



Informe de caso

Necrólisis epidérmica tóxica asociada al uso de lamotrigina y ácido valproico

DOI: 10.5377/alerta.v8i4.19055

Cinthya Elizabeth Carrasco Encalada^{1*}, Henry Eduardo Beltrán Serrano², Tania Janeth Córdova Rodas³, Jorge Diego Coello Alvarado⁴.

1-4. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de especialidades José Carrasco Arteaga, Cuenca, Ecuador.

*Correspondencia

✉ cinthya_elizabeth.07@hotmail.com

1. ID 0000-0003-2794-5066
2. ID 0009-0003-1856-009X
3. ID 0009-0001-2724-9397
4. ID 0009-0003-1993-0574

ACceso ABIERTO

Toxic epidermal necrolysis associated with the use of lamotrigine and valproic acid

Citación recomendada:

Carrasco Encalada CE, Beltrán Serrano HE, Coello Alvarado JD, Córdova Rodas TC. Necrólisis epidérmica tóxica asociada al uso de lamotrigina y ácido valproico. Alerta. 2025;8(4):334-341
DOI: 10.5377/alerta.v8i4.19055

Editor:

Nadia Rodríguez.

Recibido:

8 de noviembre de 2024.

Aceptado:

24 de septiembre de 2025.

Publicado:

31 de octubre de 2025.

Contribución de autoría:

HEBS², JDCA⁴: concepción del estudio. CECE¹: diseño del manuscrito. CECE¹, TJCR³: búsqueda bibliográfica, recolección de datos, manejo de datos o software. HEBS², JDCA⁴: análisis de los datos CECE¹, HEBS², TJCR³, JDCA⁴: redacción, revisión y edición.

Conflictos de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Resumen

Presentación del caso clínico. Una mujer de 27 años, con antecedente de depresión y migraña, a quien se le prescribe ácido valproico y lamotrigina sin titulación progresiva. Después de 16 días del uso de ambos medicamentos presentó lesiones eritemato-violáceas difusas, ampollas y desprendimiento de la piel, compromiso de mucosas, astenia y fiebre. El cuadro evolucionó rápidamente con afectación del 90 % de la superficie corporal y signo positivo de Nikolsky, por lo que se consideró el diagnóstico de necrólisis epidérmica tóxica. **Intervención terapéutica.** Fue ingresada a la Unidad de Cuidados Intensivos con necesidad de ventilación mecánica, traqueostomía temprana y antibioticoterapia, dirigida por choque séptico de foco respiratorio y urinario. El abordaje terapéutico incluyó inmunoglobulina humana intravenosa, pulsos de metilprednisolona, cuidados dermatológicos especializados, soporte nutricional, profilaxis tromboembólica, reposición de albúmina y la intervención de un equipo multidisciplinario. **Evolución clínica.** La evolución fue favorable, con resolución progresiva de las lesiones mucocutáneas, logró ser decanalada y egresada de Cuidados Intensivos en condiciones estables. Este caso realza la importancia de la titulación progresiva de lamotrigina, especialmente en combinación con ácido valproico, además de la relevancia del diagnóstico precoz y el manejo multidisciplinario oportuno para revertir el pronóstico desfavorable que se asocia a la necrólisis epidérmica tóxica.

Palabras clave

Potencial Evento Adverso, Anticonvulsivante, Lamotrigina, Ácido Valproico.

Abstract

Case Presentation. A 27-year-old female patient with a history of depression and migraine was prescribed valproic acid and lamotrigine without progressive titration. Subsequently, she developed diffuse erythematous-violaceous lesions, blisters, skin detachment, mucosal involvement, asthenia, and fever. The condition progressed rapidly, affecting 90 % of the body surface area, with a positive Nikolsky sign, leading to a clinical diagnosis of toxic epidermal necrolysis. **Treatment.** The patient was admitted to the Intensive Care Unit, requiring mechanical ventilation and early tracheostomy, along with targeted antibiotic therapy for septic shock of respiratory and urinary origin. The therapeutic approach included intravenous human immunoglobulin, methylprednisolone pulses, specialized dermatological care, nutritional support, thromboembolic prophylaxis, albumin replacement, and multidisciplinary team involvement. **Clinical evolution.** The patient showed a favorable course, with progressive resolution of mucocutaneous lesions, allowing for decannulation and discharge from the Intensive Care in stable condition. This case highlights the critical importance of gradual titration of lamotrigine, particularly when combined with valproic acid, as well as the relevance of early diagnosis and timely multidisciplinary management in improving the otherwise poor prognosis associated with toxic epidermal necrolysis.

Keywords

Near Miss, Healthcare, Anticonvulsants, Lamotrigine, Valproic Acid.

