

Reacciones adversas cutáneas a medicamentos. Vigilancia durante un año en un Hospital Universitario. Uruguay 2008-2009

ÁLVARO DANZA^{1,2}, MAYNÉS LÓPEZ^{1,2},
MAGDALENA VOLA³, ALFREDO ÁLVAREZ-ROCHA¹

Adverse cutaneous reactions to drugs among hospitalized patients. A one year surveillance

Background: Adverse cutaneous reactions to drugs (CDRs) are of particular interest among all adverse drug reactions (ADR) due to their frequency, potential severity and because of the importance of an early diagnosis. Antimicrobial agents, anticonvulsants and non-steroidal anti-inflammatory drugs are the drugs associated to the highest risk of CDRs. **Aim:** To assess CDRs in hospitalized patients and identify the drugs involved. **Material and Methods:** All patients hospitalized in the Hospital de Clínicas in Montevideo, Uruguay, with suspected CDRs, detected during one year, were included in this prospective study. The imputability was established using the Karch and Lasagna algorithm modified by Naranjo. We analyzed age, gender, drugs involved, causal disease, severity, latency and evolution. **Results:** Seventeen patients, aged 17 to 85 years (15 females) with CDRs were identified. Twelve had morbilliform exanthemas, four had reactions with eosinophilia and systemic symptoms and one had a Stevens Johnson syndrome. The drugs involved were antimicrobials in nine cases, hypouricemic agents in four cases, anticonvulsants in three cases and aspartic insulin in one. Twelve patients had a life threatening reaction and one required admission to the intensive care unit. No deaths occurred. **Conclusions:** CDRs were more common in women and most of them were caused by antimicrobial agents.

(Rev Med Chile 2010; 138: 1403-1409).

Key words: Anti-infective agents; Drug Toxicity; Skin abnormalities.

La cantidad de medicamentos que se comercializan es cada vez mayor. De este modo, la posibilidad de aparición de efectos adversos es más alta. Esto determina que sea cada vez más relevante tener en cuenta las reacciones adversas a los medicamentos al establecer los diagnósticos diferenciales de las diversas entidades clínicas¹.

La vigilancia de la seguridad de los medicamentos es imprescindible en la fase de comercialización puesto que permite detectar nuevas reacciones adversas que no fueron evidenciadas en las etapas previas del desarrollo del medicamento².

Dentro de las reacciones adversas a los medicamentos (RAM), despiertan particular interés las reacciones cutáneas (RAM cutáneas) por su frecuencia, potencial gravedad y la importancia de realizar un diagnóstico precoz.

La frecuencia de RAM cutáneas varía en las diferentes series, dependiendo del lugar de asistencia de los pacientes; se estima que aparecen entre 2 y 3% del total de los pacientes hospitalizados y constituyen las RAM más frecuentes en los pacientes ambulatorios³⁻⁵. Sólo en una baja proporción son graves.

¹Departamento Clínico de Medicina. Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.

²Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

³Cátedra de Dermatología.

Departamento Clínico de Medicina. Hospital de Clínicas.

⁴Residente de Clínica Dermatológica.

Los autores no tienen conflictos de interés para declarar.

No se recibió ninguna colaboración económica para la elaboración del estudio ni del manuscrito.

Recibido el 12 de mayo de 2010, aceptado el 25 de octubre de 2010.

Correspondencia a:

Dr. Álvaro Danza.

Teléfonos: (005982) 6228055; (0059899) 101849.

Fax: (005982) 6285621.

Nicolás Piaggio 1253. CP:

11300. Montevideo, Uruguay.

E-mail: adanza@hc.edu.uy

A pesar de la baja frecuencia de reacciones cutáneas graves y de ser impredecibles, destacamos la importancia de sensibilizar a los profesionales de la salud en relación a este problema, conociendo los medicamentos más frecuentemente involucrados y la presentación clínica de las mismas. De esta manera se puede realizar un diagnóstico precoz y tomar la medida terapéutica más efectiva: la suspensión del medicamento imputado.

