

Síndrome de Stevens-Johnson por consumo de fármacos: reporte de caso

Stevens-Johnson syndrome due to drug use: case report

Orellana Cobos Danilo Fernando¹, Delgado Andrade Paola Gabriela², Orellana Cobos Ana Belén³, Quezada Urdiales Carlos Gabriel⁴, Quituisaca Vizhñay Byron Fernando⁴

VOLUMEN 40 | N° 3 | DICIEMBRE 2022

FECHA DE RECEPCIÓN: 07/05/2022

FECHA DE APROBACIÓN: 30/11/2022

FECHA PUBLICACIÓN: 09/12/2022

RESUMEN

Introducción: el síndrome Stevens-Johnson es una reacción de hipersensibilidad mucocutánea grave, poco frecuente, desencadenada generalmente por medicamentos; el diagnóstico primordialmente es clínico en base a los antecedentes del paciente.

Caso clínico: mujer de 59 años, luego de ingerir zopiclona, simvastatina y clopidogrel durante cinco días presenta lesiones maculo papulares eritemato violáceas en abdomen, tórax y extremidades. Al ingreso febril, con hipoxemia y falla renal aguda que empeoró con el uso de beta lactámicos, aumentando la extensión de las lesiones y evidenciándose flictena en abdomen. Los paraclínicos resultaron negativos para enfermedades autoinmunes; presentando mejoría progresiva luego de suspenderse los fármacos desencadenantes más el uso de corticoterapia y medidas de soporte; diagnóstico clínico y epidemiológico de síndrome de Stevens Johnson. Al séptimo día del alta, se logró resolución completa del cuadro, sin complicaciones.

Conclusiones: el diagnóstico clínico temprano del síndrome de Stevens Johnson, junto con el conocimiento de los efectos tóxicos poco frecuentes de los fármacos; permite la instauración de un tratamiento de soporte oportuno, disminuyendo el riesgo de morbi-mortalidad.

Palabras clave: clopidogrel, simvastatina, síndrome de Stevens-Johnson, toxicidad.

1. Médico. Especialista en Medicina Interna. Universidad de Cuenca, carrera de Medicina. Hospital Humanitario Fundación Pablo Jaramillo Crespo, Medicina Interna Cuenca - Ecuador
2. Médico. Hospital San Martín de Porres Cuenca - Ecuador
3. Bioquímica Farmacéutica. Universidad Católica de Cuenca, Departamento de Posgrados. Cuenca - Ecuador.
4. Estudiante de la carrera de Medicina, Universidad del Azuay. Cuenca - Ecuador.

Caso Clínico | Clinical Case

<https://doi.org/10.18537/RFCM.40.03.07>

Correspondencia:
dforellanac891@hotmail.com

Dirección:
Vargas Machuca 6-13

Código Postal:
010101

Celular:
0984276134

Cuenca - Ecuador

ABSTRACT

Introduction: Stevens-Johnson syndrome is a rare severe mucocutaneous hypersensitivity reaction, generally triggered by medications; the diagnosis is primarily clinical based on the patient's history.

Clinical case: This is a case of a 59-year-old female patient; who after ingesting zopiclone, simvastatin and clopidogrel for five days presented violaceous erythematous maculopapular lesions on the abdomen, chest and extremities. Febrile on admission, with hypoxemia and acute renal failure that worsen with the use of beta-lactam, increasing the extent of the lesions and showing a blister in the abdomen. The paraclinical tests were negative for autoimmune diseases; presenting progressive improvement after suspending the drugs that trigger the disease plus the use of corticosteroid therapy and support measures; clinically and epidemiologically diagnosed with Stevens Johnson syndrome. On the seventh day after discharge, complete resolution of the condition was achieved, without complications.

Conclusion: the early clinical diagnosis of Stevens Johnson syndrome, and the knowledge of the rare toxic effects of drugs; allows the establishment of a timely support treatment, reducing the risk of morbidity and mortality.

