Necrólisis epidérmica tóxica en una adolescente diagnosticada de trastorno bipolar II y tratada con lamotrigina.

[Toxic epidermal necrolysis in an adolescent with Bipolar Disorder II and treated with Lamotrigine.]

Jamie Rodríguez-León^{1,2}, María Elena Zegarra-Saavedra^{3,4}, Lizardo Cruzado^{1,3}

Toxic epidermal necrolysis is a severe skin disease, most often triggered as an adverse drug reaction, with high morbidity and mortality. Lamotrigine, together with other mood stabilizer drugs, constitutes the most frequent drug that causes this complication, which consists of necrosis and detachment of the epidermis and mucosa in more than 30% of the body surface, with the consequent loss of water and electrolytes, systemic inflammatory response, susceptibility to infections and even sepsis, in addition to other possible ominous sequelae. Currently, the diagnosis of bipolar disorder is made more frequently, including the age group of children and adolescents, but such a diagnostic process is characterized by difficulties and controversies to a greater extent than other psychiatric diagnoses. This requires meticulous diagnostic process and pharmacological selection, with full knowledge of the molecules in the drug arsenal so, in case of lamotrigine prescription, it should be established scrupulous psychoeducation to the patient and their family members, as well as strict and close follow-up. A propos of the case of an adolescent girl diagnosed with bipolar II disorder, who received lamotrigine during a depressive episode but with an inappropriate posology, and developed toxic epidermal necrolysis, we reviewed and commented on the corresponding literature. We conclude that extreme caution is necessary when deciding the use of lamotrigine to minimize the risk of this severe adverse effect.

Key words: Lamotrigine; Stevens-Johnson Syndrome; Bipolar Disorder. (Source: MESH-NLM)

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2021; 59 (2): 159-167

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Aceptado: 2021/02/06

Recibido: 2020/05/25

- ¹ Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”. Lima, Perú.
- ² Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.
- ³ Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.
- ⁴ Hospital II-1 de Moyobamba. San Martín, Perú.

INTRODUCCIÓN

La piel es el blanco más frecuente de las Reacciones adversas a medicamentos (RAM): hasta un tercio de ellas ocurren en este órgano (1). La Organización Mundial de la Salud define como RAM a cualquier efecto dañino y no intencionado de un fármaco usado en el ser humano a dosis adecuadas para el tratamiento o prevención de una enfermedad; RAM severa es aquella que requiere la hospitalización o prolongación de estancia hospitalaria, que ocasione discapacidad persistente o significativa, que amenace la vida o que cause la muerte (2). Dentro de los psicofármacos, los anticonvulsivantes y estabilizadores del ánimo son los que poseen la mayor incidencia de RAM cutáneas severas, por encima incluso de los antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos, que son los grupos más asociados, en orden descendente de frecuencia (3).

La Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) fue descrita por Lyell en 1956 y es la RAM cutánea más severa pues su tasa de mortalidad oscila entre 30 y 50%. Consiste en apoptosis generalizada de queratinocitos en el contexto de una respuesta inmune de hipersensibilidad tardía, mediada por células y asociada a algunos antígenos de histocompatibilidad, que conlleva al desarrollo de amplias y numerosas ampollas friables en la piel y zonas mucosas que, al romperse, exponen extensas zonas de dermis con la consiguiente pérdida masiva de líquido intersticial y electrolitos, y exposición a infecciones múltiples y sepsis además de otras graves complicaciones (4,5). Existen varias otras RAM severas, de forma típicamente ampollar, que fueron clasificadas por consenso en 5 grupos: eritema multiforme bulloso, síndrome de Stevens Johnson (SSJ), síndrome de superposición SSJ-NET, a su vez la NET tiene dos variedades: con o sin eritema purpúrico (“spots”). Se admite que el SSJ y la NET son extremos de un mismo espectro clínico. En la NET

se encuentra que el porcentaje de superficie corporal afectada es masivo, siempre por encima de 30%. Su incidencia es de 0,4 a 1,9 casos por millón de habitantes por año, aunque junto a las patologías conexas (SSJ y SSJ-NET) alcanza de 2 a 7 casos por millón de habitantes por año. Es ligeramente más frecuente en mujeres que en varones, con relación 1,7 a 1; asimismo tiene mayor incidencia en edades pediátricas a la vez que en adultos mayores de 80 años, y la ascendencia étnica asiática posee el doble de riesgo que grupos caucásicos (6,7). Otros factores de riesgo son infección por VIH, neoplasias, enfermedades autoinmunes, enfermedad renal aguda, consumo de fármacos con riesgo aditivo como alopurinol, otros antiepilépticos, antibióticos, etc. (8).