Los datos epidemiológicos sobre RAM cutáneas son limitados, más aún en lo que respecta a su presentación en el medio hospitalario. En efecto, existe un número reducido de publicaciones al respecto.

Un estudio transversal realizado en un hospital general de adultos en Uruguay estimó una prevalencia de hospitalizaciones por RAM de 1,8%⁶. En este trabajo, la cuarta parte de las hospitalizaciones por RAM correspondieron a reacciones cutáneas. Otro estudio de similar diseño, realizado en un hospital pediátrico uruguayo, mostró una prevalencia de RAM durante la hospitalización de 13,9%; dentro de estas, 12,5% fueron reacciones cutáneas⁷.

Los datos disponibles sobre RAM cutáneas en el resto de América Latina, son también escasos. En un estudio descriptivo y prospectivo de pacientes hospitalizados en un servicio de medicina interna de un hospital universitario colombiano se encontró que las RAM cutáneas figuraban dentro de las 10 primeras causas de RAM⁸.

A nivel internacional, una investigación prospectiva realizada durante 6 meses en un hospital francés, mostró una prevalencia de RAM cutáneas de 3,6/1.000 pacientes hospitalizados⁹.

Los medicamentos que se asocian a un mayor riesgo de RAM cutáneas son los antibióticos, anti-convulsivantes y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Dentro de los primeros se destacan las sulfonamidas, betalactámicos y fluoroquinolonas; dentro de los segundos difenilhidantoína, carbamacepina, fenobarbital y lamotrigina, entre otros. Sin embargo, se conoce que cualquier grupo farmacológico puede desarrollar este tipo de RAM^{4,5,10}.

Se han establecido ciertas poblaciones de riesgo para el desarrollo de RAM cutáneas como el sexo femenino, ancianos, polifarmacia, inmunodepresión, particularmente la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En los pacientes con recuento de linfocitos TCD4+ me-

nor a 200 células/mm³ el riesgo de RAM cutánea por sulfametoxazol es 10 a 50 veces mayor que la población general^{10,11}.

La clasificación de las RAM cutáneas es compleja, tanto por su presentación clínica como por la patogenia. La piel responde a diversos estímulos con un número limitado de manifestaciones clínicas. Las más frecuentes están determinadas por reacciones de hipersensibilidad vinculadas a mecanismos inmunológicos y en menor medida están determinadas por mecanismos no inmunológicos. Existen algunas características clínicas acompañantes que alertan sobre la posible gravedad de la RAM cutánea, como el dolor cutáneo, edema facial, áreas de decolamiento o formación de grandes ampollas, compromiso de mucosas, fiebre, adenomegalias y eosinofilia^{4,10}.

El presente estudio se llevó a cabo en el Hospital de Clínicas de la Universidad de la República que concentra la formación de gran parte de los recursos humanos en salud. Se trata de un hospital general de adultos, con una dotación de 440 camas, de corta estadía, de segundo y tercer nivel de complejidad asistencial y de referencia nacional en áreas específicas. El espectro de usuarios está constituido por población de bajos recursos, beneficiaria del sub-sector público de salud del Estado.

El objetivo general del presente estudio fue contribuir al desarrollo de la farmacovigilancia en el Uruguay mediante la formación de un grupo de trabajo interdisciplinario dedicado a la detección y prevención de las RAM dermatológicas, aumentando, al mismo tiempo, la información disponible en la región.

Los objetivos específicos fueron estimar la frecuencia de RAM cutáneas en pacientes hospitalizados; describir las características (presentación clínica, severidad y evolución) de las RAM cutáneas en dicho medio hospitalario y conocer los medicamentos implicados.

Material y Método

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo.

Se incluyeron pacientes hospitalizados con sospecha de RAM cutánea (presentándose éstas durante la hospitalización o constituyendo el motivo de ingreso hospitalario) en el Hospital de Clínicas, desde el 1 de noviembre de 2008 al 31 de octubre de 2009.

