



DOI: <https://doi.org/10.46296/yc.v10i19.0989>

SÍNDROME DE STEVENS–JOHNSON Y NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA INDUCIDOS POR FÁRMACOS

DRUG-INDUCED STEVENS–JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

Landín-Isves Oswaldo Bryan ¹; Ortega-Riofrio Carla Mishell ²;
Yanangómez-Díaz María Cristina ³; Galarza-Sánchez Cristian Alfonso ⁴

¹ Médico General, Universidad Católica de Cuenca. Ecuador. Correo: oblandini69@gmail.com

² Médico General, Consultorio Médico San Benito. Ecuador.
Correo: carla9.mishell@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0000-1066-0705>

³ Médico General, Loja, Ecuador.
Correo: macrisyd_@hotmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-8799-7401>

⁴ PhD, Dr. Medicina Interna, Consultorio Médico Sanus. Ecuador.
Correo: cristiangularzasanchez@gmail.com. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-6313>

Resumen

Introducción: El síndrome de Stevens–Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) constituyen un continuo de reacciones cutáneas adversas graves, predominantemente inducidas por medicamentos. **Objetivo:** sintetizar la evidencia contemporánea sobre fármacos desencadenantes, factores de susceptibilidad, características clínicas y desenlaces del SJS/NET farmacológico. **Métodos:** revisión sistemática conforme a PRISMA 2020. Se buscaron estudios humanos publicados entre enero de 2010 y el 30 de abril de 2026 en PubMed/MEDLINE, Google Scholar, SciELO y Scopus. Se incluyeron cohortes, estudios caso-control, series clínicas de al menos 10 pacientes, estudios farmacogenéticos y análisis de farmacovigilancia con texto completo verificable. Se excluyeron casos aislados, revisiones, editoriales y estudios sin datos separables de SJS/NET. Debido a heterogeneidad de diseño, exposición y definición de causalidad, se realizó síntesis narrativa estructurada. **Resultados:** se incluyeron 18 estudios primarios. La evidencia fue consistente en señalar a anticonvulsivantes aromáticos y lamotrigina, antibióticos —en especial trimetoprim/sulfametoxazol—, alopurinol y antiinflamatorios no esteroideos entre los desencadenantes más frecuentes. En FAERS, lamotrigina, trimetoprim/sulfametoxazol, alopurinol y fenitoína concentraron una proporción importante de notificaciones; los análisis de antiepilépticos mostraron señales desproporcionadas especialmente altas para lamotrigina, fenitoína y carbamazepina. Estudios poblacionales asociaron el riesgo con edad avanzada, diabetes, enfermedad vascular periférica, enfermedades autoinmunes, psoriasis, antecedente de alergia medicamentosa, malignidad y epilepsia. HLA-B*58:01 mostró una asociación fuerte con SJS/NET por alopurinol en población coreana. La mortalidad varió ampliamente según gravedad y nivel de referencia, con valores aproximados desde 6,9% hasta 46,7%, y fue mayor en NET, mayor desprendimiento cutáneo, sepsis y puntuaciones SCORTEN elevadas. **Conclusiones:** el SJS/NET inducido por fármacos permanece dominado por un grupo relativamente estable de medicamentos de alto riesgo, aunque emergen señales con terapias oncológicas modernas. La retirada inmediata del fármaco sospechoso, la evaluación sistemática de causalidad y el reconocimiento de susceptibilidad clínica/genética son esenciales para reducir morbilidad.

Palabras claves: Stevens–Johnson; necrólisis epidérmica tóxica; reacción adversa a medicamentos; farmacovigilancia; ALDEN; HLA; farmacogenética.

Información del manuscrito:

Fecha de recepción: 13 de mayo de 2026.

Fecha de aceptación: 20 de julio de 2026.

Fecha de publicación: 28 de agosto de 2026.



