

Enfoque clínico del paciente con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Parte I: Epidemiología, Diagnóstico y Factores Pronósticos

Nelson Lobos^{1,2,3}, Fernando Valenzuela^{1,4}, Monserrat Molgó⁵, Valeska López^a, Francis Palisson^{2,*}.

Clinical Approach to the Patient With Stevens-Johnson Syndrome And Toxic Epidermal Necrolysis. Part I: Epidemiology, Diagnosis, and Prognostic Factors

RESUMEN

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son manifestaciones cutáneas graves de reacciones adversas a medicamentos. Esta primera revisión es una puesta al día en los aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, manifestaciones clínicas, diagnósticos y pronósticos de estos cuadros. **Objetivo:** Establecer un enfoque clínico actualizado en torno a SSJ/NET. **Métodos:** Se realizó una búsqueda en bases de datos indexadas (PubMed, SciElo, LILACS), seleccionando 68 artículos y 2 guías clínicas del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), desde marzo hasta octubre de 2024. **Resultados:** SSJ/NET afecta a individuos genéticamente susceptibles con respuestas inmunitarias inapropiadas, provocadas por fármacos o factores no farmacológicos, resultando en apoptosis de queratinocitos y alta mortalidad. Se proponen tres hipótesis sobre la activación de linfocitos T: hapteno/prohapteno, interacción p-i y modelo del péptido alterado. Los mediadores clave incluyen FasL, perforinas, granzimas y granulinsina. Factores genéticos, como alelos HLA y variantes del CYP450, influyen en la susceptibilidad. El diagnóstico se basa en evaluación clínica e histopatológica. La biopsia es crucial para la confirmación, aunque el inicio del tratamiento no debe retrasarse si hay alta sospecha. Los hallazgos típicos son ampollas subepidérmicas, necrosis epidérmica y queratinocitos apoptóticos. Herramientas como los algoritmos de causalidad y biomarcadores pueden ayudar a identificar SSJ/TEN tempranamente, aunque estos últimos necesitan más investigación. **Conclusiones:** Diagnosticar SSJ/NET es desafiante debido a su presen-

¹Departamento de Dermatología Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Dermatología Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

³Departamento de Dermato-Oncología Instituto Nacional del Cáncer, Santiago, Chile.

⁴Departamento de Dermatología Facultad de Medicina Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

⁵Departamento de Dermatología Facultad de Medicina, Unidad de Melanoma y Cáncer de Piel, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^aInterna de Medicina Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

*Correspondencia: Francis Palisson / fpalisson@alemana.cl

Departamento de Dermatología Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo. Av Vitacura 5951, Santiago, Chile.

Financiamiento: El trabajo no recibió financiamiento.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 15 de noviembre de 2024.
Aceptado: 05 de marzo de 2025.

tación clínica variable y similitudes con diagnósticos diferenciales. La biopsia es importante, pero los hallazgos histopatológicos no siempre distinguen entre formas de SSJ/NET. Las herramientas de causalidad y biomarcadores tienen potencial, pero se requiere más validación. Nuestras recomendaciones son educar al paciente con riesgo, si hay alta sospecha, el tratamiento debe iniciarse sin esperar confirmación definitiva. Por otra parte, esta revisión inicial permite fundamentar las recomendaciones establecidas en la segunda parte de la revisión.

Palabras claves: Apoptosis; Diagnóstico; Necrolisis Epidérmica Tóxica; Pronóstico; Reacción Adversa a Medicamentos; Síndrome de Stevens-Johnson.

ABSTRACT

*Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) are severe cutaneous manifestations of adverse drug reactions. This first review aims to provide an update on the epidemiological, pathophysiological, clinical manifestations, diagnostic, and prognostic aspects of these conditions. **Aim:** To establish an updated clinical approach to SJS/TEN based on current evidence. **Methods:** A search was conducted in indexed databases (PubMed, SciELO, LILACS), selecting 68 articles and 2 clinical guidelines from the Ministry of Health of Chile (MINSAL), from March to September 2024. **Results:** SJS/TEN affects genetically susceptible individuals with inappropriate immune responses triggered by drugs or non-pharmacological factors, leading to keratinocyte apoptosis and high mortality. Three hypotheses for T-cell activation are proposed: hapten/prohapten, p-i interaction, and altered peptide model. Key mediators include FasL, perforins, granzymes, and granulysin. Genetic factors, such as HLA alleles and CYP450 variants, influence susceptibility. Diagnosis relies on clinical and histopathological evaluation. Skin biopsy is crucial for confirmation, though treatment should not be delayed if there is a high suspicion. Tools such as causality algorithms and developing biomarkers may aid in early identification of SJS/TEN, though further research is needed. **Conclusions:** Diagnosing Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) is challenging due to their variable clinical presentations and similarities with differential diagnoses. Biopsy is essential, but histopathological findings do not always distinguish between forms of SJS and TEN. Causality assessment tools and advancements in biomarkers show potential, but further validation is needed. This initial review allows for understanding the rationale behind the recommendations outlined in the second part of the review.*

Keywords: Adverse Drug Reaction; Apoptosis; Diagnosis; Prognosis; Stevens-Johnson Syndrome; Toxic Epidermal Necrolysis.