Introducción

Las reacciones cutáneas adversas a medicamentos, también conocidas como toxicodermias, son manifestaciones resultantes de la administración sistémica de fármacos. Estas reacciones van desde lesiones cutáneas eritematosas leves hasta reacciones mucho más graves como el Síndrome de Steven Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). La reacción a ciertos medicamentos es la causa más común de NET, y son los antiepilepticos un subgrupo de fármacos, altamente vinculados con esta enfermedad^{ii,iii}. La NET es poco común (incidencia de 0,4 a 1,9 casos por un millón de habitantes al año)ⁱⁱⁱ; sin embargo, su tasa de mortalidad es elevada (30 % de los casos)^{ii,iii}.

La patogenia de la NET no se conoce por completo; sin embargo, se considera la relación entre estas toxicodermias con una respuesta de hipersensibilidad de tipo IV mediada por células T, y se postula que la reacción se inicia por una respuesta inmunitaria, en la que se forma un complejo antigenóico - fármaco - tejido del huésped^{iv}.

La NET provoca desprendimiento de la piel y mucosas mayor al 30 %. El daño de la piel predispone a infecciones y pérdida de líquidos, y la afectación de las mucosas puede de generar hemorragia gastrointestinal, insuficiencia respiratoria, anomalías oculares y complicaciones genitourinariasⁱⁱ. Una herramienta para evaluar la gravedad de la enfermedad y predecir la tasa de mortalidad es la escala de SCORTEN, la cual contiene siete variables evaluadas en las primeras 24 horas de presentación al hospital. Estas variables incluyen: edad de > 40 años, frecuencia cardíaca de ≥ 120 latidos por minuto, presencia de cáncer o neoplasia hematológica, área de superficie corporal afectada de ≥ 10 % en el primer día, BUN sérico de > 28 mg/dL, bicarbonato sérico de < 20 mEq/L y glucosa sérica de > 252 mg/dL¹.

La NET se asocia con cambios sistémicos y su tratamiento debe realizarse por un equipo multidisciplinario compuesto por especialistas en cuidados intensivos, cirugía plástica, dermatología, oftalmología, entre otros.

El objetivo de este trabajo es describir un caso de necrólisis epidérmica tóxica secundaria al uso concomitante de ácido valproico y lamotrigina sin titulación progresiva, para resaltar la importancia de reconocer la interacción farmacológica entre los mismos, así como la necesidad de un diagnóstico temprano y un manejo multidisciplinario oportuno para mejorar el pronóstico de una entidad con alta morbimortalidad.

Presentación del caso clínico

Una mujer de 27 años de edad, con antecedentes de migraña y trastorno depresivo mayor, que 25 días previos a su ingreso hospitalario inicia tratamiento con ácido valproico 500 mg diarios, al cual se adicionó lamotrigina 100 mg diarios, nueve días después, como parte de un esquema terapéutico dirigido al control sintomático de la migraña.

Después de 16 días de tratamiento combinado, comenzó con un cuadro clínico inespecífico caracterizado por malestar general, alza térmica, rinorrea, eritema ocular y sensación de cuerpo extraño en orofaringe junto a lesiones eritematosas y pruriginosas en miembros inferiores.

Ante la sospecha diagnóstica inicial de dengue leve, recibió tratamiento analgésico con paracetamol (dos dosis de 500 mg), y para el prurito se indicó loratadina; sin embargo, no presentó mejoría clínica. El cuadro evolucionó de forma rápida con la aparición y diseminación de vesículas, petequias y prurito generalizado, asociado a edema facial, disfagia, odinofagia, formación de ampollas, así como lesiones blanquecinas en mucosa oral y genital, compatibles con compromiso mucocutáneo extenso.

La paciente fue admitida en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) ante el riesgo inminente de compromiso de la vía aérea, con alta probabilidad de requerir ventilación mecánica, y la necesidad de monitorización invasiva.

En su ingreso en la UCI se observó eritrodermia. En la cabeza se observó edema facial, descamación en región malar, nasal y mentoniana; ampollas tensas en pabellones auriculares, hiperemia conjuntival, quemosis, secreción purulenta, sugerente de sobreinfección bacteriana. La mucosa nasal se observó con eritema intenso y descamación en los orificios de entrada de las fosas nasales. En cavidad oral se observó queilitis con edema labial significativo, presencia de vesículas a nivel gingival y paladar duro, lengua saburral y eritema difuso de la orofaringe (Figura 1).

En la región torácica anterior y posterior, en abdomen y región lumbar se observaron máculas y pápulas redondeadas eritemato-violáceas diseminadas con tendencia a confluir; así como también ampollas de contenido seroso, con diámetro de 2 cm a 5 cm (Figura 2).

A nivel genito-urinario presentó edema y eritema en la vulva y leucorrea. En región sacra presentó descamación; mientras que, en las extremidades se observaron máculas y pápulas eritemato-violáceas aisladas.