Docentes del Departamento de Farmacología y Terapéutica realizaron anamnesis farmacológica a los casos de sospecha de RAM cutánea que fueron notificados por el equipo de dermatología o médicos tratantes. Semanalmente se realizó un relevamiento de la información. Previo a la recolección de datos se desarrolló una instancia de sensibilización a los médicos del Hospital, en la cual se presentó el estudio a realizar y se informó sobre la importancia de reportar sospechas y realizar interconsulta con el equipo de trabajo.

Para reducir el sesgo de selección, en dicha instancia se estimuló a notificar todo tipo de sospecha de RAM cutánea, aún cuando la misma pareciese improbable.

La información se recogió en el formulario de notificación de RAM del Ministerio de Salud Pública (MSP).

Para controlar el sesgo de información se utilizó este único formulario, que fue aplicado en todos los casos notificados, por el mismo equipo de investigación.

El número de ingresos hospitalarios en el período de observación se obtuvo del Departamento de Registros Médicos. Todas las sospechas fueron notificadas a la Unidad de Farmacovigilancia del MSP.

Para la identificación de las RAM se utilizó la definición de la OMS: "toda reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a las dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica"².

Para establecer la imputabilidad se utilizó el algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo y colaboradores, que establece en función de ciertos criterios (secuencia temporal, plausibilidad biológica, existencia de causas alternativas, efecto de retirada y reexposición), la probabilidad de que el evento adverso corresponda a una RAM (dudosa, posible, probable o definida)^{12,13}. Se consideraron para el análisis las RAM posibles, probables y definidas.

Para la descripción de las RAM cutáneas se utilizó la clasificación de Revuz y Valeyrie-Allanore¹⁰.

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, fármacos implicados, existencia de polifarmacia (consumo concomitante de 3 o más medicamentos), presentación clínica, gravedad y evolución.

Para clasificar la gravedad de la RAM se utilizó la definición de la OMS, que considera grave a aquellas que provocan la muerte, requieren hospitalización, prolongan la estada hospitalaria, determinan discapacidad significativa o ponen en peligro la vida².

Para el análisis estadístico de los datos se utilizaron proporciones para resumir frecuencia de variables cualitativas; media y rango para variables cuantitativas. Los datos se procesaron con el programa Epi-info versión 6.0.

En la confección de este estudio se han observado los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, enunciados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y enmendada por última vez en el año 2008¹⁴.

Se aseguró a los pacientes la confidencialidad en el manejo de los datos y la inclusión en el registro previo consentimiento informado.

Resultados

Se identificaron 17 casos de RAM cutáneas en el período de estudio, de los cuales 15 fueron de sexo femenino. La media de edad de los pacientes fue 43 años (17-85).

La RAM se desarrolló durante la hospitalización en 11 casos y en los restantes fue el motivo de internación.

En el período de observación se hospitalizaron 7.876 pacientes; lo que nos permitió estimar una frecuencia de RAM cutáneas de 2,2/1.000 pacientes hospitalizados.

Los grupos de medicamentos implicados fueron: antiinfecciosos de uso sistémico (n = 9); hipouricemiantes (n = 4); anticonvulsivantes (n = 3); insulina aspártica (n = 1).

El medicamento más frecuentemente involucrado fue ampicilina-sulbactam (n = 5), seguido de alopurinol (n = 4).

En 7/17 casos la RAM se debió a la combinación de más un medicamento.

Del análisis de imputabilidad surge que 10 de las RAM cutáneas fueron probables y las restantes fueron posibles.

Siete de los pacientes presentaron polifarmacia, e igual número presentó comorbilidad.

En cuanto a las RAM cutáneas, se diagnosticaron: erupción morbiliforme (n = 12); exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (n = 4); síndrome de Stevens

Johnson (SSJ) (n = 1). Este último caso ocurrió en una paciente portadora de la infección por el VIH, con recuento de linfocitos T CD4 menor de 200/mm³.

En 12/17 casos la RAM cutánea se catalogó

como grave; en 6/17 casos porque determinó la hospitalización y en 6/17 porque prolongó la hospitalización; siendo los 5 casos restantes catalogados como leves en pacientes hospitalizados por otro motivo.