La lamotrigina fue aprobada en Europa y EEUU en la década de 1990 como tratamiento de la epilepsia parcial compleja y generalizada. Su acción consiste en disminuir la liberación de glutamato a la vez que modula la recaptación de serotonina y dopamina. En el campo psicofarmacológico, se halla aprobada por la Agencia Federal de Medicamentos norteamericana como tratamiento de mantenimiento del Trastorno Bipolar I, aunque se indica también “off-label” como tratamiento coadyuvante en depresión mayor bipolar, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastornos del control de impulsos y trastorno límite de la personalidad, entre otros desórdenes (9).

Uno de los tópicos más complejos en la psiquiatría actual es el diagnóstico del trastorno afectivo bipolar (TAB), y sobre todo del trastorno bipolar tipo II, más aún en la población de niños y adolescentes. Si en un comienzo se denunciaba un infradiagnóstico del TAB (10), posteriormente se ha reportado lo opuesto: un sobrediagnóstico de esta patología, con la asunción de un difuso y extremadamente abarcador “espectro bipolar”, que si bien puede tener ventajas desde la perspectiva de la investigación, plantea

desventajas en la práctica clínica pues expone a personas a medicación innecesaria y al estigma de un diagnóstico incorrecto (11): el tema del TAB es motivo de tenaz controversia, al punto que actualmente se postula incluso la abolición del TAB tipo II (12, 13) y no hay consenso sobre los tratamientos adecuados. En este contexto nos parece importante revisar el tópico de la prescripción de lamotrigina a una adolescente con el supuesto diagnóstico de TAB II, y que acarreo la severa RAM motivo de este reporte.

Caso clínico

Mujer de 20 años de edad, soltera, sin hijos, natural y procedente de Lima, mestiza, cursa estudios superiores y procede de una familia nuclear, es la mayor de tres hermanos. Padece una convulsión febril a los dos años de edad, fiebre tifoidea a los cinco años y presentó enuresis hasta la edad de once. Un mes y medio antes de desarrollar la NET sufrió varicela.

Desde los 13 años de edad su estado de ánimo empezó a tener predominio de disforia, aburrimiento y sentimientos de vacío junto con ideación suicida intermitente, refería tristeza por sentirse sola y no lograr buenas calificaciones escolares, además de experimentar vergüenza y rechazo a la interacción social. Además ejecutaba conductas de tricotilomanía y autoagresiones (cortes superficiales en los antebrazos). Recibió atención psiquiátrica, donde se le diagnosticó depresión mayor y fobia social: se le prescribió sertralina, que llegó progresivamente hasta 100 mg diarios, además de terapia familiar, y se logró lenta mejoría de los síntomas. Al cabo de año y medio, y debido a la remisión completa de sus molestias, se retiró gradualmente la medicación.

A los 15 años de edad, luego de seis meses sin psicofármacos, reapareció en consulta psiquiátrica por haberse propinado nuevamente cortes en los antebrazos. Presentaba el

ánimo triste e irritable, con desgano y anhedonia, no participaba en las actividades de su promoción escolar y tuvo un intento suicida con sobredosis de 20 mg de clonazepam. Incluso dejó de asistir a clases pero finalmente aprobó el año lectivo. Se reinició el tratamiento con sertralina, que se incrementó hasta 100 mg diarios. Hubo mejoría parcial y progresiva al cabo de tres meses y durante el año siguiente solo asistió en un par de ocasiones a consulta por hallarse aparentemente estable: la familia le redujo la dosis y retiró la medicación -luego de 10 meses- por molestias gastrointestinales, aunque se mantuvo sin mayor novedad: incluso empezó estudios de contabilidad en un instituto.

