https://doi.org/10.1186/s40001-025-02664-7>
4. Hernández CA, Restrepo R, Mejía M. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. Cir. Dermatol. 7 de marzo de 2019;19(1):67-75.
<https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/389>
5. Oakley AM, Krishnamurthy K. Stevens-Johnson Syndrome. [Updated 2023 Apr 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459323/>
6. Hazin R, Ibrahimi OA, Hazin MI, Kimyai-Asadi A. *Stevens-Johnson syndrome: Pathogenesis, diagnosis, and management*, Annals of Medicine. 2008 Jan;40(2):129–38. doi: 10.1080/07853890701753664.
7. Edinoff AN, Nguyen LH, Fitz-Gerald MJ, Crane E, Lewis, K, Pierre, SS et al. *Lamotrigine and Stevens-Johnson Syndrome Prevention*. Psychopharmacology Bulletin. 2021 Mar 16;51(2):96–114. doi: 10.64719/pb.4398.
8. Rahesh J, Al-Sukhni L, Griswold JA. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis management in the burn intensive care unit: A

case series. The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles 2022;10(44):40–44. doi:

<https://doi.org/10.12746/swrccc.v10i44.1023>

9. Bloom, R; Amber, K.T. *Identifying the incidence of rash, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients taking Lamotrigine: A systematic review of 122 randomized controlled trials.* Anais Brasileiros de Dermatologia. 2017 Feb 92(1), pp. 139–141. doi:10.1590/abd1806-4841.20175070.
10. Calabrese, J.R. et al. *Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders.* The Journal of Clinical Psychiatry. (2002) 63(11), pp. 1012–1019. doi:10.4088/jcp.v63n1110.
11. Woo YS, et al. *Rash in adult patients receiving lamotrigine to treat bipolar I disorder in Korea: a multicenter, prospective, naturalistic, open-label trial.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2009 Oct 1;33(7):1147-52. doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.06.010
12. Pampaloni F et al. *Prevalence of dermatologic side effects of mood stabilizers in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis.* J Psychiatr Res. 2025 Nov 13;193:84-103. doi: 10.1016/j.jpsychires.2025.11.016.
13. Li DJ, Velasquez GA, Romar GA, Schunkert EM, Foreman RK, Divito SJ. *Assessment of Need for Improved Identification of a Culprit*

Drug in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. 2023 Jun 21. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.1693

14. Hsieh MH, Watanabe T, Aihara M. Recent Dermatological Treatments for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Japan. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jul 29;8:636924. doi: 10.3389/fmed.2021.636924.
15. Barrera-Ochoa CA, Marioni-Manríquez S, Cortázar-Azuaje AM, Quijada-Ucelo ZM, Saba-Mussali AJ, Vega-Memije ME. *Tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y esteroides sistémicos en pacientes con necrólisis epidérmica tóxica: Experiencia en un hospital en Ciudad de México*. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2022 Mar 1;113(3):294–9. doi: 10.1016/j.ad.2021.08.008.
16. Żelabowski K, Wojtysiak K, Ratka Z, Biedka K, Chłopaś-Konowalek A. Lamotrigine Therapy: Relation Between Treatment of Bipolar Affective Disorder and Incidence of Stevens–Johnson Syndrome—A Narrative Review of the Existing Literature. *Journal of Clinical Medicine*. 2025 Jun 10;14(12):4103. <https://doi.org/10.3390/jcm14124103>
17. Mullins, E, Guajardo, N, Fuenzalida, M, Clavero, F. (2011) *Reacciones cutáneas adversas a anticonvulsivantes y estabilizadores del ánimo*. *Revista Chilena de Dermatología*. 2011 27 (1), 71-76.
18. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, Schneck J, Roujeau JC, Flahault A. Stevens-

Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. J Invest Dermatol. 2008 Jan;128(1):35-44. doi: 10.1038/sj.jid.5701033.

Versión preliminar. Puede sufrir cambios antes de su publicación definitiva