Tabla 1. Características de las RAM cutáneas

Caso	Edad	Sexo	Medicamento implicado	RAM cutánea ocasionada	Polifarmacia	Grave	Comorbilidad	Latencia (días)
1	27	F	Carbamacepina	DRESS*	NO	SI	NO	30
2	25	F	Insulina aspártica	Erupción morbiliforme	SI	SI	SI	8
3	85	F	Ciprofloxacina	DRESS*	SI	SI	SI	15
4	23	F	Ampicilina-sulbactam	Erupción morbiliforme	NO	SI	NO	30
5	72	F	DFH**	Erupción morbiliforme	NO	NO	NO	13
6	24	F	Ampicilina-sulbactam Indometacina Ibuprofeno Clindamicina	Erupción morbiliforme	NO	SI	NO	18
7	60	F	Penicilina-clindamicina	Erupción morbiliforme	SI	NO	SI	5
8	26	F	Alopurinol Ciclofosfamida Carboplatino Etopósido	Erupción morbiliforme	SI	NO	SI	5
9	62	F	Alopurinol	DRESS*	NO	SI	NO	25
10	62	F	Alopurinol Ftalilsulfatiazol	DRESS*	SI	SI	SI	19
11	65	F	Alopurinol	Erupción morbiliforme	NO	SI	NO	20
12	17	F	Ampicilina-sulbactam	Erupción morbiliforme	NO	SI	NO	4
13	34	F	Ampicilina-sulbactam	Erupción morbiliforme	NO	NO	NO	1
14	28	F	Cotrimoxazol Zidovudina Lamivudina Nevirapina	SSJ***	SI	SI	SI	90
15	26	M	Ampicilina-sulbactam Ceftazidime	Erupción morbiliforme	SI	SI	SI	25
16	24	M	Cefuroxime	Erupción morbiliforme	NO	NO	NO	1
17	69	F	DFH** Valproato	Erupción morbiliforme	NO	SI	NO	24

Notas: *DRESS: Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos. **DFH: Difenilhidantoína. ***SSJ: Síndrome de Stevens Johnson.

Tabla 2. Resumen de los resultados más relevantes

RAM* cutánea	Edad (años) promedio (rango)	Número de casos observados	Fármacos más frecuentemente imputados	Latencia (días) aparición RAM (rango)
Erupción morbiliforme	38,7 (17-72)	12	Antimicrobianos	12,8 (1-30)
DRESS**	59 (27-85)	4	Alopurinol	22,5 (15-30)
SJS***	28	1	Cotrimoxazol TARV [†]	90

Notas: *RAM: reacción adversa a los medicamentos. **DRESS: Exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos. ***SSJ: Síndrome de Stevens Johnson. [†]TARV: terapia antirretroviral.

La latencia media entre la exposición al medicamento y la aparición de la RAM cutánea fue 19,6 días (1-90); para los casos de erupción morbiliforme la latencia promedio fue de 12,8 días (1-30) y para DRESS de 22,5 días (15-30).

En relación a la evolución, todos los pacientes se recuperaron tras la suspensión del medicamento imputado. Un caso requirió ingreso a una Unidad de Cuidados Intensivos, ninguno falleció.

La Tabla 1 muestra las características de las RAM cutáneas ocasionadas, medicamentos involucrados, gravedad, comorbilidad y polifarmacia. La Tabla 2 resume los resultados más relevantes.

Discusión

Aunque parcializado, se trata del primer estudio nacional de farmacovigilancia de reacciones adversas cutáneas.

Cabe destacar que se cumplió el objetivo de constituir un grupo de trabajo interdisciplinario para la identificación, análisis y tratamiento de RAM cutáneas.

Las características de los casos analizados son coincidentes con series internacionales; franco predominio en el sexo femenino, los antibióticos fueron los medicamentos más comúnmente involucrados y predominaron las reacciones morbiliformes^{4,5}.