Key words: clopidogrel, simvastatin, Stevens-Johnson syndrome, toxicity.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Stevens-Johnson es una reacción mucocutánea caracterizada por la aparición de ampollas y lesiones pleomórficas en piel con compromiso de mucosas ocular, oral y genital; generalmente secundario al consumo de medicamentos¹.

El primer reporte de esta enfermedad fue publicado en 1922 por Albert Manson Stevens y Frank Chambliss Johnson en el American Journal of Diseases. Posteriormente, Alan Lyell describe el primer caso de necrólisis epidérmica tóxica bajo el nombre de síndrome de Lyell²⁻³.

A pesar de ser infrecuente, este síndrome es potencialmente mortal si no se maneja adecuadamente. Yang⁴ y colaboradores reportaron incidencias de 1 - 2 casos por millón y 10 a 19 casos por millón en grupos de 20 - 29 años y mayores de 70 años, respectivamente; existiendo un mayor predominio en mujeres a razón de 3:1. El porcentaje de superficie corporal afectada es determinante para diferenciarlo de la forma más grave, la necrólisis epidérmica tóxica⁴ (Tabla N°1).

Se trata de una reacción de hipersensibilidad tipo IV, donde los remanentes químicos de ciertos medicamentos en sangre forman un complejo inmune con las proteínas plasmáticas transportadoras y son identificados como antígenos por el sistema inmune; estos se presentan a los linfocitos T e inducen una mayor proliferación de linfocitos T CD8+ y natural killers que liberan granulinas e IL-15, promoviendo la necrólisis de queratinocitos. Adicionalmente, existe una expresión anómala de receptores Fas en la superficie de los queratinocitos que inducen la apoptosis de las mismas^{5,6}.

Tabla N°1

Diferencia entre síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, según porcentaje de piel afectada.

Denominación	Superficie corporal afectada
Síndrome de Stevens-Johnson	< 10%
Sobrelapamiento entre Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	10 - 30%
Necrólisis epidérmica tóxica	> 30%

Fuente: Hasegawa A, Abe R.²⁴

El consumo de medicamentos es la etiología más frecuente para su presentación; los fármacos con mayor riesgo son: alopurinol, sulfonamidas, antiepilépticos, ansiolíticos, antibióticos y AINES (antiinflamatorios no esteroideos). No obstante muchos otros medicamentos se han asociado con el desarrollo de este síndrome⁷⁻⁸.

Inicialmente las manifestaciones clínicas son inespecíficas; suele existir la presencia de fiebre días previos a la aparición de las lesiones cutáneas; presentado posteriormente máculas violetas o purpúricas que inician en tórax, abdomen y porciones proximales de extremidades, acompañadas de lesiones ampollosas con signo de Nikolsky positivo. A nivel de la mucosa oral es común la presencia de úlceras o erosiones hemorrágicas cubiertas de una membrana grisácea que impide la ingesta de líquidos y nutrientes por su característica dolorosa. Las mucosas oculares cumplen un papel diagnóstico y pronóstico de la enfermedad⁹⁻¹⁰. El SCORTEN es una herramienta pronóstica de la mortalidad y debe ser usado en todo paciente con síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.

Su diagnóstico principalmente es clínico, basado en las características de las lesiones dérmicas junto con el antecedente del consumo farmacológico. Los exámenes de laboratorio en ocasiones pueden reportar aumento de las enzimas hepáticas, de la velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva; microalbuminuria, aumento del BUN, desequilibrios hidroelectrolíticos y linfopenia¹¹.

El tratamiento inicial consiste en suspender el medicamento que desencadenó el cuadro, acompañado de medidas de soporte. La terapia con corticosteroides o antibióticos profilácticos no han sido concluyentes y no se recomiendan. La terapia con inmunoglobulina intravenosa tiene un ligero beneficio para los pacientes; la plasmaféresis ha demostrado ser más beneficiosa para ralentizar el progreso de la enfermedad¹².