En los exámenes complementarios, se realizó serología para infección por citomegalovirus, hepatitis B y C, herpes I y II negativas; VDRL y HIV 1+2 no reactivos. En la Tabla 1 se describen los hallazgos de laboratorio al ingreso, al octavo día y al recibir el alta de cuidados intensivos.

Intervención terapéutica

Se instauró hidratación amplia con lactato de Ringer (a 2 ml/kg/h= 3120 ml en 24 horas) y analgesia con morfina a 1,6 mg/h.

La paciente fue valorada por dermatología, cirugía plástica, ginecología y oftalmología. Dermatología indicó tratamiento con inmunoglobulina humana, en dosis de 4,6 g/día, por cinco días. Recibió pul-

sos de metilprednisolona (tres dosis de 500 mg), posteriormente recibió prednisona oral (1 mg/kg), dosis inicial 60 mg con descenso progresivo hasta 10 mg/día. Cirugía plástica indicó la curación de lesiones con material estéril, solución salina y gasas vaselinadas. Se omitió el uso de soluciones jabonosas y no se utilizaron apósticos biocompatibles, por falta de recursos en la institución. Recibió tratamiento oftálmico con tobramicina más dexametasona, lágrimas artificiales y protección oftálmica (occlusión). Ginecología indicó

la administración de óvulos de clotrimazol y metronidazol (durante cinco días).

Se instauró anticoagulación profiláctica con enoxaparina a dosis de 40 mg diarios y se inició soporte nutricional enteral por sonda nasogástrica, con ascenso calórico progresivo hasta lograr meta 1800 kcal. En los exámenes complementarios de los días subsecuentes se evidenció hipoproteinemia (4,90 g/dL) con hipoalbuminemia (2,26 g/dL), para lo cual se prescribió albúmina humana al 20 % durante tres días.



Figura 1. Eritrodermia, edema facial, descamación de la piel y queilitis.



Figura 2. Lesiones en región torácica posterior, eritemato-violáceas diseminadas y zonas de desprendimiento de la piel (flecha).

Tabla 1. Exámenes complementarios al ingreso, al octavo día de hospitalización y al egreso de la UCI

Valores de referencia	Día 1	Día 8	Día 16
Leucocitos: 4,500-10,000 $\times 10^3$ μL	7,000 $\times 10^3$ μL	12,000 $\times 10^3$ μL	11,070 $\times 10^3$ μL
Neutrófilos: 2,200-4,800 $\times 10^3$ μL	6,000 $\times 10^3$ μL	8,460 $\times 10^3$ μL	-8,050 $\times 10^3$ μL
Linfocitos: 1,100-3,200 $\times 10^3$ μL	v	1,89 $\times 10^3$ μL	1,99 $\times 10^3$ μL
Eosinófilos: 0,0 – 0,70 $\times 10^3$ μL	0,320 $\times 10^3$ μL	0,05 $\times 10^3$ μL	0,06 $\times 10^3$ μL
Plaquetas: 130 – 400 $\times 10^3$ μL	210,000 $\times 10^3$ μL	304,000 $\times 10^3$ μL	618,000 $\times 10^3$ μL
Hemoglobina: 14 – 18 g/dL	13,3 g/dL	8,2 g/dL	10,8 g/dL
Hematocrito: 42- 52 %	38,80 %	26,50 %	32,30 %
Na: 135-155 mmol/L	140,7 mmol/L	142 mmol/L	141 mmol/L
k: 3,35- 5,50 mEq/L	3,68 mEq/L	4,03 mEq/L	3,51 mEq/L
Cl: 94 – 110 mmol/L	112 mmol/L	103 mmol/L	104 mmol/L
Urea: 10 – 50 mg/dL	9 mg/dL	40 mg/dL	20 mg/dL
Creatinina: 0,70- 1,20 mg/dL	0,9 mg/dL	0,45 mg/dL	0,34 mg/dL
AST: 10-32 U/L	106 U/L	23 U/L	38 U/L
ALT: 10- 33 U/L	203 U/L	48 U/L	28 U/L
GGT: 5,0 – 36 U/L	75,1 U/L	75,1 U/L	51 U/L
LDH: 135 – 225 U/L	390 U/L	156 U/L	156 U/L
Fosfatasa alcalina: 0-270 U/L	77 U/L	137 U/L	134 U/L
Proteínas totales: 6,60- 8, 7 g/dL	5,17 g/dL	4,9 g/dL	5,9 g/dL
Albumina: 3,50 - 5,50 g/dL	3,36 g/dL	2,26 g/dL	3,26 g/dL
Bilirrubinas totales: 0,0 – 1,20 mg/dL	0,18 mg/dL	0,25 mg/dL	0,22 mg/dL
Bilirrubina directa: 0,0 – 0,29 mg/dL	0,10 mg/dL	0,15 mg/dL	0,13 mg/dL
Bilirrubina indirecta: 0,0 – 0,70 mg/dL	0,08 mg/dL	0,10 mg/dL	0,09 mg/dL