Destacamos que los betalactámicos del grupo de las aminopenicilinas fueron los fármacos más frecuentemente involucrados en RAM cutáneas, provocando reacciones leves, en coincidencia con lo encontrado en estudios de similar diseño⁹.

Esto está acorde con su amplio uso en la práctica clínica y nos obliga a promover estrategias para un uso racional de los antibióticos para poder minimizar los riesgos de RAM¹⁵.

En esta serie se detectaron 4 casos de DRESS, entidad clínica de baja frecuencia pero con una mortalidad reportada de hasta 10%¹⁶. La mitad de estos estuvieron asociados al consumo de alopurinol y en un caso se detectó concomitancia con sulfonamidas cuyo potencial para reacciones adversas es bien conocido^{10,16}.

Las reacciones cutáneas constituyen el efecto adverso más frecuente de alopurinol y la latencia entre la exposición y la aparición de la RAM cutánea puede ser prolongada¹⁷. Esto exige pautar su uso y vigilar la eventualidad de la aparición de este efecto adverso.

Los antiepilépticos constituyeron otro grupo involucrado en RAM cutáneas. Los casos se identificaron en pacientes que los recibían por primera vez, dentro de las primeras semanas de inicio del tratamiento, lo cual coincide con estudios de cohorte de antiepilépticos¹⁸⁻²¹. Esta característica nos demuestra la necesidad de vigilar estos efectos adversos en los nuevos usuarios.

La presencia de reacciones severas con alopurinol, sulfonamidas, particularmente cotrimoxazol, y con antiepilépticos es otra observación relevante y acorde con publicaciones internacionales²². Alopurinol provocó reacciones leves sólo en dos casos, al tiempo que cotrimoxazol en ninguno.

Destacamos que el caso más grave ocurrió en una paciente HIV positivo, lo cual es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de reacciones adversas en piel a medida que desciende el recuento de linfocitos T CD4⁺¹¹. El aumento de la población infectada con el VIH y del número de consultas de estos pacientes en hospitales generales debe hacer que los médicos tengan en cuenta esta entidad en su práctica habitual.

La observación de RAM cutáneas severas como DRESS y SSJ puede estar vinculada a que el

hospital donde se realizó el estudio es referencia nacional en dermatología.

La frecuencia de RAM cutáneas hallada es baja, menor a lo encontrado en un estudio de similar diseño realizado en Francia⁹. Si bien se tomaron las precauciones para evitar el sesgo de selección, dado que para incluir pacientes era necesario contar con el reporte voluntario de los médicos actuantes, puede haberse subestimado el número real de RAM cutáneas. Las bases de datos informatizadas podrían disminuir este sesgo, explicando en parte, la mayor prevalencia de estas reacciones en los estudios donde fueron utilizadas.

Si bien las RAM cutáneas son impredecibles, lo cual dificulta su prevención, es imprescindible conocerlas ya que el diagnóstico precoz y la suspensión del fármaco implicado constituyen las medidas con mayores implicancias pronósticas⁴. Esto es coincidente con lo encontrado en este estudio, en el cual, luego de diagnosticada la RAM cutánea, se suspendió el o los medicamentos imputados observándose la recuperación de los pacientes.

La latencia entre la exposición al medicamento y la aparición de la RAM es otro hecho relevante en la clínica, puesto que comúnmente, en la consulta médica general, no se sospecha RAM cutánea en pacientes que han recibido el medicamento por varios días o con anterioridad. Así, la latencia encontrada en nuestro trabajo, de 19,6 días (rango de 1 a 90 días) es la que clásicamente se describe en la literatura. Otra observación destacable, como se muestra en la Tabla 2, y coincidente con otras publicaciones, es que las reacciones más severas presentaron mayor latencia²³.

La baja frecuencia de RAM cutáneas graves hace improbable su detección previo a la comercialización de los fármacos lo cual enfatiza la necesidad de vigilar la seguridad de los medicamentos una vez expuesto un número elevado de usuarios.