Abstract

Introduction: Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) represent a continuum of severe adverse cutaneous reactions, predominantly drug-induced. **Objective:** To synthesize contemporary evidence regarding triggering drugs, susceptibility factors, clinical characteristics, and outcomes of drug-induced SJS/TEN. **Methods:** A systematic review was conducted in accordance with PRISMA 2020 guidelines. Human studies published between January 2010 and April 30, 2026, were searched in PubMed/MEDLINE, Google Scholar, SciELO, and Scopus. Included studies comprised cohorts, case-control studies, clinical series of at least 10 patients, pharmacogenetic studies, and pharmacovigilance analyses with verifiable full text. Case reports, reviews, editorials, and studies lacking data separable for SJS/TEN were excluded. Due to heterogeneity in study design, exposure, and causality definitions, a structured narrative synthesis was performed. **Results:** Eighteen primary studies were included. Evidence consistently identified aromatic anticonvulsants and lamotrigine, antibiotics—particularly trimethoprim/sulfamethoxazole—allopurinol, and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as the most frequent triggers. In the FAERS database, lamotrigine, trimethoprim/sulfamethoxazole, allopurinol, and phenytoin accounted for a significant proportion of reports; analyses of antiepileptic drugs revealed disproportionately high signals, particularly for lamotrigine, phenytoin, and carbamazepine. Population-based studies linked the risk to advanced age, diabetes, peripheral vascular disease, autoimmune diseases, psoriasis, a history of drug allergy, malignancy, and epilepsy. The HLA-B*58:01 allele showed a strong association with allopurinol-induced SJS/TEN in the Korean population. Mortality varied widely depending on severity and level of care, ranging from approximately 6.9% to 46.7%, and was higher in cases of TEN, extensive skin detachment, sepsis, and high SCORTEN scores. **Conclusions:** Drug-induced SJS/TEN remains driven by a relatively stable group of high-risk medications, although signals associated with modern oncological therapies are emerging. Immediate withdrawal of the suspected drug, systematic causality assessment, and recognition of clinical or genetic susceptibility are essential to reduce morbidity and mortality.

Keywords: Stevens–Johnson; toxic epidermal necrolysis; adverse drug reaction; pharmacovigilance; ALDEN; HLA; pharmacogenetics.

1. Introducción

El síndrome de Stevens–Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son reacciones mucocutáneas graves caracterizadas por apoptosis masiva de queratinocitos, necrosis epidérmica y afectación de una o varias mucosas. En la clasificación clínica clásica, SJS implica menos del 10% de superficie corporal con desprendimiento epidérmico, la superposición SJS/NET entre 10% y 30%, y NET más del 30%. Aunque pueden existir desencadenantes

infecciosos, en adultos la exposición farmacológica es la causa predominante.

La identificación del medicamento responsable es compleja porque los pacientes pueden recibir múltiples fármacos simultáneamente. El algoritmo ALDEN integra latencia, evolución tras retirada, notoriedad del fármaco, presencia del medicamento y causas alternativas para estimar causalidad. A nivel pronóstico, SCORTEN continúa siendo una de las herramientas más



utilizadas para estratificar mortalidad durante la fase aguda.

Históricamente, los fármacos de mayor riesgo incluyen alopurinol, sulfonamidas, antiepilépticos aromáticos, lamotrigina, nevirapina y determinados AINEs. Sin embargo, cambios en patrones de prescripción y la introducción de terapias oncológicas e inmunomoduladoras justifican una actualización. Además, la susceptibilidad genética — particularmente algunas variantes HLA— modifica el riesgo de forma marcada para determinados pares fármaco-población.

Esta revisión sistemática se propuso sintetizar la evidencia disponible y accesible a texto completo sobre SJS/NET inducido por fármacos, poniendo énfasis en medicamentos implicados, factores clínicos y genéticos de riesgo, mortalidad, complicaciones y calidad de la evidencia.

1.1 Objetivo

Determinar qué medicamentos y clases farmacológicas se asocian de manera más consistente con SJS/NET, identificar factores de susceptibilidad clínica y

farmacogenética, y resumir los principales desenlaces clínicos de los estudios primarios disponibles hasta el 30 de abril de 2026.

1.2 Pregunta PECO

Componente	Definición
Población	Pacientes humanos con SJS, SJS/NET o NET clínicamente diagnosticados.
Exposición	Medicamentos sistémicos considerados sospechosos o causales; se incluyeron análisis farmacogenéticos específicos.
Comparador	No exposición/tolerancia al fármaco, controles poblacionales u otros medicamentos, cuando el diseño lo permitía.
Desenlaces	Fármaco causal, fuerza de asociación, factores de riesgo, mortalidad, complicaciones y secuelas.

2. Metodología

La revisión se condujo y se reportó de acuerdo con la declaración PRISMA 2020. Se elaboró un protocolo a priori para definir pregunta, fuentes, criterios de selección, extracción y evaluación de calidad. El protocolo no fue registrado en PROSPERO; por tanto, cualquier eventual envío editorial debe declarar esta circunstancia de forma explícita.

2.1 Fuentes de información y periodo

Se consultaron PubMed/MEDLINE, Google Scholar, SciELO y Scopus. El intervalo de interés fue del 1 de enero de 2010 al 30 de abril de 2026. Se aceptaron publicaciones en inglés, español y portugués. Para estudios cuya cohorte comenzó antes de 2010, se aceptó la publicación si apareció dentro del periodo de búsqueda y aportaba información contemporánea o de gran relevancia epidemiológica.

2.2 Estrategia de búsqueda

La estrategia combinó términos para SJS/NET, exposición farmacológica y diseños observacionales/farmacovigilancia.