Evolución clínica

A su ingreso, la paciente presentaba adecuada mecánica ventilatoria, con saturación por oximetría superior a 90 % con soporte de oxígeno suplementario por cánula nasal FIO₂: 24 %; sin embargo, al tercer día presentó deterioro respiratorio por edema importante de vía aérea, uso de musculatura accesoria, mal manejo de secreciones con lago faríngeo, motivo por el cual se decide la intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Durante la laringoscopía se observó edema importante de vía aérea, Cormack IV. Se vinculó a ventilación mecánica modo controlado por volumen y se inició sedoanalgesia con midazolam y fentanilo.

Al octavo día de hospitalización, se realiza fibrobroncoscopía en la que se evidencia edema traqueal, la carina se encontraba engrosada, el bronquio izquierdo corto, edematizado, y el bronquio derecho edematizado. Por tal motivo se realiza traqueostomía percutánea (Figura 3).

Por perdidas sanguíneas atribuidas a sus lesiones, presentó un descenso de la hemoglobina hasta 8 g/dL, siendo necesario soporte transfusional con un concentrado de glóbulos rojos.

Durante su estancia en terapia intensiva presentó descompensación hemodinámica asociada a choque séptico de foco urinario y pulmonar (neumonía asociada a la ventilación mecánica temprana). En un cultivo de aspirado traqueal se aisló *Acinetobacter baumannii* más *Staphylococcus aureus* multisensible y en el urocultivo *Escherichia coli* más *Proteus mirabilis* multisensible. Se instauró antibioticoterapia con ampicilina más sulbactam y cefepime por siete días.

La paciente fue desvinculada de la ventilación mecánica a los 15 días de hospitalización y decanulada en el día 17 desde su

ingreso en la UCI. Toleró adecuadamente la alimentación por vía oral.

A los 18 días de hospitalización recibió el alta, con mejoría clínica sustancial, se observó exfoliación de la piel de rostro, tórax y extremidades, ausencia de edema en rostro, eritema leve, lesiones ampollosas en proceso de cicatrización y sin signos inflamatorios (Figura 3 y Figura 4).

Diagnóstico clínico

La descamación de la piel fue progresiva, al tercer día de su ingreso hospitalario llegó a involucrar el 90 % de la superficie corporal, con signo de Nikolski positivo (Figura 5). El diagnóstico de necrólisis epidérmica tóxica se basó en el antecedente de exposición farmacológica a los anticonvulsivantes mencionados y su vinculación etiopatogénica con esta entidad, así como por la correlación entre la administración del fármaco y el desarrollo de los signos y síntomas.

Para la estratificación pronóstica se utilizó la escala SCORTEN, en la cual se encontraron tres criterios positivos: taquicardia (frecuencia cardíaca de 132 latidos por minuto), bicarbonato sérico reducido (18 mmol/L) y compromiso de superficie corporal total superior al 10 %.

Discusión

La profilaxis de la migraña busca disminuir la frecuencia, intensidad y duración de los episodios, especialmente en pacientes con crisis recurrentes o incapacitantes. Los tratamientos convencionales como antihipertensivos, antiepilépticos y antidepresivos son muy utilizados en la práctica diaria, aunque su eficacia es variable debido a mecanismos de acción inespecíficos y a efectos adversos que pueden limitar su tolerabilidad^v.



Figura 3. Evolución de las lesiones al doceavo día hospitalario. Se observa exfoliación de la piel de rostro y tórax, resolución del eritema.



Figura 4. Lesiones al doceavo día hospitalario. Se observa zonas de abrasión de la piel por descamación de la piel con mayor profundidad a nivel de región glútea (zona de presión).



Figura 5. Afectación con desprendimiento del 90 % de la superficie corporal.

El ácido valproico continúa siendo uno de los fármacos con mayor respaldo científico en la profilaxis de la migraña, con recomendaciones de nivel A respaldadas por ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y metaanálisis, que evidencian una reducción significativa en la frecuencia de los episodios y una buena tolerabilidad^{vi,vii}.

En contraste, la lamotrigina ha mostrado una eficacia limitada como agente profiláctico en estudios controlados, por lo que no se recomienda su uso rutinario con este fin^{viii}. Aunque algunos anticonvulsivantes, como la gabapentina, pregabalina, levetiracetam y carbamazepina, han demostrado beneficios parciales en ciertos contextos, la evidencia actual sigue siendo insuficiente para respaldar su indicación sistemática en la prevención de la migraña^v. El uso combinado de estos antiepilépticos en prevención de la migraña no está respaldado por la literatura y su uso podría potenciar el desarrollo de eventos adversos como la NET. En esta paciente, la combinación de ácido valproico y lamotrigina se utilizó para el manejo profiláctico de la migraña, aunque no se dispone de información clara respecto a si la indicación de lamotrigina por parte del especialista en psiquiatría respondía a la presencia de un trastorno del estado de ánimo concomitante.