El SSJ, SSJ/NET y NET son las reacciones adversas a medicamentos (RAM) severas de mayor gravedad. Corresponden a tres presentaciones clínicas de un mismo espectro nosológico, caracterizadas por la apoptosis de queratinocitos que lleva al denudamiento de áreas muco-cutáneas extensas, gatillado por una respuesta inmune inapropiada. Se clasifican según el porcentaje de área de superficie corporal denudada¹ (Tabla 1).

El SSJ fue descrito por primera vez en 1922 por A.M. Stevens y F.C. Johnson, mientras que el término NET fue acuñado por A. Lyell en 1956^{2,3}.

Debido a que el diagnóstico oportuno influye en el pronóstico de la enfermedad, nos hemos puesto como objetivo establecer un enfoque clínico para el diagnóstico basado en evidencia actualizada, para ello se realizó una búsqueda de artículos de literatura indexada.

Métodos

Para esta primera revisión se propuso investigar específicamente prácticas clínicas para el diagnóstico de SSJ/NET, incluyendo además su epidemiología, características clínicas y factores pronósticos. Se realizó una búsqueda de artículos de literatura indexada (PubMed, SciElo, LILACS). Con términos clave MeSH en cada tópico, sin restricción de idioma, con especial énfasis en revisiones sistemáticas. Posteriormente, se seleccionaron los artículos según el título y resumen, para luego realizar una revisión del texto completo y seleccionar un total de 68 artículos. Se complementa con literatura gris, buscando en el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) las guías clínicas atingentes. La búsqueda se realizó desde marzo hasta septiembre de 2024.

Resultado

1. Fisiopatogénesis

El SSJ/NET se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles en los cuales se monta una respuesta inmune específica a la droga, a uno de sus metabolitos o gatillantes no farmacológicos^{1,4,5,6}, que genera una activación inapropiada de la cascada inflamatoria humoral y celular, desencadenando apoptosis de los queratinocitos⁴.

Tradicionalmente se ha considerado que el SSJ/NET se debe a una reacción alérgica de hipersensibilidad retardada o celular tipo IV-c (según la clasificación de Gell y Coombs) en la que existe una citotoxicidad mediada por Linfocitos T (LT) citotóxicos CD8+ (LTCD8); células efectoras que liberan granzimas B, perforinas y otros mediadores proteicos⁵. Actualmente, existen 3 hipótesis que intentan explicar cómo se activan los LT (Figura 1): modelo hapteno/prohapteno, interacción farmacológica (p-i) y modelo del péptido alterado^{6,7,8}. Los fármacos de gran peso molecular pueden ser reconocidos directamente por una célula inmunitaria. Sin embargo, aquellos <1.000 Da, los cuales son la mayoría, actúan como haptenos debiendo unirse covalentemente a una proteína para actuar como antígeno. El modelo p-i, se caracteriza por provocar una activación directa, sin sensibilización previa, a través de una unión no covalente a sitios inactivos de HLA o receptores del LT⁹. Algunos fármacos están relacionados a uno o más mecanismos, por ejemplo, los betalactámicos se han relacionado con un mecanismo de activación de LT tipo hapteno/prohapteno y también p-i, mientras que la carbamazepina estaría relacionada con sólo el mecanismo p-i¹⁰.

Tabla 1. Clasificación SSJ/NET según área de superficie corporal desprendida¹.

Diagnóstico	Área denudada (%)
Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)	≤10
Síndrome de superposición SSJ-NET	11-29
Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET)	≥30