En PubMed, la consulta reproducible recuperó 644 registros. En Google Scholar se cribaron los primeros 200 resultados por relevancia, práctica preespecificada para reducir la inestabilidad del número total de resultados. Las estrategias completas se reproducen en el Apéndice 1.

2.3 Criterios de inclusión

- Estudios primarios en humanos con diagnóstico de SJS,

SJS/NET o NET y exposición farmacológica identificada o evaluada.

- Cohortes, casos y controles, estudios transversales/series clínicas con ≥ 10 pacientes, análisis de farmacovigilancia y estudios farmacogenéticos.
- Datos separables sobre medicamentos o clases causales, factores de riesgo, mortalidad, complicaciones o secuelas.
- Texto completo recuperable y verificable en PMC, SciELO, revista de acceso abierto, repositorio del autor o plataforma editorial con lectura completa.
- Publicación hasta el 30 de abril de 2026.

2.4 Criterios de exclusión

- Casos aislados, cartas, editoriales, comentarios y series con menos de 10 pacientes.
- Revisiones narrativas, revisiones sistemáticas y metaanálisis como fuente de datos primarios; se permitieron únicamente para contextualización.
- Estudios de reacciones cutáneas graves combinadas



cuando no fue posible extraer resultados específicos para SJS/NET.

- Artículos centrados exclusivamente en etiología infecciosa o en tratamiento sin información farmacológica relevante.
- Duplicación o superposición sustancial de una misma cohorte, conservando el informe de mayor tamaño o mejor caracterización.

2.5 Selección, extracción y evaluación de causalidad

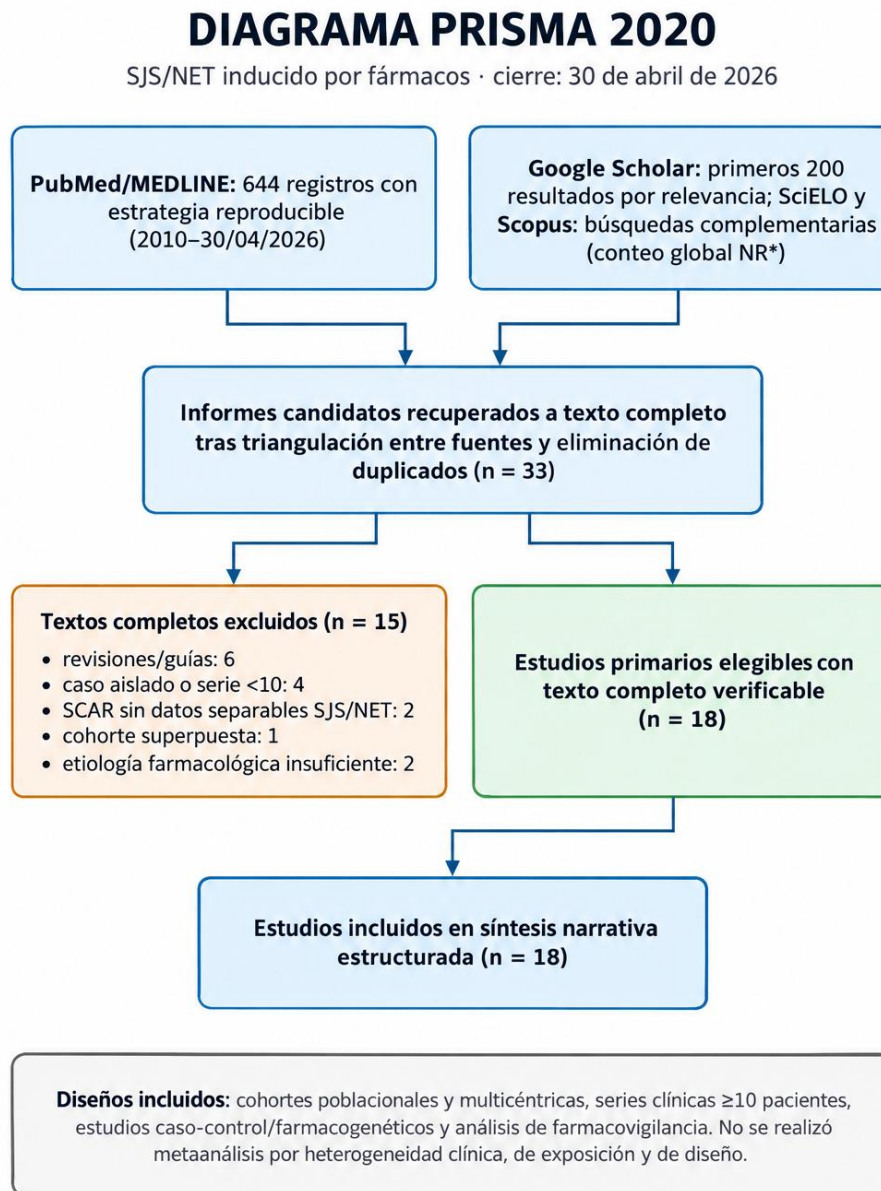
De cada estudio se extrajeron país, diseño, tamaño muestral, población, método de atribución causal, fármacos/clases implicados, factores de riesgo, mortalidad y hallazgos clínicos relevantes. Se priorizaron estudios que utilizaron ALDEN, validación dermatológica o revisión de historias clínicas. Los análisis de farmacovigilancia se interpretaron como señales de desproporcionalidad y no como incidencias causales.