La NET es un trastorno potencialmente mortal, caracterizado por desprendimiento de la piel y las membranas mucosasⁱⁱ. Su etiología más frecuente es la reacción adversa a fármacos. Según el estudio Euro-SCAR del año 2008, los fármacos con riesgo potencial de NET son los anticonvulsivantes, especialmente la lamotrigina^l. Varios estudios reportan que la asociación de lamotrigina y ácido valproico pueden desencadenar toxicodermias graves como SSJ y NET^{ix-xii}.

Un metaanálisis realizado por Rashid *et al.*, encontró que de un total de 21 pacientes con NET/SSJ, todos estuvieron expuestos al ácido valproico, de los cuales,

siete recibieron el fármaco en monoterapia, mientras que, el resto estaban en tratamiento concomitante con otro medicamento anticonvulsivante, la razón principal es la interferencia del ácido valproico con las proteínas metabolizadoras a nivel del hígado^{xiii}. La lamotrigina se metaboliza principalmente mediante glucuronidación hepática, por las enzimas UGT1A4 y UGT2B7. El ácido valproico inhibe estas enzimas, lo que reduce significativamente el aclaramiento de lamotrigina en más del 50 %^{xiv} y prolonga su vida media 30 a 60 horas, aumentando sus concentraciones sistémicas^{xiii}.

El aumento sostenido de los niveles plasmáticos de lamotrigina, debido a la inhibición del metabolismo por valproato, se vincula con un mayor riesgo de reacciones cutáneas graves, como la NET. Se ha advertido que esta interacción no solo disminuye el aclaramiento de lamotrigina, sino que redirige su metabolismo hacia vías alternas que generan metabolitos reactivos, potencialmente tóxicos y relacionados con sensibilización celular, estableciendo así una base farmacocinética para el riesgo cutáneo aumentado^{xv}.

Dada la conocida interacción farmacocinética entre lamotrigina y ácido valproico se recomienda una pauta de titulación gradual. Esta consiste en iniciar con 25 mg de lamotrigina cada 48 horas durante las primeras dos semanas, seguido de 25 mg diarios durante las dos semanas siguientes^{xii,xiii}. Sin embargo, en el caso clínico presentado, se administró una dosis inicial de 100 mg diarios de lamotrigina en combinación con 500 mg diarios de ácido valproico, omitiendo la fase de titulación recomendada. Esta administración acelerada pudo haber provocado una acumulación temprana del fármaco, favoreciendo el desarrollo de una reacción cutánea adversa grave.

No existen pruebas de laboratorio que puedan confirmar una etiología farmacológica específica^{xvi}; sin embargo, se sugiere

un vínculo causal cuando la NET ocurre durante las primeras cuatro semanas de tratamiento con medicamentos sospechosos. La NET imita una reacción de hipersensibilidad retardada a una exposición inicial y una reacción cada vez más rápida con exposiciones repetidas. La epidermólisis generalizada y la formación de ampollas en la NET son el resultado de la apoptosis de los queratinocitos, con una serie organizada de reacciones bioquímicas que conducen a cambios celulares y muerte celularⁱ.

La afectación de la piel en la NET está precedida por un periodo prodromico que puede incluir fiebre, tos, rinorrea, conjuntivitis, hiporexia y astenia. Generalmente ocurre entre una y tres semanas después de la exposición al fármaco. Los signos en las mucosas (ojos, boca, nariz y genitales) comienzan después del prodromo en el 90 % de los casosⁱⁱ. La lesión cutánea se caracteriza por presentar en forma de erupción macular eritematosa oscura mal definida, que confluyen para formar ampollas que pueden desprenderse fácilmente, dejando una dermis expuesta y húmedaⁱ. La afectación cutánea y mucosa posterior es difusa, y generalmente aparece como máculas eritematosas o lesiones diana atípicas en el tronco que progresan hasta convertirse en áreas confluentes de eritema con centros oscuros, ampollas flácidas con un signo de Nikolsky positivo y láminas de epidermis expuesta^{xvii}. El desprendimiento epidérmico es progresivo luego de lo cual ocurre un periodo variable de reepitelización, generalmente de una a tres semanasⁱⁱ.