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 59 años de edad, viuda, instrucción primaria completa; con antecedente de hipotiroidismo desde hace 3 años en tratamiento con levotiroxina 75 mcg, hipertensión arterial primaria desde hace 10 años tratada con losartán 100 mg; sin antecedentes familiares

de importancia. Refiere que 5 días previo a su ingreso, tras valoración médica rutinaria inició ingesta de clortalidona 25 mg como ajuste al esquema antihipertensivo, zopiclona 7.5 mg por insomnio de reciente inicio, simvastatina 40 mg cada día por dislipidemia evidenciada en paraclínicos y clopidogrel 75 mg, luego de tres días presenta lesiones maculo papulares en abdomen que aumentan progresivamente de tamaño, extendiéndose a tórax y extremidades, acompañadas de prurito y malestar general.

Al examen físico se encontraba febril (38.9°C), con hipoxemia (saturación periférica 82% al aire ambiente) y taquipnea (24 respiraciones por minuto). En piel se evidenciaba lesiones maculo papulares eritemato violáceas, pruriginosas, en tórax, abdomen, y extremidades; con úlceras en mucosa oral (Imagen N°1)



Imagen N°1

Lesiones maculopapulares eritemato violáceas localizadas en abdomen, tórax y extremidades. Úlceras orales en labio inferior.

Biometría dentro de los parámetros de normalidad, aumento de la creatinina en 1.90 mg/dL, hipokalemia leve (3.35 mmol/l) con PCR elevado (89.99 mg/l) y transaminasas incrementadas (TGO en 47.8 U/l y TGP en 50.9 U/l)

En el servicio de emergencia se administró hidrocortisona por una ocasión bajo el diagnóstico

presuntivo de urticaria, junto con amoxicilina más ácido clavulánico sospechando una probable infección respiratoria; sin embargo, luego de 6 horas la extensión y tonalidad de las lesiones aumentaron, evidenciándose flictena en abdomen (Imagen N°2), por lo que se decidió suspender el antibiótico.



Imagen N°2

Lesión maculopapular en abdomen que posteriormente evoluciona a flictena.

Se realizaron pruebas autoinmunes (ANA, p-ANCA, c-ANCA, Anti – DNA, Anti CCP, complemento C3 – C4, anti – Smith) con resultados negativos; considerándose un diagnóstico clínico de Síndrome de Stevens Johnson. Se mantuvo la hidratación intravenosa junto con corticoterapia (metilprednisolona 1 gramo cada día, por 3 días) y antihistamínico (loratadina 10 miligramos vía oral cada 12 horas), logrando una evolución favorable. Al cuarto día de hospitalización, se decide el alta médica con función renal normal y resto de paraclínicos dentro de parámetros.

Al séptimo día de seguimiento, se evidencia desaparición completa de las lesiones sin complicaciones (Imagen N°3)



Imagen N°3

Evolución favorable del cuadro, con desaparición de las lesiones dérmicas

DISCUSIÓN

El síndrome de Stevens Johnson es una enfermedad mucocutánea severa que forma parte de un amplio grupo de toxicodermias derivadas generalmente, del consumo de medicamentos¹³. La tasa de incidencia es aproximadamente de 1 a 6 casos por millón en la población europea y estadounidense; en Chile se estima 3.87 casos por millón de personas al año. Es más frecuente en la infancia (entre 1 a 10 años) y en adultos mayores (por encima de los 60 años); sin embargo, puede presentarse en cualquier grupo etario existiendo una mayor proporción de mujeres en relación con los hombres¹⁴⁻¹⁵; coincidiendo con las características de la paciente en estudio.