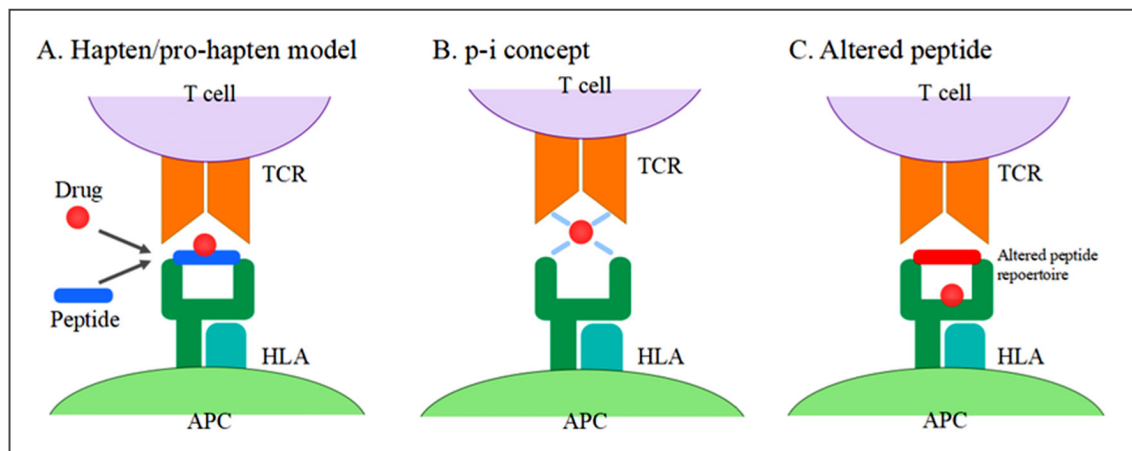


Figura 1: Modelos de activación de células T en el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica. (A) Modelo hapteno/pro-hapteno: los fármacos o sus metabolitos forman un complejo con proteínas transportadoras y se presentan como péptidos haptenados en el surco de unión de péptidos de las moléculas HLA. (B) Concepto p-i: los fármacos se unen directamente a HLA y TCR de forma no covalente. (C) Modelo de péptido alterado: los fármacos se unen al surco de unión de péptidos de HLA, lo que da como resultado la alteración del repertorio de péptidos de unión a HLA. APC, célula presentadora de antígeno; HLA, antígeno leucocitario humano; TCR, receptor de células T^h. Figura con acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución.

En las etapas iniciales, se observa un predominio de LTCD8+ en la epidermis y en las ampollas, y de LTCD4+ en la dermis; en etapas más avanzadas, hay una disminución de LT y un aumento de monocitos¹¹. La elevada presencia de receptores de IL-2 en ampollas y suero de pacientes con SSJ/NET, que indica una activación de LT, subraya la importancia de los LTCD8+ en esta patología¹².

La apoptosis de queratinocitos puede ser inducida por LTCD8+ a través de las vías Fas-Fas ligando (FasL) o perforina/granzima. FasL, una citoquina de la familia TNF producida por LTCD8+ y células NK activadas, se expresa intracelularmente y se trasloca a la superficie celular para inducir apoptosis al unirse a su receptor Fas (CD95), activando la vía de las caspasas^{6,13}. En pacientes con NET, se ha demostrado un aumento de la translocación de FasL a la superficie de queratinocitos y niveles séricos elevados, aunque estos niveles no se correlacionan con la severidad del cuadro¹⁴.

Los LTCD8+ activados pueden también activar la vía de perforinas y granzima B, lo que lleva a la apoptosis de queratinocitos al inducir canales en las membranas celulares y activar caspasas¹⁵.

La granulisa, un mediador enzimático pro-apoptótico almacenado en gránulos citotóxicos de LTCD8+ y NK, también está involucrada en el efecto citotóxico del SSJ/NET. Aumentada en etapas tempranas de SSJ/NET, la granulisa es un importante péptido citolítico^{16,17}. Aunque no es específica de SSJ/NET, puede ser útil como biomarcador de diagnóstico precoz¹⁸. Otro mecanismo implicado en la muerte de queratinocitos es la necroptosis mediada por TNF- α , inducida por la interacción entre anexina 1 (secretada por monocitos) y el receptor formil-péptido 1 (FPR1), formando un complejo denominado necrosoma⁶.

2. Factores Genéticos

La susceptibilidad genética a la patogenia de SSJ/NET está asociada a alelos HLA. Se han encontrado asociaciones entre ciertos antígenos HLA en poblaciones multiétnicas: (HLA)-B*31:01 y carbamazepina, (HLA)-B*58:01 y alopurinol, y (HLA)-B*57:01 y abacavir⁶. Estos antígenos han sido analizados antes de la indicación de los medicamentos, mostrando resultados costo-efectivos para reducir el riesgo de SSJ/NET. En 2008, la FDA recomendó la genotipificación de (HLA)-B*15:02

antes de administrar carbamazepina¹⁹, y también comenzó a recomendar el screening de (HLA)-B*57:01 para pacientes que inician tratamiento con abacavir²⁰. En Chile, la Guía Clínica AUGÉ para VIH/SIDA de 2010 establece que se debe solicitar (HLA)-B*57:01 en pacientes que consideren usar abacavir²¹.

Otro factor genético relevante es el citocromo P450, involucrado en el metabolismo de fármacos, con más de 57 variantes funcionales. Algunas variantes predisponen a un metabolismo lento, aumentando el riesgo de SSJ/NET⁶. Por ejemplo, la variante CYP2C9*3 presenta un clearance retardado de fenitoína, lo que incrementa la severidad del cuadro una vez que se desencadena²².

3. Epidemiología y etiología

Varios estudios en EE. UU. han reportado una incidencia de SSJ y NET entre 1.58 y 2.26 casos por 1.000.000 habitantes, aunque esta cifra sigue siendo poco clara²³. Estas condiciones pueden presentarse a cualquier edad, siendo más comunes entre los 71 y 80 años y predominando en mujeres con una proporción de 2:1²⁴. El SSJ es más frecuente que NET en una proporción de 3:1²⁵. En Chile, se estima que la incidencia acumulada de SSJ entre 2001 y 2015 fue de 3.36 casos por millón de habitantes anuales, mientras que la de NET fue de 0.51²⁶.

