

Intravenous Immunoglobulin Use in Patients with Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome.

Review Article

American Journal of Clinical Dermatology. 7(6):359-368, 2006.

Mittmann, Nicole 1; Chan, Brian 1; Knowles, Sandra 2; Cosentino, Lidia 3; Shear, Neil 1 4

Abstract:

Intravenous immunoglobulin (IVIg) has been proposed as a treatment for toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson syndrome (SJS). A comprehensive search of the literature was conducted to examine the efficacy and safety of IVIg in TEN and SJS patients. Seventeen relevant articles (14 TEN, 3 SJS) were identified. Only three of the TEN studies and one of the SJS studies were prospective; retrospective studies were the most common study design published. Information regarding disease severity, IVIg use, response, and hospitalization were recorded and cumulated. Aggregate level statistics were calculated. The average IVIg doses used were 0.8 +/- 0.4 g/kg/day for a mean duration of 4.0 +/- 1.0 days in TEN patients and 0.8 +/- 0.2 g/kg/day for 3.4 +/- 1.0 days in SJS patients. The clinical experience of IVIg use in TEN and SJS patients was positive in most cases. However, more studies need to be conducted to confirm the benefit of IVIg use in patients with TEN or SJS.

Introducción. La necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) son distintos grados de una erupción mucocutánea grave asociada con fármacos. Clínicamente se caracterizan por un exantema macular con predominio en la cara, el cuello y el tronco. Las lesiones pueden tener aspecto en diana, suelen ser grandes y se acompañan del signo de Nikolsky (separación de la epidermis en respuesta a un estímulo de presión leve en la superficie de la piel). En la NET, las lesiones son confluentes y más diseminadas, mientras que en el SSJ se limitan a la cara, el cuello y la espalda. En pacientes con SSJ también se observa compromiso de las mucosas y ampollas en menos del 10% de la superficie corporal, mientras que en la NET, las lesiones comprometen un territorio más amplio. También puede detectarse compromiso difuso de los tractos gastrointestinal y respiratorio.

Se estima que entre 0.4 y 1.2 millones de personas por año presentan NET; la frecuencia del SSJ es mayor, de 1 a 6 casos por millón de pacientes por año. Por el momento no se dispone de tratamientos específicos para estas enfermedades; la terapia de sostén es esencial y, en ocasiones, se indica tratamiento inmunosupresor con inmunoglobulinas por vía intravenosa, ciclosporina o ciclofosfamida. La inmunoglobulina por vía intravenosa (IgIV) es un preparado biológico obtenido a partir del plasma de cientos de donadores normales. El producto final tiene esencialmente IgG (90-98%) y sólo trazas de IgA e IgM; también incluye moléculas de CD4, CD8, citoquinas y moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad. La distribución de los subtipos de IgG es semejante a la que se observa en el plasma normal; por lo tanto, hay gran variedad de anticuerpos contra antígenos extraños. En los últimos años aumentó el uso de la IgIV para el tratamiento de diversas patologías inmunológicas debido a sus propiedades inmunomoduladoras, por mecanismos que todavía no se comprenden por completo. Sin embargo, la IgIV bloquea el receptor de Fc, disminuye el daño mediado por el complemento, induce la producción de citoquinas antiinflamatorias, neutraliza toxinas microbianas y modula la función de los linfocitos B y T.

Se ha propuesto que el ligando del Fas en los queratinocitos cumple un papel esencial en la apoptosis de estas células, proceso que precede a la separación de la epidermis en pacientes con NET. Es posible que la IgIV interfiera con la muerte de los queratinocitos mediada por el Fas a través del aporte de anticuerpos que bloquean esta molécula. Algunos estudios mostraron que el suero y el líquido de las ampollas de los pacientes con NET tienen una concentración sustancialmente mayor de IgG después de la administración de IgIV; en cambio, los niveles de IgA y de IgM no se modifican. La IgG también aumenta en el interior de la epidermis en la piel afectada y en la piel sana de pacientes con NET, situación que podría asociarse con un efecto protector al inhibir la progresión de la destrucción de la epidermis.

En esta revisión, los autores analizaron los estudios que evaluaron la eficacia y la seguridad de la terapia con IgIV en pacientes con SSJ y con NET, a partir de una búsqueda de los artículos publicados en inglés en PubMed, MEDLINE, EMBASE y Healthstar desde 1995 hasta 2006 en pacientes que reunían los criterios de Bastuji-Garín y colaboradores. Catorce de los 73 trabajos

en pacientes con NET y 3 de los 37 identificados en sujetos con SSJ cumplieron los criterios de inclusión para esta revisión.