Las lesiones mucosas afectan más comúnmente la boca, la garganta, los ojos y los genitales junto con el ano, y con menos frecuencia la nariz, el esófago, la tráquea y los bronquios, lo que resulta en disfagia, disfunción genitourinaria, denudación, dificultad para eliminar secreciones, atelectasias e insuficiencia respiratoria aguda. Ante esta situación, el paciente puede requerir ventilación mecánica y por ende tiene riesgo de presentar las complicaciones asociadas al soporte ventilatorio^{iii,iv}. La pérdida epidérmica conduce a un desequilibrio hidroelectrolítico, hipoalbuminemia, alteración de la termorregulación del cuerpo y un mayor riesgo de infección, por lo que la tasa de mortalidad de NET es del 50 %, siendo las causas más comunes la sepsis y la neumonía^{xviii}.

El tratamiento de la NET incluye reconocer el trastorno lo antes posible y retirar inmediatamente el agente causal. La base del tratamiento son los cuidados de apoyo hasta que el epitelio se regenere. La reanimación con líquidos debe mantener una perfusión tisular adecuada al lograr una pre-

sión arterial de 6,5 mmHg, una presión venosa central en el rango de 8 a 1,2 mmHg y una producción de orina en el rango de 0,5 a 1 ml/kg/hora. Se debe utilizar un apósito estéril no adhesivo para cubrir las áreas de erosión cutánea y se debe tener cuidado para prevenir la hipotermia^{xviii}.

Se ha demostrado que el traslado temprano de pacientes a cuidados intensivos o para quemados reduce el riesgo de infección, la tasa de mortalidad y la duración de la hospitalizaciónⁱ.

Los pacientes con NET, además de intubación pueden requerir traqueotomía temprana (antes del día diez en ventilación mecánica), especialmente si existe compromiso de la mucosa oral y una afectación de la superficie corporal inicial de 70 %. Los requerimientos calóricos están aumentados en la NET, por ello se indica el aporte de 30 a 35 kcal/kg. El apoyo nutricional es fundamental en pacientes con NET, debido a la naturaleza hipercatabólica de la afección. La nutrición enteral es superior a la nutrición parenteral dado el riesgo reducido de translocación bacteriana. La nutrición enteral es preferible para prevenir la formación de úlceras por estrés y complicaciones infecciosas. El manejo del dolor debe individualizarse según el nivel de dolor y las comorbilidades del paciente. La terapia con morfina o fentanilo en bolo intravenoso o en infusión están indicadas si el dolor es intenso. Debido al mayor riesgo de tromboembolia venosa en los pacientes con NET se recomienda la profilaxis con heparina de bajo peso molecular^{xix}.

En cuanto al tratamiento específico de la enfermedad, existe evidencia que los pulsos de metilprednisolona reducen los niveles de citocinas proinflamatorias como el interferón gamma, el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y la interleucina-6 (IL-6); sin embargo, su uso es controvertido, puesto que la administración de corticoides puede prolongar la estancia hospitalaria por el mayor riesgo de infecciones^{xvii,xx,xxi}. A pesar que los corticoesteroides representan un riesgo en cuanto al retraso en la regeneración de la piel o inmunosupresión del paciente, su administración por períodos breves y con una reducción progresiva de la dosis podría representar una estrategia útil para interrumpir la cascada inflamatoria asociada a la apoptosis masiva de queratinocitos^{xxii}.

Así mismo existe información que respalda el uso de inmunoglobulina humana, cuya utilidad se basa en su efecto protector de los queratinocitos, limitando por este mecanismo la progresión de la enfermedad. Algunos autores indican que su eficacia se incrementa con la administración conco-

mitante de metilprednisolona, mejorando las complicaciones a corto y mediano plazo con una dosis de inmunoglobulina 1g/kg y metilprednisolona 1 g, ambas por tres a cinco días^{xvii,xx,xxii}.

Al comparar el caso clínico presentado con los hallazgos de una serie de ocho casos de NET en Japón, realizada por Sakai *et al.*, se observaron tanto similitudes terapéuticas como diferencias clínicas relevantes^{xxiii}. En el mencionado estudio, todos los pacientes afectados NET eran mayores de 40 años, la mayoría presentaba comorbilidades y la única sobreviviente conocida y dada de alta a sus 43 años no tenía enfermedades concomitantes; mientras que, la paciente del presente caso era más joven y sin comorbilidades. En todos los casos de la investigación realizada por Sakai *et al.*, existió indicación de intubación orotraqueal con ventilación mecánica para protección de la vía aérea, con un rango de pocos días de ingreso desde la ventilación mecánica hasta la intubación de uno a seis días; de manera similar la paciente descrita requirió ventilación mecánica invasiva al tercer día de ingreso en la UCI. El tratamiento farmacológico se basó en el uso de corticosteroides sistémicos, inmunoglobulina intravenosa, sedación (aunque con diferentes esquemas: midazolam en nuestro caso, propofol exclusivamente en el estudio japonés) y analgesia con fentanilo.