La gran mayoría de cuadros son causados por la ingesta de medicamentos; quedando en segundo plano distintos tipos de infecciones como VIH, hepatitis, herpes, tumores malignos, entre otros¹⁶. Los fármacos relacionados son anticonvulsivantes, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y antirretrovirales¹⁷⁻¹⁸. En el presente caso la ingesta reciente de simvastatina (estatina), clopidogrel (antiagregante plaquetario) y zopiclona (análogo de las benzodiazepinas), probablemente determinaron el desarrollo de la enfermedad pues fueron ingeridos dentro del periodo de tiempo promedio para la aparición de las lesiones (5 días previo al inicio de las manifestaciones clínicas). Respecto al clopidogrel, existe escasa evidencia que informe la aparición de la patología luego de su uso. En España, se reportó el caso de un paciente de sexo masculino de 76 años, quien tras ser sometido a revascularización percutánea inició tratamiento con clopidogrel y estatinas, presentando luego de cuatro días las manifestaciones clínicas del síndrome¹⁹.

En el estudio RACGRAD realizado en América Latina se reportó que el 11.1% de los pacientes que presentaron Stevens Johnson, consumieron medicamentos clasificados como "otros", dentro de los cuales se encontraban las estatinas y los derivados de las benzodiazepinas²⁰; en una investigación elaborada en Reino Unido por Rojas D. y colaboradores²¹, se mencionaba que la enfermedad es una consecuencia poco común del consumo de zopiclona. En el presente reporte de caso la introducción de los tres fármacos como parte de un esquema de tratamiento de reciente inicio fueron determinantes para el desarrollo de la enfermedad, sin poder especificar exactamente

cuál sustancia fue la principal responsable de su aparición; pues, como parte del tratamiento se suspendió todo fármaco con la posibilidad de desarrollar toxicodermia, lográndose una evolución favorable de la paciente.

La fase prodrómica de la enfermedad se caracteriza por fiebre mayor a 39 °C, seguida por la aparición de las lesiones cutáneas atípicas en diana, principalmente en tórax, abdomen y extremidades; afectando finalmente mucosas y respetando cuero cabelludo, palmas y plantas²². Las lesiones en la mucosa oral, ocular y genital afectan a un 90 % de los pacientes, siendo la conjuntivitis la manifestación más frecuente²³. El signo de Nikolsky, que consiste en la separación de la epidermis al presionar el borde lateral de una flictena, puede estar presente en algunos pacientes. En el presente caso, las lesiones siguieron el patrón típico de la enfermedad afectando levemente mucosas, tanto oral como ocular. La presencia de una flictena en el abdomen, orientó a la patología. El compromiso de la función respiratoria no fue debido a una causa infecciosa; sino secundario al proceso inflamatorio multisistémico propio de la enfermedad sumado a la deshidratación generada como consecuencia de las manifestaciones dermatológicas, propició una falla renal aguda que se resolvió posteriormente con hidratación.

Con respecto al tratamiento, el objetivo es evitar la progresión de las lesiones y tratar precozmente las complicaciones derivadas del proceso de hipersensibilidad característico de la enfermedad. La suspensión de los fármacos presumiblemente responsables de la patología, la terapia de soporte, manejo del dolor y tratamiento de las infecciones asociadas; son los pilares de la terapéutica²⁴. Para ello, la escala SCORTEN establece una guía para la toma de decisiones en base a la mortalidad estimada de la enfermedad al momento del ingreso hospitalario del paciente²⁵. En el presente caso, la mortalidad calculada al ingreso fue de 32.3%, por lo que se mantuvo estricta monitorización de las constantes vitales y se evaluó continuamente la función renal, hepática y respiratoria de la paciente. Se indicó hidratación ajustada según la superficie corporal afectada y las pérdidas insensibles calculadas.

Aunque no existe suficiente información en cuanto a las terapias coadyuvantes en el tratamiento de la enfermedad, algunas investigaciones sugieren

la administración de corticoide en la fase eritrodérmica inicial; teniendo precaución de las infecciones asociadas y la enfermedad ácido péptica^{26,27}. En la paciente, la terapia con metilprednisolona permitió disminuir el proceso inflamatorio multisistémico que provocó la enfermedad; lográndose una resolución completa de las lesiones al séptimo día del alta hospitalaria, a base de antialérgicos e hidratantes tópicos.