A los 17 años reapareció en consulta y su principal molestia era la ansiedad social: dejó de asistir a clases cuando se le asignó una exposición oral. Vestía solo de negro, también lloraba a menudo y a veces se hacía cortes en el abdomen; cuando recordaba a personas que se habían burlado de ella, clavaba un cuchillo en el colchón. Se reinició tratamiento con sertralina con aparente mejoría de sus molestias pero fue breve pues, luego de pocos meses reveló que tres veces a la semana se sentía tan mal que ni siquiera se levantaba de la cama, aunque esto se intercalaba con otros días en que se sentía alegre, con energía y hasta necesitaba dormir menos, lo que habría estado sucediendo hace casi un año. Con esta información se planteó el diagnóstico de hipomanía y trastorno afectivo bipolar tipo II: se inició lamotrigina directamente a la dosis de 50 mg diarios, y simultáneamente siguió con sertralina 75 mg diarios. Tras una semana acudió a cita de control e informó sentir cefalea, decía sentirse igual anímicamente y negaba ideas suicidas, recordaba sucesos penosos de su estancia escolar y lloraba: se incrementó la dosis a 100 mg diarios de lamotrigina.

Luego de 16 días de iniciada la lamotrigina, la paciente acudió a emergencia psiquiátrica con queja de cefalea holocraneana

de moderada intensidad, que se había iniciado prácticamente al segundo día de ingesta de lamotrigina y se fue incrementando. Al quinto día habían aparecido dos máculas eritematosas en la zona malar derecha. A los 12 días hubo tumefacción de labios. En la consulta de emergencia también presentaba dolor ocular, inyección conjuntival y daciorrea, además de odinofagia para sólidos y líquidos —que se habían iniciado el día 13—. Al examen físico se apreció erupción macular eritematosa puntiforme en ambas mejillas y escasas lesiones vesiculares en los miembros inferiores. En un centro de salud le diagnosticaron faringitis y le habían prescrito amoxicilina, ibuprofeno y colirio de gentamicina el día anterior. De la emergencia psiquiátrica fue referida a emergencia de hospital general donde solo prescribieron toques de gingivona pero retornó luego de dos horas por presentar esfacelo de la mucosa labial, sialorrea, incremento de la erupción macular en tórax y rostro, prurito dérmico y mayor irritación ocular, además de fiebre de 38° C. Se decidió su ingreso hospitalario y se suspendieron los psicofármacos. El mismo día ingresó a Unidad de Cuidados Intensivos, donde permaneció por 18 días. Tuvo esfacelo epidérmico en todo el rostro, cuello, tronco, y región proximal de miembros superiores e inferiores, en una semana. Recibió tratamiento de soporte vital, profilaxis antibiótica, corticoterapia y gammaglobulinoterapia, además ingresó a sala de operaciones hasta en cuatro oportunidades para debridación quirúrgica y aplicación de injertos de piel artificial (sustituto dermoepidérmico de origen bovino) en las regiones anterior y posterior de tórax. (*Imágenes 1 y 2*).

Al alta, nuestra paciente tenía lesiones persistentes en la mucosa oral y secuelas oculares (síndrome de ojo seco y fotofobia), que requerían medicación tópica, bucal y oftálmica, además de máculas hipo e hipercrómicas en diversas partes del cuerpo. Desde

la semana siguiente a su egreso hospitalario fue atendida por emergencia psiquiátrica en varias ocasiones, pues se mantenía disfórica y preocupada por las secuelas de la NET y tenía impulsos autolesivos y suicidas: por ello solía quedar en observación de emergencia. Finalmente aceptó el reinicio de psicofarmacoterapia y fue mejorando progresivamente luego de tres meses con sertralina, la que se elevó hasta 100 mg diarios, junto con quetiapina que llegó a 150 mg diarios. A la par de la mejoría anímica, retomó sus estudios superiores. No han vuelto a repetirse crisis suicidas en el último año y medio de seguimiento. Actualmente se halla estable con 100 mg de sertralina y 50 mg de quetiapina y sus diagnósticos son depresión mayor recurrente y rasgos de personalidad límite, no tiene secuelas físicas de la NET.