La mayoría de los pacientes con NET desarrollan complicaciones debido a infecciones que, a menudo, culminan en un choque séptico. La función de la barrera mucocutánea se altera y el sistema inmunitario se suprime por el uso de corticosteroides^{xxiii}. La ventilación mecánica invasiva y el uso de sonda urinaria aumentan la agresión de la mucosa que, sumado a los factores mencionados, favorecieron el desarrollo de infección respiratoria y de vías urinarias en la paciente de este caso clínico. En el estudio japonés en cuestión, todos los pacientes evolucionaron hacia falla orgánica múltiple, a diferencia de la evolución clínica del caso expuesto, quien, a pesar que cursó con choque séptico de origen urinario y respiratorio, no presentó fracaso multiorgánico establecido. Esta diferencia podría explicarse por la edad más joven de la paciente, la ausencia de comorbilidades y la implementación temprana de medidas de soporte crítico y antibioticoterapia dirigida.

A pesar de la gravedad del cuadro clínico de la paciente, la estancia en la UCI fue comparable al único paciente que recibió el alta en la serie de casos, lo cual sugiere que una intervención intensiva precoz puede modular el pronóstico, incluso en pacientes con puntuaciones SCORTEN elevadas.

Aspectos éticos

Se respetó las directrices de ética de investigación en seres humanos establecidas y la Declaración de Helsinki; se contó con el consentimiento informado del representante legal del paciente (madre) y posteriormente de la paciente, para el uso de datos clínicos y publicación, se respetaron los principios bioéticos de privacidad y confidencialidad.

Conclusión

La combinación de ácido valproico y lamotrigina carece de respaldo en la literatura para el tratamiento profiláctico de la migraña y genera un potencial riesgo de reacciones adversas, como la necrólisis epidérmica tóxica que ocurrió en la paciente de este informe de caso, esto evidencia la importancia de una prescripción adecuada de anticonvulsivantes y la evaluación individual del perfil beneficio-riesgo de cada fármaco, en especial cuando se combinan ácido valproico y lamotrigina. Asimismo, realza la necesidad de un reconocimiento temprano del cuadro clínico, el retiro inmediato del agente causal y el manejo integral en UCI. La ausencia de titulación progresiva de lamotrigina, iniciada a dosis elevadas y en concomitancia con ácido valproico, favoreció la aparición de NET, una reacción adversa. Esta combinación potencia la toxicidad cutánea debido a la inhibición del metabolismo hepático de lamotrigina por parte del valproato, lo cual incrementa significativamente su vida media y concentración sérica.

El diagnóstico precoz y la intervención multidisciplinaria oportuna, con el uso de inmunoglobulina intravenosa, pulsos de corticoides, soporte ventilatorio, antibioticoterapia dirigida, profilaxis tromboembólica y soporte nutricional, resultó decisiva para revertir un pronóstico inicialmente desfavorable.

Financiamiento

La investigación fue autofinanciada.

Referencias bibliográficas

- i. Labib A, Milroy C. Toxic Epidermal Necrolysis. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574530/>
- ii. Samantha P Jellinek-Cohen, Necrolisis Epidérmica Tóxica (TEN). Medscape. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/229698-overview?form=fpf>
- iii. Estrella-Alonso A, Aramburu JA, González-Ruiz MY, Cachafeiro L, Sánchez MS, Lorente