La mortalidad es alta, con un rango del 1-5% para el SSJ y del 25-30% para el NET, aunque se han reportado tasas de hasta el 49%^{23,27,28,29}, siendo más elevada en pacientes mayores³⁰. La principal causa de muerte es la falla multiorgánica secundaria a sepsis por bacteriemia, comúnmente asociada a *Staphylococcus aureus*, y menos frecuentemente a *Enterobacterias* y *Pseudomonas aeruginosa*. Otras causas incluyen tromboembolismo pulmonar, insuficiencia respiratoria aguda y hemorragias^{28,30,31}.

Aunque más del 90% de los casos son secundarios a medicamentos, otros desencadenantes identificados son infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, infecciones virales, radioterapia, e insecticidas³².

De los medicamentos, se ha documentado una asociación con más de 100 fármacos, siendo

los antibióticos, especialmente sulfonamidas, los más implicados^{5,32}. Otros medicamentos de alto riesgo incluyen lamotrigina, carbamazepina y alopurino¹³³. En pacientes con VIH, trimetoprim/sulfametoxazol y nevirapina son los más comunes³⁴. También se han asociado hierbas medicinales y tratamientos sistémicos para melanoma³². La inmunoterapia presenta un riesgo adicional, especialmente cuando se combinan con radioterapia³⁵. En niños, el paracetamol se asocia significativamente con SSJ/NET³⁶.

Mención especial merece la lamotrigina. Cerca de un 10% de los pacientes que la usan puede presentar algún tipo de rash cutáneo, sobretodo cuando se administra de forma conjunta con ácido valproico, asociándose a cuadros de SSJ/NET con ampollas recurrentes por tiempos más prolongados^{37,38}. En nuestra experiencia, la lamotrigina es el medicamento que se asocia a una progresión más rápida, con mayor tasa de mortalidad y complicaciones: por lo tanto, frente a su presencia debemos actuar con rapidez. Por lo anterior, y como una forma de prevenir el desarrollo de SSJ/NET algunos autores sugieren comenzar con dosis bajas y continuar con un esquema de titulación lento³⁹. Cabe destacar que, en la Guía Clínica de Epilepsia, no se alerta al riesgo de presentar SSJ/NET al indicar este medicamento⁴⁰.

4. Cuadro Clínico

En general, se manifiesta después de 6 días a 8 semanas tras la ingesta del fármaco, con un tiempo promedio de 6 a 7 días^{6,31}. Presenta 3 fases: pródromo, necrólisis y reepitelización⁴¹. La primera se presenta con fiebre, cefalea, compromiso de estado general, disfagia, ardor ocular y linfadenopatías generalizadas que pueden durar entre 48 a 72 hrs hasta semanas^{23,42}. Durante la fase de necrólisis, aparece súbitamente un exantema asociado a ardor y dolor, con lesiones cutáneas de diseminación rápida, inicialmente en cara y tórax, antes de extenderse en un máximo de 4 días de forma simétrica a otras zonas del cuerpo, generalmente respeta la porción distal de extremidades superiores e inferiores. En otros casos, el compromiso inicial precoz puede observarse a nivel palmo-plantar^{42,43}. Las lesiones son máculas

eritematosas rojo oscuras a violáceas de bordes bien definidos, de forma y tamaño irregular, con tendencia a coalescer⁴¹. Algunas pueden presentar un centro más oscuro, dando la apariencia de lesiones target, atípicas en comparación a las observadas en el Eritema Multiforme^{1,3,27}.

A medida que el compromiso epidérmico progresa, las máculas adquieren un tono grisáceo formándose vesículas y ampollas flácidas que van coalesciendo y rompiéndose fácilmente, dando paso al desprendimiento epidérmico en un período que va entre 5 a 7 días⁴¹. Esto puede conducir a una insuficiencia cutánea similar a la observada en el paciente gran quemado.

El compromiso mucoso aparece en más del 90% de los pacientes con SSJ y casi en el 100% de los que desarrollan NET^{5,6,41,43}. La mucosa de la cavidad oral es la más frecuentemente afectada (71-100%), seguido del compromiso ocular (50-78%) y genital (40-63%)²⁵. En más de la mitad de los pacientes se afectan las 3 mucosas mencionadas, siendo mucho menos frecuente el compromiso de sólo una de éstas^{44,45}.

El compromiso oral se caracteriza por estomatitis, inflamación y erosiones hemorrágicas dolorosas con un epitelio labial hemorrágico y costroso⁴⁶. El compromiso ocular se manifiesta por fotofobia, inyección conjuntival, formación de pseudomembranas, simblefaron, sinequias y discoria^{29,31,41,47,48}. El compromiso genito-urinario comienza con erosiones en el pene seguido por afectación uretral, disuria y/o hematuria, pudiendo complicarse con estenosis uretral^{4,25,36,49}. La afectación vaginal puede incluir erosiones, ulceraciones, escara vaginal hemorrágica y vaginitis erosiva extensa⁴⁹. Las secuelas permanentes incluyen: estenosis y adhesiones vaginales, dispareunia, telangiectasias, hematocolpos, endometriosis y adenosis vaginal y vulvar⁴⁹.

Finalmente, la fase de reepitelización transcurre entre 1 a 3 semanas dependiendo de la extensión y severidad del compromiso clínico desencadenado durante la fase de necrolisis⁴¹.