2.6 Riesgo de sesgo y certeza

La calidad se evaluó por dominios, tomando como referencia JBI para

series/cohortes y los principios de Newcastle–Ottawa para diseños comparativos. Se consideraron selección, verificación diagnóstica, atribución de exposición, control de confusión, completitud de datos y adecuación estadística. Los estudios de notificación espontánea se calificaron con riesgo de sesgo al menos moderado por subnotificación, notoriedad y ausencia de denominador poblacional. La certeza global se interpretó con principios GRADE adaptados a evidencia observacional.

Figura 1. Diagrama PRISMA 2020 adaptado al corpus verificable de textos completos.



* NR = no reportado como conteo global auditable. No se asignaron cifras ficticias a Scopus/SciELO.

Las cadenas exactas de búsqueda se incluyen en el Apéndice 1. El flujo reporta el corpus de texto completo efectivamente auditado.

3. Resultados y discusión

Tras la búsqueda y triangulación entre fuentes, se recuperaron y evaluaron 33 informes a texto completo potencialmente pertinentes. Quince se excluyeron

por tratarse de revisiones/guías, casos aislados o series pequeñas, datos de SCAR no separables, superposición de cohorte o ausencia de información farmacológica suficiente. La síntesis final incluyó 18 estudios primarios.



3.1 Características de los estudios incluidos

Tabla 1. Características y hallazgos centrales de los estudios primarios incluidos

Estudio	Diseño / lugar	n	Fármacos / factores principales	Desenlaces clave
Sethuraman et al., 2012	India; serie pediátrica retrospectiva	20	Antibióticos 40,7%; AINEs 25,9%; anticonvulsivantes 7,4%	3 muertes; todas en NET
Park et al., 2016	Corea; farmacogenética	5802 tipificados; 28 SJS/NET	Alopurinol-HLA-B*58:01 OR 57,4; señal HLA-B*44:03-lamotrigina	Apoya cribado HLA para alopurinol en población de riesgo
Arantes et al., 2017	Brasil; registros públicos retrospectivos	86	Anticonvulsivantes, antibióticos y analgésicos predominantes	Mayor vulnerabilidad en adultos mayores; registros incompletos
Sousa-Pinto et al., 2018	Portugal; base administrativa nacional	132 SJS/NET	Antivirales, antineoplásicos/inmunosupresores e hipouricemiantes con mayores tasas por paquetes	Mortalidad 24,2%; edad, hepatopatía y NET asociados a muerte
Chatproedprai et al., 2018	Tailandia; cohorte pediátrica 20 años	36	Fármacos 72,3%; antiepilépticos 36,1%	Secuelas cutáneas y oculares; terapia sistémica no superior a soporte
Micheletti et al., 2018	EE. UU.; 18 centros	377	Medicamentos 89,7%; TMP-SMX 26,3% de los casos farmacológicos	Mortalidad observada 14,7%
Borrelli et al., 2018	EE. UU.; FAERS	198 reportes AED	Lamotrigina ROR 53,0; fenitoína 26,3; carbamazepina 24,5; señales mayores para zonisamida/rufinamida	Señales, no incidencias
Carrasquillo et al., 2019	Puerto Rico; retrospectivo	30	Antibióticos 56,7%; anticonvulsivantes 23,3%; AINEs 16,7%; TMP-SMX 23,3%	Mortalidad 13,8%; SCORTEN mayor en fallecidos
Sibbald et al., 2020	Norteamérica; pediátrico	16	Antibióticos 56,3%; anticonvulsivantes 31,3%; TMP-SMX 31,3%	0 muertes; secuelas oculares relevantes
Thakur et al., 2021	India; retrospectivo	51	Fenitoína 19,6%; carbamazepina 13,7%; AINEs 19,6%	Mortalidad 21,6%; sepsis y BSA asociados a muerte
Kridin et al., 2021	Europa; 13 centros	212	Antibióticos 21,2%; anticonvulsivantes 18,9%; AINEs 11,8%; alopurinol 11,3%; sulfonamidas 10,4%	Mortalidad 6 semanas 20,8%; SCORTEN ≥ 2 fuertemente asociado
Gronich et al., 2022	Israel; caso-control anidado poblacional	87 casos	Mayor riesgo absoluto: fenitoína 3,56; lamotrigina 2,82; alopurinol 1,10/10.000 nuevos usuarios	SLE, psoriasis, alergia medicamentosa, epilepsia, malignidad, ACV y diabetes asociados
Manvi et al., 2022	India; retrospectivo	62	Anticonvulsivantes aromáticos 37,1%; DMARD 25,8%; antirretrovirales 12,9%; AINEs 8,1%	Mortalidad 8%; transaminitis 69,4%; sepsis 11,3%
Kaimal et al., 2023	India; retrospectivo 10 años	82	Antiepilépticos 35,4%; antibióticos 24,4%; AINEs 8,5%	Mortalidad TEN 16%; BSA e ingreso tardío a UCI asociados
Ubukata et al., 2023	Japón; cohorte poblacional	1.909.570; 223 casos	ICIs, insulina y antidiabéticos se añadieron a señales conocidas	Incidencia 2,3/100.000 persona-año; edad, DM2, EAP y autoinmunidad asociados
Obed et al., 2025	Alemania; UCI de quemados	92	Alopurinol y metamizol, seguidos de antibióticos	Mortalidad 46,7%; edad y TBSA asociados
Castellana et al., 2025	FAERS 1969–2024	39.398 SJS/NET	Lamotrigina 9,17%; TMP-SMX 6,12%; alopurinol 5,88%; fenitoína 5,05%; paracetamol 4,97%; ibuprofeno 4,13%	97,79% graves; 20,86% fatales en reportes con desenlace
Pu et al., 2026	China; ICI relacionados	21	Predominio de inhibidores PD-1; latencia mediana 28 días	Mortalidad 14,3%, restringida a NET