CONCLUSIONES

El síndrome de Steven Johnson es una enfermedad poco frecuente desencadenada por fármacos como la zopiclona, simvastatina y clopidogrel; que, en este caso provocaron una toxicodermia, cuyo diagnóstico clínico temprano y tratamiento oportuno a base de corticoide, medidas de soporte y suspensión del factor desencadenante, evitaron una mayor progresión del cuadro; lográndose la resolución completa posterior al alta.

ASPECTOS BIOÉTICOS

El presente trabajo se realizó bajo el consentimiento informado de la paciente, con total confidencialidad de datos personales.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

- Orellana Cobos Danilo Fernando. Médico. Especialista en Medicina Interna. Universidad de Cuenca, carrera de Medicina. Hospital Humanitario Fundación Pablo Jaramillo Crespo, Medicina Interna. Cuenca – Azuay – Ecuador.
e-mail: dforellanac891@hotmail.com.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6269-5512>.
- Delgado Andrade Paola Gabriela. Médico. Hospital San Martín de Porres. Cuenca – Azuay – Ecuador.
e-mail: paogabydel13@gmail.com.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1117-2054>.
- Orellana Cobos Ana Belén. Bioquímica Farmacéutica. Universidad Católica de Cuenca, Departamento de Posgrados. Cuenca – Azuay – Ecuador.
e-mail: aborellana94@hotmail.com.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8002-5181>.
- Quezada Urdiales Carlos Gabriel. Estudiante de la carrera de Medicina, Universidad del Azuay.

Cuenca – Azuay – Ecuador.

e-mail: cgabrielq@es.uazuay.edu.ec.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3683-5539>.

- Quituisaca Vizhñay Byron Fernando. Estudiante de la carrera de Medicina, Universidad del Azuay. Cuenca – Azuay – Ecuador.
e-mail: byron@es.azuay.edu.ec.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6119-8255>.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

DO, PD, AO, CQ, BQ: declaran haber contribuido en la concepción, diseño, análisis e interpretación de los datos, redacción del manuscrito y aprobación de la versión final, así como estar en capacidad de responder de todos los aspectos del mismo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no reportan conflictos de intereses.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen la colaboración de Rodas Cabrera Christian Paúl de la Universidad del Azuay.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Noe M, Micheletti R. Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Rev Clinics in Dermatology*. 2020;38(6):607–12. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.06.016.
2. Hernandez P, González M, Iragorri C. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en una lactante. *Rev Medisan*. 2018;22(6):446-50. Disponible en: <http://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/2173>
3. Paredes P, Robalino M, Acosta E, Bravo A, Naranjo G. Síndrome de Stevens-Johnson en edad pediátrica. *Revista científica INSPILIP*. 2018;2(1):43-48. doi:10.31790/inspilip.v2i1.87