DISCUSIÓN

Estamos ante un caso de NET con aproximadamente 55 % de superficie corporal afectada. El diagnóstico tuvo lugar el día 16 después de iniciada la ingesta de lamotrigina —el rango usual es entre 7 y 21 días— aunque las primeras manifestaciones de sospecha sucedieron a los pocos días de inicio del fármaco. La NET, definida como una insuficiencia cutánea aguda, tiene como pródromo un síndrome de tipo gripal con fiebre en prácticamente el 100% de los casos, además de odinofagia, rinorrea y malestar general: la detección precoz de este pródromo, en cuanto lleve a la suspensión temprana del medicamento, es una medida que si bien no altera la evolución global sí disminuye la mortalidad (7). Guías de práctica clínica recomiendan enfáticamente educar al paciente para la detección de estos síntomas, además de evitar exposición a alimentos o productos de tocador nuevos, por el riesgo alérgico que implica su introducción (1,2). Igualmente, el hecho de que la paciente estuviese a menos de un mes de un proceso de varicela,

Imágenes 1 y 2. Paciente con esfacelo epidérmico total de la cara anterior del tórax, cuello, rostro y casi completa del abdomen.

desaconsejaba el inicio de lamotrigina en ese momento (4).

La clínica de nuestro caso fue clásica, con máculas purpúricas diseminadas, dolorosas y urentes, y posterior desprendimiento de amplios colgajos de piel y signo de Nikolsky (al apretarse los bordes de las ampollas fácilmente se amplían sus límites por esfacelo de piel adicional): el periodo de esfacelo epidérmico duró una semana. Igualmente, la afectación de mucosas orales y oculares estuvo presente (como en 80 a 90% de los casos), aunque en el nuestro no hubo afectación de otras áreas (mucosa respiratoria, digestiva ni genital). La recuperación, sin secuelas graves, es digna de resaltarse pues no hay un tratamiento específico que haya demostrado óptima respuesta (4,5). La normalidad de los datos de laboratorio permitió descartar otras RAM secundarias a lamotrigina como las reacciones de hipersensibilidad con síntomas sistémicos y eosinofilia (DRESS, por sus iniciales en inglés) (1). De hecho, no existen pruebas diagnósticas para NET/SJS y solo la biopsia de piel y su estudio histológico revelan el patrón característico de necrosis epidérmica, infiltrado linfocitario y cambios basales vacuolares (2,4).

Un hecho que influyó en la aparición de la NET en este caso fue la dosificación de lamotrigina, que empezó a 50 mg y se elevó luego de solo una semana a 100 mg. Hay clara evidencia de que una dosis inicial elevada y la titulación rápidamente creciente aumentan el riesgo de RAM severa (14). El esquema de titulación actual, diseñado al poco tiempo de salida de lamotrigina al mercado, disminuyó la incidencia de erupciones dérmicas severas desde 1% hasta 0,1 - 0,01 % (sin modificar el 10% de frecuencia de erupciones benignas en los usuarios) (14). La norma establecida impone suspender lamotrigina ante cualquier erupción eritematosa ("rash") dado que clínicamente no es posible diferenciar una que evolucionará benignamente de otra que acabará en RAM severa (5). Aun-

que el desarrollo de estas RAM sucede entre las 2 a 8 semanas de iniciado el fármaco, no debe descuidarse la posibilidad de una interacción medicamentosa posterior que genere otro "rash" (si se genera una erupción por lamotrigina, hay alta posibilidad de rebrote con otro anticonvulsivante, por ejemplo) (4). No hay diferencia en frecuencia de RAM severas entre usuarios de lamotrigina con diagnóstico de epilepsia o de trastorno bipolar (7).