3.2 Fármacos y clases farmacológicas implicados

La señal más consistente correspondió a anticonvulsivantes. En series clínicas, los fármacos aromáticos y lamotrigina figuraron repetidamente entre las primeras causas. En FAERS, la clase antiepiléptica mostró una ROR global de 8,7 frente a medicamentos no antiepilépticos; lamotrigina presentó ROR 53,0, fenitoína 26,3 y carbamazepina 24,5. Estas medidas expresan desproporcionalidad de notificación, no riesgo absoluto.

Los antibióticos constituyeron otra clase recurrente, con especial relevancia de trimetoprim/sulfametoxazol. En la cohorte multicéntrica estadounidense, el 89,7% de los casos se atribuyó a medicamentos y TMP-SMX fue el agente individual más frecuente. En población pediátrica, los antibióticos también dominaron varias series, reforzando la necesidad de reconocer el riesgo cuando aparecen fiebre, dolor cutáneo, erosiones mucosas o lesiones purpúricas tras iniciar tratamiento.

Alopurinol se mantuvo como fármaco de alto riesgo en cohortes poblacionales y centros de quemados. La farmacogenética mostró una asociación especialmente fuerte con HLA-B*58:01: en una cohorte coreana, 8 de 9 pacientes con SJS/NET por alopurinol portaban el alelo y la OR estimada fue 57,4. Los AINEs y analgésicos también aparecieron de forma repetida; oxicams, ibuprofeno, diclofenaco, metamizol y paracetamol fueron reportados en distintos contextos.

Las terapias oncológicas modernas amplían el espectro de desencadenantes. Un estudio de 21 casos asociado a inhibidores de puntos de control inmunitario describió una latencia mediana de 28 días y mortalidad de 14,3%, limitada a NET. Los datos poblacionales japoneses también detectaron señal con inhibidores de checkpoint, aunque la causalidad individual requiere evaluación cuidadosa por exposición concomitante a otros fármacos.

Figura 2. Clases y medicamentos con señal repetida en la evidencia primaria incluida.

Fármacos y clases con señal repetida en la evidencia incluida

Anticonvulsivantes	Lamotrigina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital
Antibióticos / sulfonamidas	TMP-SMX, cefalosporinas, quinolonas, penicilinas
Alopurinol / hipouricemiantes	Asociación consistente; riesgo modulado por HLA-B*58:01
AINes / analgésicos	Oxicams, ibuprofeno, diclofenaco, metamizol, paracetamol
Antirretrovirales	Nevirapina y otros, especialmente en cohortes con VIH
Inhibidores de checkpoint	Señal emergente; latencia y fenotipo pueden diferir

3.3 Factores de susceptibilidad

Los estudios poblacionales aportaron la evidencia más sólida sobre susceptibilidad clínica. En Israel, se observaron asociaciones con lupus eritematoso sistémico (OR 17,41), psoriasis (OR 10,28), antecedente de alergia medicamentosa (OR 5,21), epilepsia (OR 4,92), malignidad (OR 3,17), antecedente de accidente cerebrovascular (OR 2,61) y diabetes mellitus (OR 1,98). En Japón, edad avanzada, diabetes tipo 2, enfermedad vascular periférica y enfermedades autoinmunes se asociaron con mayor riesgo.