La búsqueda en forma activa de las RAM, como se realizó en este trabajo, tiene como ventajas no depender de la calidad de los registros ni requerir capacitación específica del médico actuante en la identificación y diagnóstico de este tipo de enfermedades¹². Además, la farmacovigilancia intensiva constituye una estrategia de bajo costo que contribuye a la sensibilización de los profesionales de la salud en relación a este problema y a aumentar la información disponible sobre la seguridad de los medicamentos¹³.

Mediante este tipo de estrategia se pueden

identificar problemas relacionados con medicamentos y pacientes de riesgo que requieren una vigilancia más estrecha.

Debemos incorporar la patología inducida por medicamentos en el proceso de decisión clínica, estimular la notificación de RAM, continuar con estudios de vigilancia intensiva y de este modo generar datos farmacoepidemiológicos que nos permitan tomar medidas de gestión de riesgo.

Referencias

1. Pedrós C, Figueras A. Reacciones adversas a medicamentos. En: *Manual del Residente de Farmacología Clínica*. Barcelona: Sociedad Española de Farmacología Clínica, 2001: 219 – 26.
2. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Ginebra: OMS, 2004. WHO/EDM/2004.8 (Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, 9).
3. Crosi A, Borges S, Estevez F. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Med Urug* 2004; 20: 172-7.
4. Roujeau Jc, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 33: 1272-85.
5. Svensson C, Cowen E, Gaspari A. Cutaneous Drug reactions. *Pharmacological Reviews* 2000; 53: 357- 79.
6. Giachetto G, Danza A, Lucas L, Cristiani F, Cuñetti L, Vázquez X, et al. Hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos y abandono del tratamiento farmacológico en el hospital universitario. *Rev Med Urug* 2008; 24: 102-8.
7. Speranza N, Lucas L, Telechea H, Santurio A, Giachetto G, Nanni L. Reacciones adversas a medicamentos en niños hospitalizados: un problema de salud pública. *Rev Med Urug* 2008; 24: 161-6.
8. Tribiño G, Maldonado C, Segura O, Díaz J. Direct costs and clinical aspects of adverse drug reactions in patients admitted to a level 3 hospital internal medicine ward. *Biomedica* 2006; 26:31-41.
9. Fiszenson-Albala, Auzeur V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003; 149:1018-22.
10. Revuz J, Valeyrie- Allanore L. Reacciones medicamentosas. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatología*. Barcelona: ELSEVIER, 2003: 333-54.
11. Coopman S, Johnson R, Platt R, Stern RS. Cutaneous Disease and Drug Reactions in HIV infection. *N Engl J Med*. 1993; 328:1670-3.

12. Laporte JR, Carné X. Metodología epidemiológica básica en farmacovigilancia. En Laporte J R, Tognoni G, eds. *Principio de epidemiología del medicamento*. 2ª. Ed. Barcelona: Masson Salvat, 1993:111-30.
13. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:239-45.
14. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Octubre 2008. Disponible en: www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf.
15. Gruchalla R, Pirmohamed M. Antibiotic Allergy. *N Engl J Med* 2006; 354:601-9.
16. González I, Sandín S, Pérez C. Síndrome de DRESS (Drug Rash with eosinophilia and Systemic Symptoms) por sulfonamidas. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006; 34:120-6.
17. Lee HY, Ariyasinghe JT, Thirumoorthy T. Allopurinol hypersensitivity syndrome: a preventable severe cutaneous adverse reaction? *Singapore Med J* 2008; 49: 384-7.
18. Doval I, Roujeau J, Cruces M. Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens- Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. *Actas Dermosifiliogr* 2000; 91:541-51.
19. 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 Med* 1995; 333:1600-6.
20. Forman R, Gideon K, Shear N. Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children. *Drug Safety* 2002; 25: 965-72.
21. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology* 2005; 64 :1135-8.
22. Ding WY, Lee CK, Choon SE. Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol* 2010; 49: 834-41.
23. Sushma M, Noel MV, Ritika MC, James J, Guido S. Cutaneous adverse drug reactions: a 9-year study from a South Indian Hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 567-70.