Aunque el cuadro depresivo de nuestra paciente presentaba algunos aspectos que podrían ser sugerentes de bipolaridad (inicio de episodios depresivos antes de los 25 años, recurrencia, ánimo irritable) (15); la necesidad de una respuesta terapéutica rápida y la limitada certeza del diagnóstico (no se aplicaron instrumentos validados para diagnóstico de hipomanía o bipolaridad, por ejemplo) (16), desaconsejaban a la lamotrigina como medicamento de primera línea en ese momento. No es el objetivo de este reporte revisar el diagnóstico de la paciente –de hecho, la información clínica resulta insuficiente–, pero se sabe que la lamotrigina tiene rol en prevenir recaídas depresivas más no en el manejo del episodio depresivo agudo (17) –aunque últimamente pretenda revisarse ello– (15).

Igualmente, existe evidencia de que sertralina está asociada al desarrollo de NET aunque con riesgo bajo (8): esto desaconsejaba la elección de lamotrigina en nuestro caso, por añadidura a lo mencionado antes. Si el diagnóstico de bipolaridad ofrece una serie de dificultades (18), en adolescentes esto es más palpable: supuestas hipomanías podrían formar parte de la experiencia común en la población adolescente (19) y en nuestro caso, inclusive, la presencia de rasgos limítrofes de personalidad (impulsividad, cambios súbitos de ánimo) podría haber distorsionado el cuadro clínico (20). Aunque no existe acuerdo total sobre la pertinencia de prescribir antidepresivos a pacientes con

trastorno bipolar –hay posiciones a favor y en contra- (15), la evolución posterior aparentemente estable con sertralina y dosis bajas de quetiapina, sugiere que este último fármaco habría sido una mejor elección que lamotrigina. Aunque esto, desde luego, no es una prueba terapéutica de que el diagnóstico definitivo sea un probable trastorno bipolar.

En conclusión, lamotrigina es una droga útil en el arsenal psicofarmacológico, produce menos efectos cognitivos y menos aumento de peso que otros eutimizantes, y es predominantemente efectiva en evitar reaparición de episodios depresivos bipolares (15,17). El incremento de su prescripción en el tratamiento de trastorno bipolar, incluso en adolescentes, exige conocimiento de

los riesgos que implica su uso a fin de minimizarlos, mediante una psicoeducación y seguimiento estrictos. Se ha descrito desconocimiento de los psiquiatras prescriptores acerca de los riesgos de las RAM severas que puede acarrear el uso de este medicamento e inobservancia de los esquemas correctos de posología (21). La severidad de las posibles consecuencias y el creciente uso de lamotrigina imponen una actitud de meticulosidad y cautela máximas en la selección y prescripción de este fármaco.

Agradecimiento: A nuestra paciente, por el consentimiento de publicar su caso, y su admirable coraje al superar las extremas circunstancias vividas.

Resumen

La necrólisis epidérmica tóxica es una enfermedad cutánea severa, la mayoría de las veces desencadenada como reacción adversa a medicamentos, con alta morbilidad y mortalidad. La lamotrigina, junto a otros medicamentos estabilizadores del ánimo, constituye la causa medicamentosa más frecuente de esta complicación, consistente en necrosis y esfacelo de la epidermis y mucosas en más del 30 % de la superficie corporal, con la consecuente pérdida de líquidos y electrolitos, respuesta inflamatoria sistémica, susceptibilidad a infecciones y hasta sepsis, además de posibles secuelas ominosas. En la actualidad, el diagnóstico de trastorno bipolar se hace con mayor frecuencia, incluyendo al grupo etario de niños y adolescentes, pero tal proceso diagnóstico se caracteriza por dificultades y controversias en mayor cuantía que otros diagnósticos psiquiátricos. Ello obliga a una meticulosa elucubración diagnóstica y selección farmacológica, con pleno conocimiento de las moléculas del arsenal medicamentoso para, en caso de prescripción de lamotrigina, establecer una escrupulosa psicoeducación al paciente y sus familiares además de un seguimiento estricto y cercano. A propósito del caso de una adolescente diagnosticada de trastorno bipolar II, que recibió lamotrigina durante un episodio depresivo pero con un esquema posológico inadecuado, y desarrolló necrólisis epidérmica tóxica, revisamos y comentamos la literatura correspondiente. Concluimos en que es preciso extremar las precauciones al decidir el uso de lamotrigina para minimizar el riesgo de este severo efecto adverso.