La susceptibilidad genética depende del fármaco y de la ascendencia. El hallazgo HLA-B*58:01–alopurinol es uno de los vínculos más reproducibles y clínicamente accionables. La asociación HLA-B*44:03–lamotrigina observada en el estudio coreano fue sugerente pero imprecisa, por el tamaño muestral reducido. La aplicabilidad de cada alelo debe interpretarse según frecuencia poblacional y recomendaciones farmacogenómicas vigentes.

3.4 Mortalidad, complicaciones y pronóstico

La letalidad fue muy heterogénea, reflejando diferencias en gravedad, selección de centros y proporción de NET. Las cohortes generales comunicaron mortalidades cercanas a 7–24%, mientras que una UCI de quemados con casos muy graves reportó 46,7%. La extensión del desprendimiento epidérmico, la edad avanzada, sepsis, hepatopatía, insuficiencia renal y puntuaciones

SCORTEN elevadas fueron predictores repetidos de mal desenlace.

Las complicaciones incluyeron sepsis, transaminitis, alteraciones renales, necesidad de ventilación mecánica y secuelas oculares. En población pediátrica, la mortalidad fue menor en algunas series, pero las secuelas oculares y mucosas persistieron como fuente importante de morbilidad.

3.5 Evaluación del riesgo de sesgo

Tabla 2. Evaluación cualitativa del riesgo de sesgo por tipo de evidencia.

Grupo de evidencia	Fortalezas	Limitaciones dominantes	Juicio global
Cohortes poblacionales/caso-control	Denominador definido; ajuste multivariable; algunos con validación clínica/ALDEN	Misclasificación en bases administrativas; confusión residual	Bajo–moderado
Cohortes multicéntricas clínicas	Diagnóstico especializado; mejor fenotipado	Retrospectivas; tratamientos no aleatorizados	Moderado
Series hospitalarias	Detalle clínico y de fármacos	Selección de casos graves; muestras pequeñas; causalidad variable	Moderado–alto
Farmacovigilancia	Gran cobertura y detección de señales raras	Subnotificación, notoriedad, duplicación potencial, sin denominador de exposición	Alto para incidencia; útil para señal
Farmacogenética	Comparador/tolerantes; plausibilidad biológica	Tamaño pequeño y dependencia de ascendencia	Moderado

3.6 Certeza de la evidencia

Tabla 3. Certeza global de los principales hallazgos (GRADE adaptado).

Conclusión	Certeza	Justificación
Anticonvulsivantes, TMP-SMX, alopurinol y determinados AINES son desencadenantes prioritarios	Moderada	Consistencia entre cohortes, series y farmacovigilancia; diseños mayormente observacionales.



HLA-B*58:01 incrementa marcadamente el riesgo de SJS/NET por alopurinol en poblaciones donde el alelo es relevante	Moderada	Fuerte magnitud de asociación y coherencia biológica; heterogeneidad por ascendencia.
Edad, mayor BSA/NET, sepsis y SCORTEN alto se asocian con mortalidad	Moderada	Hallazgo repetido en múltiples cohortes, pero con selección de centros y confusión.
Una terapia inmunomoduladora específica reduce mortalidad de manera consistente	Baja / muy baja	No fue objetivo primario; predominan comparaciones no aleatorizadas y confusión por indicación.

4. Discusión

Esta revisión confirma que, pese a la aparición de nuevos medicamentos, el núcleo de fármacos de alto riesgo para SJS/NET se mantiene relativamente estable: antiepilépticos, sulfonamidas antibacterianas, alopurinol y determinados AINEs. La concordancia entre bases poblacionales, series hospitalarias y sistemas de farmacovigilancia aumenta la confianza en esta conclusión, aunque la magnitud exacta del riesgo no puede inferirse de los reportes espontáneos.

Los datos poblacionales son especialmente valiosos porque aportan denominadores de exposición y comparadores. Gronich y colaboradores estimaron riesgos absolutos por nuevos usuarios y mostraron que fenitoína, lamotrigina y alopurinol se encontraban entre los

agentes de mayor riesgo. El estudio japonés de Ubukata y colaboradores, por su parte, amplió la lista de señales a terapias contemporáneas y subrayó el efecto de comorbilidades metabólicas, vasculares y autoinmunes.

La farmacovigilancia debe interpretarse con cautela. Una ROR elevada significa que un evento se notifica proporcionalmente más con un fármaco que con el comparador, pero no demuestra incidencia ni causalidad individual. Aun así, la repetición de señales para lamotrigina, fenitoína, carbamazepina, TMP-SMX y alopurinol concuerda con estudios clínicos y fortalece la plausibilidad de asociación.