Debido a que el compromiso epitelial es multisistémico, se han descrito complicaciones viscerales, como una afectación pulmonar, digestivas y renales.

5. Secuelas

Las complicaciones tardías que pueden presentarse a largo plazo se asocian a morbilidad significativa. Las más frecuentes son las cutáneas (23-100%), que incluyen hiper e hipopigmentación post-inflamatoria (14-100%), fotosensibilidad (70%), prurito crónico (27-73%), alteraciones ungueales (>50%, su compromiso se asocia a severidad), cicatrización patológica (9-38%), nevi eruptivos (20%), efluvio telogeno²⁰ e hiperhidrosis (20%)^{42,50}. Las secuelas oculares están directamente relacionadas con la severidad del compromiso observado durante la etapa aguda y generan mayor discapacidad. Pueden presentarse de novo incluso meses después de ocurrido el cuadro de SSJ/NET. Están presentes entre un 20-75% de los pacientes e incluyen cambios cicatriciales en la conjuntiva, córnea y margen palpebral^{48,51}. Las secuelas oro-naso-faríngeas pueden presentarse en 10-20% de los pacientes, sanan completamente en el 75% de los casos a los 2 meses y >95% después del año. Incluyen la formación de úlceras crónicas o recurrentes, lengua depapilada y sinequias en las comisuras labiales, entre la lengua y el piso de la boca y entre la encía y tejidos vecinos⁵⁰. Además, se describe el desarrollo de un síndrome sicca Sjögren-like en un 40% de los sobrevivientes⁵². Se han descrito alteraciones en el crecimiento dental cuando se experimenta este cuadro durante la primera infancia⁵³. De forma más tardía puede aparecer estenosis hipofaríngea, estenosis del conducto auditivo externo y sinequias entre el pabellón auricular y el cuero cabelludo temporal⁵⁰.

6. Diagnóstico

El diagnóstico es clínico-histopatológico^{5,25}. Si no es posible realizar biopsia inmediatamente y la sospecha es alta, esta puede diferirse sin retrasar el inicio del tratamiento^{4,27,31}. El principal desafío lo constituye la etapa inicial, donde hasta ahora el uso de marcadores no ha mostrado utilidad⁶. Existen estudios que un test inmunocromatográfico rápido para la granulinsina, podría predecir la progresión de lesiones cutáneas a SSJ/NET, sin embargo, no está disponible en la práctica clínica¹⁸. Otro marcador sérico de utilidad es el

FasL, ya que se eleva previo al desprendimiento cutáneo, sin embargo, no es específico, ya que se encuentra elevado en otras erupciones cutáneas¹⁴.

En los hallazgos histopatológicos podemos mencionar: ampollas subepidérmicas con necrosis epidérmica diseminada, múltiples queratinocitos apoptóticos dispersos, dermatitis de interfase vacuolar y degeneración vacuolar de la capa basal con un estrato corneo conservado. En dermis, se observa un infiltrado inflamatorio perivascular de tipo mononuclear escaso y de predominio linfocitario. La distinción entre las tres formas clásicas de esta enfermedad no puede ser diferenciadas por los hallazgos histopatológicos^{25,31,41}.

Los diagnósticos diferenciales pueden entorpecer la identificación de SSJ/NET por su presentación clínica similar⁵. Entre estos, los más relevantes son formas severas de enfermedad injerto contra huésped, dermatosis por IgA lineal y DRESS. También podemos mencionar enfermedades autoinmunes como Lupus eritematoso sistémico bulloso y enfermedades ampollares autoinmunes^{54,55}. El estudio histológico y la inmunofluorescencia podrían ser útiles en el diagnóstico diferencial de enfermedades ampollares autoinmunes⁵⁶.

Existen herramientas de evaluación de causalidad (CAT) para SSJ/NET, tienen como objetivo tanto identificar la etiología desencadenante, como también cuales fármacos podrían ser administrados con seguridad en el paciente. Entre estas herramientas se encuentran: escala del Centro de Monitoreo de Upsala de la Organización mundial de la Salud (WHO-UMC), el algoritmo Naranjo, el algoritmo de Liverpool y el algoritmo de causalidad de medicamentos para la necrólisis epidérmica (ALDEN). Estudios han demostrado discrepancias entre estas herramientas⁵⁷.

Por otra parte, en el área de la inteligencia artificial y el aprendizaje automático se ha desarrollado una red neuronal profunda capaz de detectar SSJ/NET a partir de imágenes de lesiones tempranas de piel, esta herramienta tiene limitaciones y se requieren mayores estudios para confirmar su utilidad⁵⁸.

7. Factores pronósticos

Para categorizar a cada paciente según su sta-

tus clínico, establecer estrategias de tratamiento, pronóstico y predecir la mortalidad en SSJ/NET, Bastuji-Garin et al desarrollaron SCORTEN (severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis) basado en 7 factores de riesgo independientes^{4,59} (Tabla 2). Múltiples estudios posteriores demostraron su precisión, sobre todo cuando se realiza en los primeros 5 días de evolución^{5,60}. Se recomienda ser medido dentro de las primeras 24 hrs desde el ingreso hospitalario y repetirse al tercer día⁶. Este indicador no predice el desarrollo de secuelas.