4. Yang M, Lee J, Kim J, Kim G, Kim B, Kim J. et al. Incidence of stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A nationwide population-based study using national health insurance database in Korea. *Rev Plos One*. 2016;11(11):1-12. doi: 10.1371/journal.pone.0165933
5. Stern S, Divito S. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Associations, Outcomes, and Pathobiology—Thirty Years of Progress but Still Much to Be Done. *Rev J Invest Dermatol*. 2017;137(5):1004-1008. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.003
6. Frantz R, Huang S, Are A, Motaparthy K. Stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review of diagnosis and management. *Rev Medicina (Kaunas)*. 2021;57(9):895-99. doi: 10.3390/medicina57090895
7. Gronich N, Maman D, Stein N. Culprit Medications and Risk Factors Associated with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Population-Based Nested Case-Control Study. *Rev Am J Clin Dermatol*. 2022;3(1):257-66. doi: 10.1007/s40257-021-00661-0
8. Oakley A, Krishnamurthy K. Stevens Johnson Syndrome. Treasure Island-Florida: StatPearls Publishing. 2022. PMID: 29083827.
9. Thorel D, Ingen-Housz-Oro S, Royer G, et al. Management of ocular involvement in the acute phase of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: french national audit of practices, literature review, and consensus agreement. *Rev Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):259. doi: 10.1186/s13023-020-01538-x
10. Magone M, Maiberger M, Clayton J, Pasioka H. Vulvovaginal and ocular involvement and treatment in female patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review. 2021;7(5):520-28. doi: 10.1016/j.ijwd.2021.08.012
11. Malik N, Mujeeb A, Ahmad M, Riaz R, Sadiq T. Pancytopenia in a Patient with Stevens-Johnson Syndrome: A Case Report with Literature Review. *Rev Cureus*. 2019;11(5):e4702. doi: 10.7759/cureus.4702
12. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic review and meta-analysis. *Rev JAMA Dermatology*. 2017;153(6):514-22. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.5668
13. Frey N, Jossi J, Bodmer M, Bircher A, Jick SS, Meier C, et al. The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017;137(6):1240-7. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.031
14. Alajaji A, Chandra J, Aldhabbah M, Alhindi H, Almazyad N, Aljutayli Z, et al. Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)/Stevens-Johnson Syndrome (SJS) Epidemiology and Mortality Rate at King Fahad Specialist Hospital (KFSH) in Qassim Region of Saudi Arabia: A Retrospective Study. *Rev Dermatology Research and Practice*. 2020; 20(1):3-6. doi: 10.1155/2020/7524726.
15. Arellano J, Álvarez D, Salinas M, Molina I. Incidencia de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en Chile años 2001-2015 y su asociación con latitud. *Revista médica de Chile*. 2020;148(7):915-20. doi: 10.4067/S0034-98872020000700915
16. Fakoya J, Omenyi P, Anthony P, Anthony F, Etti P, Otohinoyi D, et al. Stevens - Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis; extensive review of reports of drug-induced etiologies, and possible therapeutic modalities. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2018;6(4):730-8. doi: 10.3889/oamjms.2018.148
17. Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Rev Allergol Select*. 2017;1(1):96-108. doi: 10.5414/ALX01508E
18. Yang L, Shou Y, Li F, Zhu X, Yang Y, Xu J. Retrospective study of 213 cases of Stevens-

- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis from China. *Burns*. 2020;46(4):959–69. doi: 10.1016/j.burns.2019.10.008
19. Báez N, Grande A, Domínguez A. Stevens-Johnson Syndrome and Treatment With Clopidogrel. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(8):674. doi: 10.1016/j.recesp.2018.06.00
20. Rojas D, Zwiener R, Cardona R, Ramírez L, Silvia D, Zancacchi V, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs in Latin America: The RACGRAD study. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2021;31(4):322–31. doi: 10.18176/jiacci.0497
21. Ancuceanu R, Dinu M, Furtunescu F, Boda D. An inventory of medicinal products causing skin rash: Clinical and regulatory lessons. *Rex Ex Ther Med* 2019;18(6):5061–71. doi: 10.3892/etm.2019.7837
22. Salazar J, Valverde A, Agüero A. Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica. *Rev. méd. sinerg*. 2020;5(1):e308. doi: 10.31434/rms.v5i1.308
23. Liotti L, Caimmi S, Bottau P, Bernardini R, Cardinale F, Saretta F, et al. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Acta Biomed*. 2019;90(3):52–60. doi: 10.23750/abm.v90i3-S.8165
24. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *RevF100Research*. 2020;9(1):612. doi: 10.12688/f1000research.24748.1
25. Zavala S, O'Mahony M, Joyce C, Baldea A. How Does SCORTEN Score?. *Rev J Burn Care Res*. 2018;39(4):555-61. doi: 10.1093/jbcr/irx016
26. Jacobsen A, Olabi B, Langley A, Beecker J, Mutter E, Shelley A, et al. Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022;3(3):CD013130. doi: 10.1002/14651858.CD013130.pub2
27. Dreyer S, Torres J, Stoddard M, Leavitt E, Sutton A, Aleshin M, et al. Efficacy of etanercept in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Rev Cutis*. 2021;107(6):E22–8. doi: 10.12788/cutis.0288