El papel de la farmacogenética es clínicamente relevante. HLA-B*58:01 ejemplifica una asociación fármaco-genotipo de gran magnitud para alopurinol. Sin embargo, no

debe extrapolarse indiscriminadamente a todas las poblaciones ni a todos los medicamentos. La utilidad del cribado depende de prevalencia del alelo, riesgo basal, disponibilidad de alternativas y costo-efectividad local.

En términos pronósticos, la variabilidad de mortalidad refleja el espectro SJS–NET y el sesgo de derivación. Centros de quemados reciben una mayor proporción de NET extensa y pacientes críticamente enfermos, por lo que cifras superiores al 40% no son comparables de forma directa con cohortes poblacionales. Los predictores más consistentes —edad, extensión cutánea, sepsis, alteraciones metabólicas y SCORTEN— mantienen utilidad para triaje y vigilancia intensiva.

La implicación clínica principal es preventiva: antes de prescribir un medicamento de alto riesgo, deben valorarse antecedentes de reacciones, comorbilidades, interacciones y —cuando corresponda— farmacogenética. Tras la aparición de síntomas compatibles, la prioridad es suspender inmediatamente el fármaco sospechoso, evitar

reexposición y documentar con precisión la reacción y la causalidad. La derivación temprana a un equipo multidisciplinario es esencial en casos extensos o con deterioro sistémico.

5. Conclusiones

La evidencia disponible hasta el 30 de abril de 2026 indica que los anticonvulsivantes —especialmente lamotrigina, fenitoína y carbamazepina—, trimetoprim/sulfametoxazol y otros antibióticos, alopurinol y determinados AINEs continúan siendo los principales desencadenantes de SJS/NET farmacológico. Los inhibidores de puntos de control inmunitario representan una señal emergente. La susceptibilidad aumenta con factores clínicos como edad avanzada, autoinmunidad, diabetes, malignidad y antecedentes de alergia medicamentosa, mientras que HLA-B*58:01 constituye un marcador de alto impacto para SJS/NET por alopurinol en poblaciones susceptibles. La mortalidad depende fuertemente de la extensión cutánea, sepsis, comorbilidad y SCORTEN. La



prevención, la suspensión inmediata del fármaco sospechoso, una atribución causal rigurosa y el registro permanente de la reacción son las intervenciones más sólidamente respaldadas.

Bibliografía

1. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71.
2. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993;129:92-96.
3. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88:60-68. doi:10.1038/clpt.2009.252.
4. Sethuraman G, Sharma VK, Pahwa P, Khetan P. Causative drugs and clinical outcome in Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and SJS-TEN overlap in children. *Indian J Dermatol*. 2012;57(3):199-200. doi:10.4103/0019-5154.96192.
5. Park HJ, Kim YJ, Kim DH, et al. HLA allele frequencies in 5802 Koreans: varied allele types associated with SJS/TEN according to culprit drugs. *Yonsei Med J*. 2016;57(1):118-126. doi:10.3349/ymj.2016.57.1.118.
6. Arantes LB, Reis CS, Novaes AG, Carvalho MR, Göttems LBD, Novaes MRCG. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: epidemiological and clinical outcomes analysis in public hospitals. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5):661-667. doi:10.1590/abd1806-4841.20176610.
7. Sousa-Pinto B, Araújo L, Freitas A, Correia O, Delgado L. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and erythema multiforme drug-related hospitalisations in a national administrative database. *Clin Transl Allergy*. 2018;8:2. doi:10.1186/s13601-017-0188-1.
8. Chatproedprai S, Wutticharoenwong V, Tempark T, Wananukul S.

- Clinical features and treatment outcomes among children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a 20-year study in a tertiary referral hospital. *Dermatol Res Pract*. 2018;2018:3061084. doi:10.1155/2018/3061084.
9. Micheletti RG, Chiesa-Fuxench Z, Noe MH, et al. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: a multicenter retrospective study of 377 adult patients from the United States. *J Invest Dermatol*. 2018;138(11):2315-2321. doi:10.1016/j.jid.2018.04.027.
 10. Borrelli EP, Lee EY, Descoteaux AM, Kogut SJ, Caffrey AR. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with antiepileptic drugs: an analysis of the US FDA Adverse Event Reporting System. *Epilepsia*. 2018;59(12):2318-2324. doi:10.1111/epi.14591.
 11. Carrasquillo OY, Santiago-Vazquez M, Cardona R, Cruz-Manzano M, Figueroa LD. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective descriptive study. *Int J Dermatol*. 2019;58(11):1293-1299. doi:10.1111/ijd.14493.
 12. Sibbald C, Putterman E, Micheletti R, Treat J, Castelo-Soccio L. Retrospective review of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis cases at a pediatric tertiary care institution. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(3):461-466. doi:10.1111/pde.14118.
 13. Thakur V, Vinay K, Kumar S, Choudhary R, Kumar A, Parsad D, et al. Factors predicting the outcome of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a 5-year retrospective study. *Indian Dermatol Online J*. 2021;12(2):258-265. doi:10.4103/idoj.IDOJ_437_20.
 14. Kridin K, Brüggem MC, Chua SL, et al. Assessment of treatment approaches and outcomes in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: insights from a pan-European multicenter study. *JAMA Dermatol*. 2021;157(10):1182-1190. doi:10.1001/jamadermatol.2021.3154.
 15. Gronich N, Maman D, Stein N, Saliba W. Culprit medications and risk factors associated with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: population-based nested case-control study. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(2):257-266. doi:10.1007/s40257-021-00661-0.