Actualmente, se ha cuestionado el valor del SCORTEN debido a que excluye el porcentaje de desnudamiento, podría subestimar el compromiso respiratorio para evaluar el riesgo de mortalidad y/o en algunos centros especializados podría sobreestimar la mortalidad. Un nuevo score llamado ABCD10, incluye variables adicionales, pero no ha demostrado ser superior al SCORTEN, por lo que requiere mayor investigación para ser validado y determinar su real utilidad clínica^{23,41,61}.

Se han identificado algunos biomarcadores para predecir severidad y mortalidad, una relación neutrófilo/linfocito mayor a 5,79 (S 85,7% y E 63,6%) resultó ser predictor de gravedad y mortalidad⁶². Otros biomarcadores descritos que evalúan severidad son IL-15, IL-17, S100A8/A9 y miR-124, aunque requieren una mayor validación clínica^{63,64,65,66}.

Conclusiones

El SSJ/NET representan manifestaciones clínicas de una misma entidad patológica, caracterizadas por el desnudamiento rápido y progresivo de áreas muco-cutáneas, lo que conlleva un riesgo variable de mortalidad y secuelas. Estas condiciones pueden presentarse en todas las edades, con una mayor prevalencia en pacientes de edad avanzada y en mujeres. La mayoría de los casos se asocian al uso de fármacos.

A pesar de los avances en la comprensión de su fisiopatología, persiste la necesidad de identificar biomarcadores que faciliten diagnósticos más tempranos y una monitorización precisa de la respuesta terapéutica, así como una mejor evaluación pronóstica tras el inicio del cuadro clínico. Aunque la medición de los niveles séri-

Tabla 2. SCORTEN y tasas de mortalidad asociadas al puntaje obtenido⁴.

SCORTEN Factores Pronósticos	Puntos
Edad sobre 40 años	1
Frecuencia cardíaca >120 lpm	1
Presencia de cáncer o neoplasia hematológica	1
Desprendimiento epidérmico >10% de superficie corporal total en el primer día	1
BUN >28mg/dL (10 mmol/L)	1
Glicemia >252 mg/dL (14 mmol/L)	1
Bicarbonato sérico <20 mEq/L (<20mmol/L)	1
SCORTEN	Mortalidad (%)
0-1	3.2
2	12.1
3	35.8
4	58.3
≥5	90
Escala de severidad para enfermedades ampollosas.	

cos de FasL o granulicina podría ser útil para el diagnóstico y pronóstico, actualmente no están disponibles en la práctica clínica.

La evidencia reciente sobre los mecanismos de activación linfocitaria proporciona información valiosa sobre los pacientes más susceptibles y los factores desencadenantes involucrados, lo que podría abrir la puerta a tratamientos que inhiban esta activación. Las herramientas de causalidad, biomarcadores y los avances en inteligencia artificial tienen potencial, pero se requiere mayor investigación y validación.

Esta revisión inicial permite entender los fundamentos de las recomendaciones establecidas en la segunda parte de la revisión.

Referencias

1. Brockow K, Arden-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet J, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019; 74(1): 14-27.
2. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: Report of two cases in children. *Am J Dis Child*. 1922; 24(6): 526-533.
3. Lyell A. Toxic Epidermal Necrolysis: An Eruption Resembling Scalding of the Skin. *Br J Dermatol*. 1956; 68(11): 355-361.
4. Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P, Bastuji-Garin S. SCORTEN: A Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2000; 115(2): 149-153.
5. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018; 54(1): 147-176.
6. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Research*. 2020; 9: 612.
7. Adam J, Pichler WJ, Yerly D. Delayed drug hypersensitivity: Models of T-cell stimulation: Mechanisms of drug allergy. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 71(5): 701-707.
8. Abe R. Immunological response in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol*. 2015; 42(1): 42-48.
9. Wilkerson RG. Drug hypersensitivity reactions. *Emerg Med Clin North Am*. 2022; 40(1): 39-55.
10. Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019; 74(8): 1457-1471.

11. Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, Bagot M, Bourgault-Villada I, Bensussan A, et al. Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin Exp Immunol*. 2000; 119(1): 225-230.
12. Correia O, Delgado L, Roujeau JC, Le Cleach L, Fleming-Torrinha JA. Soluble interleukin 2 receptor and interleukin 1alpha in toxic epidermal necrolysis: A comparative analysis of serum and blister fluid samples. *Arch Dermatol*. 2002; 138(1): 29-32.
13. Molgó M, Carreño N, Hoyos R, Andresen M, Gonzalez S. Uso de inmunoglobulina humana endovenosa en pacientes con necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de sobreposición Stevens Johnson necrólisis tóxica epidérmica. *Rev Med Chile*. 2009; 137(3): 383-389. Doi: 10.4067/S0034-98872009000300009.
14. Abe R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Soluble Fas ligand involvement in the pathomechanisms of these diseases. *J Dermatol Sci*. 2008; 52(3): 151-159.
15. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein P, et al. Toxic epidermal necrolysis: Effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114(5): 1209-1215.
16. Gibson A, Deshpande P, Campbell CN, Krantz MS, Mukherjee E, Mockenhaupt M, Pirmohamed M, Palubinsky AM, Phillips EJ. Updates on the immunopathology and genomics of severe cutaneous adverse drug reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2023; 151(2): 289-300.e4.
17. Yoshioka M, Sawada Y, Nakamura M. Diagnostic Tools and Biomarkers for Severe Drug Eruptions. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(14): 7527.
18. Fujita Y, Yoshioka N, Abe R, Murata J, Hoshina D, Mae H, Shimizu H. Rapid immunochromatographic test for serum granulysin is useful for the prediction of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65(1): 65-68.
19. Ferrell PB, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics*. 2008; 9(10): 1543-1546.
20. Simon M, Elizabeth P, Giampiero C, Jean-Michel M, Cassy W, Janez T, et al. HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir. *N Engl J Med*. 2008; 359(23): 2545-2554.
21. MINSAL. Guía Clínica VIH GES. Noviembre 2010. Disponible en: http://www.bibliotecaminisal.cl/wp/wp-content/uploads/2016/01/chile_sida-guia.pdf
22. Chung WH, Chang WC, Lee YS, Wu YY, Yang CH, Ho HC, et al. Genetic Variants Associated with Phenytoin-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions. *JAMA*. 2014; 312(5): 525.
23. Kuijper EC, French LE, Tensen CP, Vermeer MH, Bouwes Bavinck JN. Clinical and pathogenic aspects of the severe cutaneous adverse reaction epidermal necrolysis (EN). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34(9): 1957-1971.
24. Sanmarkan AD, Sori T, Thappa DM, Jaisankar TJ. Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis over a period of 10 years. *Indian J Dermatol*. 2011; 56(1): 25-29.
25. Charlton OA, Harris V, Phan K, Mewton E, Jackson C, Cooper A. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care*. 2020; 9(7): 426-439.
26. Arellano J, Álvarez D, Salinas MP, Molina I. Incidencia de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en Chile años 2001-2015 y su asociación con latitud. *Rev Méd Chile*. 2020; 148(7): 915-920.
27. Ventura F, Fracasso T, Leoncini A, Gentile R, de Stefano F. Death Caused by Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell Syndrome). *J Forensic Sci*. 2010; 55(3): 839-841.
28. McCullough M, Burg M, Lin E, Peng D, Garner W. Steven Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in a burn unit: A 15-year experience. *Burns*. 2017; 43(1): 200-205.
29. 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. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 82(6): 1553-1567.
30. Arantes LB, Reis CS, Novaes AG, Carvalho MR de, Göttemm LBD, Novaes MRCC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic review of treatment protocols. *Int J Dermatol*. 2019; 58(1): 27-34.
31. Fialho L, Sousa F, Pinto A, Pinto R, Silva P, Pinheiro A. Aetiological factors and outcomes in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2019; 181(2): 295-302.
32. Wang L, Varghese S, Bassir F, Lo YC, Ortega CA, Shah S, Blumenthal KG, Phillips EJ, Zhou L. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic review of PubMed/MEDLINE case reports from 1980 to 2020. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 949520.
33. de Bustros P, Baldea A, Sanford A, Joyce C, Adams W, Bouchard C. Review of culprit drugs associated with patients admitted to the burn unit with the diagnosis of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Syndrome. *Burns*. 2022; 48(7): 1561-1573.
34. Dziuban EJ, Hughey AB, Stewart DA, Blank DA, Kochelani D, Draper HR, Schutze GE. Stevens-Johnson syndrome and HIV in children in Swaziland. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32(12): 1354-1358.
35. Zhou J, Wang CP, Li J, Zhang HL, He CX. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review. *Front Immunol*. 2024; 15: 1414136.
36. Bataille P, Lebrun-Vignes B, Bettuzzi T, Ingen-Housz-Oro S, Hadj-Rabia S, Welfringer-Morin A, Bodemer C. Drugs associated with epidermal necrolysis in children: A World Health Organization pharmacovigilance database analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024; 38(9): 1791-1798.
37. Glahn JZ, Almeida MN, Kochen A, Noel O, Stogner V, Hsia HC, Savetamal A. Lamotrigine Emerging as a Driver of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An 8-Year Retrospective Study. *Burns*. 2024; 50(8): 2114-2123.
38. Schwartz R, Avello E, Palisson F. Lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin and amniotic membranes. *Arch Dermatol*. 2008; 144(6): 724-726.