Palabras clave: Lamotrigina; Síndrome de Stevens –Johnson; Trastorno Bipolar. (Fuente: DeCS-BVS)

Referencias Bibliográficas

1. Darlenski R, Kazandjieva J, Tsankov N. Systemic drug reactions with skin involvement: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and DRESS. *Clin Dermatol*. 2015; 33:536-541.
2. Martínez-Cabriales SA, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J. Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). *Gac Med Mex*. 2015; 151: 777-787.
3. Borrelli EP, Lee EY, Descoteaux AM, Kogut SJ, Caffrey AR. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis with Antiepileptic Drugs: An Analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *Epilepsia*. 2018; 59: 2318-2324.
4. Lerch M, Mainetti C, Beretta-Piccoli BT, Harr T. Current perspectives on Stevens-Johnson and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2018; 54:147-176.
5. Estrella-Alonso A, Aramburu JA, González-Ruiz MY, Cachafeiro L, Sánchez-Sánchez M, Lorente JA. Necrólisis epidérmica tóxica: un paradigma de enfermedad crítica. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017; 29: 499-508.
6. Yang SC, Hu S, Zhang SZ, et al. The epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in China. *J Immunol Res*. 2018; 2018: 4320195.
7. Wang XQ, Lv B, Wang HF, Zhang X, Yu S, Huang X, et al. Lamotrigine-induced Severe Cutaneous Adverse Reaction: Update Data From 1999-2014. *J Clin Neurosci*. 2015; 22:1005-1011.
8. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bavinck JNB, et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks With Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008;128: 35-44.
9. Naguy A, Al-Enezi N. Lamotrigine uses in psychiatric practice. *Am J Ther*. 2019; 26:e96-e102.
10. Singh T, Rajput M. Misdiagnosis of Bipolar Disorder. *Psychiatry (Edgmont)*. 2006; 3: 57-63.
11. Mitchell PB. Bipolar Disorder: The Shift to Overdiagnosis. *Can J Psychiatry*. 2012; 57:659-665.
12. Malhi GS, Outhred T, Irwin L. Bipolar II Disorder Is a Myth. *Can J Psychiatry*. 2019;64:531-536.
13. Gitlin M, Malhi GS. The existential crisis of bipolar II disorder. *Int J Bipolar Disord*. 2020; 8: 5.
14. Egunsola O, Choonara I, Sammons HM. Safety of lamotrigine in paediatrics: a systematic review. *BMJ Open*. 2015; 5: e007711.
15. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018; 20: 97-170.
16. He H, Xu G, Sun B, Ouyang H, Dang Y, Guo Y, et al. The Use of 15-point Hypomanic Checklist in Differentiating Bipolar I and Bipolar II Disorder From Major Depressive Disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014; 36: 347-351.
17. Ghaemi SN. Clinical psychopharmacology. Principles and practice. Oxford University Press; New York: 2019. pp. 182-183.
18. López-Castromán J, Baca-García E, Bortillo-Martín C, Quintero-Gutiérrez del Álamo J, Navarro-Jiménez R, Negreruela-López M, et al. Diagnostic errors and temporal stability in bipolar disorder.

- Actas Esp Psiquiatr. 2008; 36:205-209.
19. Rock PL, Chandler RA, Harmer CJ, Rogers RD, Goodwin GM. The common bipolar phenotype in young people. *Int J Bipolar Disord.* 2013; 1:19.
20. Jansson L, Nordgaard J. The psychiatric interview for differential diagnosis. Springer; Switzerland: 2016. pp: 251-252.
21. Brickel N, Shaikh H, Kirkham A, Davies G, Chalker M, Yoshida P. Collaboration in pharmacovigilance: lamotrigine and fatal severe cutaneous adverse reactions – a review of spontaneous reports. *Ther Clin Risk Manag.* 2017; 13: 897–903.

Correspondencia:

Lizardo Cruzado Díaz

Instituto Nacional de Salud Mental “Honorio Delgado – Hideyo Noguchi”.

Jr. Eloy Espinoza 709. Urb. Palao. San Martín de Porres. Lima 15102.

Lima, Perú.

(051) 6149205

lizardo.cruzado.d@upch.pe