Resultados. El 29% de los trabajos en NET tuvo un diseño prospectivo, el 57% fue retrospectivo y el 14%, de casos y controles. Dos de los estudios evaluados en pacientes con SSJ fueron retrospectivos; el tercero tuvo un diseño prospectivo.

Dos de los 3 trabajos prospectivos avalaron el uso de IgIV en pacientes con NET, mientras que el tercero no detectó un descenso significativo en la mortalidad ni mejorías en la evolución de las lesiones cutáneas. Seis estudios retrospectivos encontraron una respuesta favorable; en cambio, 2 trabajos con diseño similar no refirieron mejoría en asociación con la administración de IgIV en pacientes con NET. No obstante, en 1 de ellos, las lesiones cutáneas tendieron a ser menos graves y la mortalidad propendió a ser más baja en los sujetos tratados. En cambio, otro trabajo no encontró diferencias significativas en la mortalidad; los autores del estudio concluyeron que la IgIV no debería utilizarse en pacientes con NET fuera del ámbito de estudios clínicos.

Dos de los 3 estudios que evaluaron el uso de la IgIV en sujetos con SSJ sugirieron la eficacia del tratamiento, mientras que los autores de la investigación restante no recomiendan su uso porque no encontraron mejoría en el índice de mortalidad ni en el tiempo de recuperación de la epidermis.

Los 25 pacientes con SSJ fueron de más edad que los 175 sujetos que presentaron NET (50.1 y 47.4 años, respectivamente). El porcentaje promedio de piel afectada, la duración del tratamiento con IgIV, la dosis total, el tiempo que transcurrió entre el diagnóstico de la enfermedad hasta el comienzo de la administración de la IgIV y el período entre el inicio del tratamiento y la cicatrización epitelial completa fueron mayores en sujetos con NET. En cambio, la dosis diaria promedio de IgIV y el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta que la progresión se detuvo fueron similares en individuos con NET y con SSJ. Se identificaron 42 drogas y medicinas tradicionales chinas como desencadenantes de estas complicaciones.

Discusión. En una revisión anterior, el índice total de mortalidad fue del 20.5% en la totalidad de los estudios y del 22.4% en los trabajos que sólo abarcaron pacientes con NET. En un subanálisis de trabajos controlados, el índice de mortalidad asociado con el tratamiento con IgIV fue del 27% en comparación con el 30% en el grupo control. Sin embargo, luego se comprobó que los resultados favorables se registraron en sujetos que recibieron dosis promedio más altas de IgIV. Los autores de la revisión concluyeron que la información disponible a la fecha no era suficientemente firme para indicar su uso de IgIV en pacientes con NET o SSJ.

En el presente trabajo se evaluaron más estudios en sujetos con NET que con SSJ. Asimismo, el número de trabajos prospectivos en pacientes con NET fue mayor. La dosis diaria promedio de 0.8 g/kg que se utilizó en los 2 grupos parece ser la óptima; la duración del tratamiento fue mayor en sujetos con NET, quizá porque las lesiones fueron más graves. Sin embargo, la eficacia de la IgIV parece semejante en ambos grupos.

Conclusiones. A pesar de que muchos centros incluyen rutinariamente el tratamiento con IgIV en pacientes con SSJ o NET, la información sobre su eficacia real todavía no es firme. Once de 14 trabajos en sujetos con NET encontraron resultados positivos, mientras que en los 3 restantes no se observó mejoría significativa. Dos de los 3 estudios evaluados en pacientes con SSJ mostraron resultados positivos, mientras que el tercero no encontró beneficio sustancial en términos de mortalidad, progresión de la separación epidérmica y velocidad de cicatrización. Aunque la IgIV podría ser de utilidad en algunos pacientes con NET o SSJ, los estudios realizados a la fecha no tienen diseño homogéneo, de manera tal que es difícil interpretar los resultados. Se requiere un análisis más amplio, a largo plazo y multicéntrico para establecer con certeza la utilidad de esta forma de terapia biológica, concluyen los expertos.

Nicole Mittmann; Brian Chan; Sandra Knowles; Lidia Cosentino; Neil Shear

Intravenous Immunoglobulin Use in Patients with Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome

[American Journal of Clinical Dermatology 7\(6\):359-368 2006](#)