39. Nakamura T, Tomita M, Hirota S, Matsunaga T, Uchimura N. Impact of Selected Initial Titration Schedules on Safety and Long-Term Effectiveness of Lamotrigine for the Treatment of Mood Disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2022; 42(4): 350-356.
40. MINSAL. Guía de Práctica Clínica Epilepsia en el Adulto. 2020. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/guias-de-practica-clinica/epilepsia-en-adultos/resumen-ejecutivo/>
41. Chang Y, Xu J, Wang X, Chen X. Advances in understanding the immunological mechanisms of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Front Immunol*. 2022; 13: 842045.
42. Kim J, Jeong J, Lee H, Seo H. Clinical outcomes and therapeutic strategies in toxic epidermal necrolysis: A comprehensive review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021; 35(12): 2458-2466.
43. Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A review. *Crit Care Med*. 2011; 39(6): 1521-1532.
44. Khalaf D, Toema B, Dabbour N, Jehani F. Toxic epidermal necrolysis associated with severe cytomegalovirus infection in a patient on regular hemodialysis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011; 3(1): e2011004.
45. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau J-C, Flahault A, Kelly JP, et al. Medications as Risk Factors of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children: A Pooled Analysis. *PEDIATRICS*. 2009; 123(2): e297-e304.
46. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(2): 173.e1-13.
47. Ueta M. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe ocular complications. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020; 16(3): 285-291.
48. Yip LW, Thong BY, Lim J, Tan AW, Wong HB, Handa S, et al. Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: An Asian series. *Allergy*. 2007; 62(5): 527-531.
49. Niemeijer IC, van Praag MCG, van Gemund N. Relevance and consequences of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in gynecology. *Arch Gynecol Obstet*. 2009; 280(5): 851-854.
50. Patel T, Singh A, Patel N. Systematic review of treatment protocols for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Dermatology*. 2022; 238(2): 165-172.
51. Lopez A, Martinez J, Garcia M. The role of genetic predisposition in the development of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Clin Pharmacol*. 2023; 63(3): 351-359.
52. Schubert L, Meyer A, Bauer A, Koch T. Exploring the role of biologic agents in the management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol*. 2023; 48(5): 627-634.
53. Li Y, Zhang J, Liu W. A review of novel therapies for toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *J Dermatol Treat*. 2023; 34(2): 171-179.
54. Fogg L, Caruana M, Richardson M, Laskowski T, King M, Fernandez C, et al. Reactions to drug-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A review of 10 years' experience. *Aust J Dermatol*. 2021; 62(2): 229-237.
55. Weinkle A, Pettit C, Jani A, Keller J, Lu Y, Malachowski S, et al. Distinguishing Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis from clinical mimickers during inpatient dermatologic consultation-A retrospective chart review. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81(3): 749-757.
56. Satoh TK, Neulinger MM, Stadler PC, Aoki R, francés LE. "Necrolisis epidérmica inducida por inhibidores de puntos de control inmunológico: Una revisión narrativa que evalúa la demografía, las características clínicas y los medicamentos culpables". *J Dermatol*. 2024; 51: 3-11.
57. Sivagourounadin K, Rajendran P, Selvarajan S, Ganesapandian M. Agreement Among Different Scales for Causality Assessment in Drug-Induced Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Curr Drug Saf*. 2022; 17(1): 40-46.
58. Fujimoto A, Iwai Y, Ishikawa T, Shinkuma S, Shido K, Yamasaki K, Fujisawa Y, Fujimoto M, Muramatsu S, Abe R. Deep Neural Network for Early Image Diagnosis of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022; 10(1): 277-283.
59. Kinoshita Y, Saeki H. A review of toxic epidermal necrolysis management in Japan. *Allergol Int*. 2017; 66(1): 36-41.
60. Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau J-C, Revuz J, Wolkenstein P, Bastuji-Garin S. SCORTEN: A Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2000; 115(2): 149-153.
61. Noe MH, Rosenbach M, Hubbard RA, Mostaghimi A, Cardones AR, Chen JK, et al. Development and Validation of a Risk Prediction Model for In-Hospital Mortality Among Patients with Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis-ABCD-10. *JAMA Dermatol*. 2019; 155(4): 448-454.
62. Wang Q, Lan YP, Qi B, Yin L, Zhang LX, Liu W. Neutrophil: lymphocyte ratio is associated with disease severity and mortality in patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol*. 2021; 48(9): 1394-1400.
63. Su SC, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, Dunant A, Le Gouvello S, Chen CB, Chosidow O, Valeyrie-Allanore L, Bellon T, Sekula P, Wang CW, Schumacher M, Kardaun SH, Hung SI, Roujeau JC, Chung WH. Interleukin-15 Is Associated with Severity and Mortality in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2017; 137(5): 1065-1073.
64. Morsy H, Taha EA, Nigm DA, Shahin R, Youssef EMK. Serum IL-17 in patients with erythema multiforme or Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis drug reaction, and correlation with disease severity. *Clin Exp Dermatol*. 2017; 42(8): 868-873.
65. Chuenwipasakul D, Washrawirul C, Panpruk R, Wititsuwannakul J, Charoenchaiyayakul K, Buranapraditkun S, Puangsrichareon V, Klaewsongkram J, Rerknimitr P. Correlations between histopathologic findings, serum biomarker levels, and clinical outcomes in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN). *Sci Rep*. 2023; 13(1): 13620.
66. Sato S, Ichihara A, Jinnin M, Izuno Y, Fukushima S, Ihn H. Serum miR-124 up-regulation as a disease marker of toxic epidermal necrolysis. *Eur J Dermatol*. 2015; 25(5): 457-462.