16. Manvi S, Mahajan VK, Mehta KS, Chauhan PS, Vashist S, Singh R, et al. The clinical characteristics, putative drugs, and optimal management of 62 patients with Stevens-Johnson syndrome and/or toxic epidermal necrolysis: a retrospective observational study. *Indian Dermatol Online J.* 2022;13(1):23-31. doi:10.4103/idoj.idoj_530_21.
17. Ubukata N, Nakatani E, Hashizume H, Sasaki H, Miyachi Y. Risk factors and drugs that trigger the onset of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a population-based cohort study using the Shizuoka Kokuho database. *JAAD Int.* 2023;11:24-32. doi:10.1016/j.jdin.2022.12.002.
18. Kaimal S, Lobo C, Narayan G, Augustine M. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Fresh Look at an Old Foe. *Indian J Dermatol.* 2023;68(1):34-40. doi:10.4103/ijd.ijd_726_22.
19. Obed D, Salim M, Dastagir K, Krezdorn N, Obed D, Vogt PM. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a 15-year regional burn center experience. *JPRAS Open.* 2025;44:83-92. doi:10.1016/j.jptra.2025.02.003.
20. Castellana E, Budau PM, Chiappetta MR. Pharmacovigilance and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: 55 years of retrospective analysis of the FDA Adverse Event Reporting System database. *Hosp Pharm.* 2025;60(5):498-506. doi:10.1177/00185787251337610.
21. Pu T, Teng Y, Zhang Y, Da M, Wang F. Immune checkpoint inhibitor-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 21 cases. *Front Immunol.* 2026;16:1734346. doi:10.3389/fimmu.2025.1734346.

Apéndice 1. Estrategias de búsqueda reproducibles

PubMed/MEDLINE

((("Stevens-Johnson Syndrome"[Title/Abstract] OR "Toxic Epidermal Necrolysis"[Title/Abstract] OR "Stevens-Johnson Syndrome"[MeSH Terms]) AND (drug*[Title/Abstract] OR medication*[Title/Abstract] OR "adverse drug reaction"[Title/Abstract])) AND ("2010/01/01"[Date - Publication] : "2026/04/30"[Date - Publication]) AND (cohort[Title/Abstract] OR retrospective[Title/Abstract] OR prospective[Title/Abstract] OR case-control[Title/Abstract]) OR

pharmacovigilance[Title/Abstract] OR
database[Title/Abstract])

Google Scholar

"Stevens-Johnson syndrome" OR
"toxic epidermal necrolysis" drug
induced medication
pharmacovigilance cohort
retrospective

Protocolo: revisar los primeros 200
resultados por relevancia, eliminar
duplicados y comprobar texto
completo.

SciELO

("síndrome de Stevens-Johnson" OR
"Stevens-Johnson syndrome" OR
"necrólisis epidérmica tóxica" OR
"toxic epidermal necrolysis") AND
(fármaco* OR medicamento* OR
drug* OR reação adversa)

Scopus

TITLE-ABS-KEY(("Stevens-Johnson
syndrome" OR "toxic epidermal
necrolysis") AND (drug* OR
medication* OR "adverse drug
reaction" OR pharmacovigilance)
AND (cohort OR retrospective OR
prospective OR "case-control" OR
database)) AND PUBYEAR > 2009

Aplicar fecha final 30/04/2026 y
limitar a humanos; conservar
únicamente publicaciones cuyo texto
completo pueda recuperarse.

Apéndice 2. Motivos de exclusión en texto completo

Motivo	n
Revisión narrativa / revisión sistemática / guía usada solo como contexto	6
Reporte de caso o serie <10 pacientes	4
SCAR combinada sin resultados separables para SJS/NET	2
Cohorte sustancialmente superpuesta con otra publicación incluida	1
Datos insuficientes para atribución farmacológica	2
Total	15