- JA. Toxic epidermal necrolysis: a paradigm of critical illness. Revista Brasileira de terapia intensiva, 2017 29(4), 499-508. [DOI: 10.5935/0103-507X.20170075](https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170075)
- iv. Charlton OA, Harris V, Phan K, Mewton E, Jackson C, Cooper A. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: A Comprehensive Review. Advances in Wound Care. 2020;9(7):426-39. [DOI: 10.1089/herida.2019.0977](https://doi.org/10.1089/herida.2019.0977)
- v. Pellesi L, Garcia-Azorin D, Rubio-Beltrán E, Wook-Seok H, Messina R, Ornello R, et al. Combinación de tratamientos para la profilaxis de la migraña: estado del arte. J Headache Pain 25, 214 (2024). [DOI: 10.1186/s10194-024-01925-w](https://doi.org/10.1186/s10194-024-01925-w)
- vi. Cui XY, Sun SM, Liu J, Wu QY, Zhang JF, Li X. The efficacy and safety of valproate medications for migraine in adults: a meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020;24(10):5734-5741. [DOI: 10.26355/eurrev_202005_21365](https://doi.org/10.26355/eurrev_202005_21365)
- vii. Lampl C, MaassenVanDenBrink A, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Jassal T, Sanchez-del-Rio M, et al. Efectividad comparativa de los fármacos preventivos para la migraña: una revisión sistemática y un metanálisis en red. J Headache Pain. 2023; 56. [DOI: 10.1186/s10194-023-01594-1](https://doi.org/10.1186/s10194-023-01594-1)
- viii. Rollo E, Romozzi M, Vollono C, Calabresi P, Geppetti P, Iannone LF. Antiseizure Medications for the Prophylaxis of Migraine during the Anti- CGRP Drugs Era. Curr Neuropharmacol. 2023;21(8):1767-1785. [DOI: 10.2174/1570159X21666221228095256](https://doi.org/10.2174/1570159X21666221228095256)
- ix. Liu H, Yang J, Liu RÑ. A Case of Toxic Epidermal Necrolysis Caused by Lamotrigine Combined With Valproic Acid and Literature Review. Cureus. 2023 Sep 15;(9): e45334. [DOI: 10.7759/cureus.45334](https://doi.org/10.7759/cureus.45334)
- x. Kavitha S, Anbuelvan T, Mahalakshmi V, Sathya R, Sabarinath TR, Gururaj N, et al. Stevens-Johnson syndrome induced by a combination of lamotrigine and valproic acid. Journal of pharmacy & bioallied sciences. 2015; 7, S756-S758. [DOI: 10.4103/0975-7406.163545](https://doi.org/10.4103/0975-7406.163545)
- xi. Kaur S, Dogra A. Toxic epidermal necrolysis due to concomitant use of lamotrigine and valproic Acid. Indian journal of dermatology. 2013;58(5), 406. [DOI: 10.4103/0019-5154.117319](https://doi.org/10.4103/0019-5154.117319)
- xii. Oflaz S, Kalkan HS, Gokce E, Karsidag C, Gurel MS. Síndrome de Stevens Johnson: necrólisis epidérmica tóxica inducida por una combinación de lamotrigina y ácido valproico: informe de un caso. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Boletín de psicofarmacología clínica. 2011; 21 (2), 150-153. [DOI: 10.5455/bcp.20110410031809](https://doi.org/10.5455/bcp.20110410031809)
- xiii. Rashid M, Kashyap A, Undela K. Valproic acid and Stevens-Johnson syndrome: a systematic review of descriptive studies. International Journal of Dermatology. 2019; 58(9), 1014-1022. [DOI: 10.1111/ijd.14411](https://doi.org/10.1111/ijd.14411)
- xiv. Methaneethorn J, Leelakanok N. Sources of lamotrigine pharmacokinetic variability: A systematic review of population pharmacokinetic analyses. Seizure. 2020;82:133-147. [DOI: 10.1016/j.seizure.2020.07.014](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.07.014)
- xv. Armstrong AG, Kalia R, Troutman M. Lamotrigine Drug Interactions: Ignorance is not Bliss. Kans J Med. 2022;15(1):109-111. [DOI: 10.17161/kjm.vol15.15798](https://doi.org/10.17161/kjm.vol15.15798)
- xvi. Wong A, Malvestiti AA, Hafner M de FS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. Rev Assoc Med Bras. 2016;62(5):468-473. [DOI: 10.1590/1806-9282.62.05.468](https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.05.468)
- xvii. Frantz R, Huang S, Are A, Motaparthi K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. Medicina (Kaunas). 2021;57(9):895. [DOI: 10.3390/medicina57090895](https://doi.org/10.3390/medicina57090895)
- xviii. Wejniak A, Lipska P, Watoła W, Grabowska N, Marek-Józefowicz L, Czajkowski R. Toxic epidermal necrolysis: a study of 3 cases and review. Forum Dermatologicum. 2023; [DOI: 10.5603/fd.98170](https://doi.org/10.5603/fd.98170)
- xix. Seminario-Vidal L, Kroshinsky D, Malachowski SJ, Sun J, Markova A, Beachkofsky TM, et al. Society of Dermatology Hospitalists supportive care guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults. Journal of the American Academy of Dermatology. 2020;82(6):1553-67. [DOI: 10.1016/j.jaad.2020.02.066](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.066)
- xx. Surowiecka A, Barańska-Rybak W, Strużyna J. Multidisciplinary Treatment in Toxic Epidermal Necrolysis. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(3):2217. [DOI: 10.3390/ijerph20032217](https://doi.org/10.3390/ijerph20032217)
- xxi. Chen X, Jiang S. Toxic epidermal necrolysis complicated with respiratory failure in children: A case report. Heliyon. 2024;10(4):e25830. [DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e25830](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25830)
- xxii. 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;113(3):294-9. [DOI: 10.1016/j.ad.2021.08.008](https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.08.008)
- xxiii. Sakai Y, Nagamine Y, Yokose M, Yokoyama N, Yoshida T, Kashiwagi S, et al. Clinical features and prognosis of toxic epidermal necrolysis requiring intensive care: A retrospective descriptive single-center study. Burns Open. 2023;7(4):139-45. [DOI: 10.1016/j.burns.2023.09.001](https://doi.org/10.1016/j.burns.2023.09.001)