

Nancy Pulido-Díaz,
Dulce M. Angulo-Álvarez,
Magdalena López-Ibarra

Servicio de Dermatología, Hospital de Especialidades,
Centro Médico Nacional La Raza,
Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Gammaglobulina humana en necrólisis epidérmica tóxica

Comunicación con: Nancy Pulido-Díaz
Tel: (55) 5724 5900, extensión 24085. Fax: (55) 5583 2783
Correo electrónico: dra.npd@hotmail.com;
dulcemariaa@hotmail.com

Resumen

La necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson son reacciones graves provocadas por medicamentos, que predominantemente afectan la piel y las membranas mucosas. Se describe la afección de 75 % de superficie corporal total en una mujer de 43 años de edad, a quien se le administró gammaglobulina intravenosa como tratamiento de elección, con resultados satisfactorios.

Palabras clave

necrólisis epidérmica tóxica
gammaglobulina
inmunoglobulinas intravenosas
efectos adversos

Summary

Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome are severe adverse cutaneous drug reactions that predominantly involve the skin and mucous membranes. We report a case of 43 year old female with 75 % body surface area affected, treated with intravenous immunoglobulin who presented favorable outcomes.

Key words

epidermal necrolysis, toxic
gamma-globulins
immunoglobulins, intravenous
adverse effects

Introducción

La necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson son graves reacciones medicamentosas adversas cutáneas que predominantemente afectan la piel y las membranas mucosas. Ambas son raras, anualmente afectan aproximadamente a 1 o 2 individuos por cada 1000 000 de habitantes, y se consideran potencialmente mortales. Se caracterizan por erosiones hemorrágicas, eritema y desprendimiento epidérmico más o menos grave, manifestando por ampollas y zonas de piel denudada. Dada la baja incidencia de este síndrome, los tratamientos sugeridos son controvertidos. La administración de gammaglobulina intravenosa no ha demostrado ningún beneficio en diversos estudios, sin embargo, existen pruebas clínicas y de laboratorio lo suficientemente convincentes para justificar su uso. En comparación con los tratamientos cuyo valor ha sido cuestionado como la prednisona y la ciclofosfamida, su toxicidad es mínima y considerando la gravedad de

la condición de la que se trate su relación riesgo-beneficio es bastante favorable.

Caso clínico

Mujer de 43 años de edad enviada al servicio de urgencias de nuestro hospital por dermatosis de dos días de evolución. Como antecedente de importancia refirió infección de vías urinarias de repetición, la última siete días antes del inicio de su dermatosis, tratada con ciprofloxacino, metamizol sódico y diclofenaco. Inició la dermatosis con cuadro caracterizado por hipertermia no cuantificada, hiporexia, ataque al estado general. A la exploración dermatológica se observó dermatosis generalizada: eritema, grandes áreas denudadas principalmente en tórax anterior, posterior y abdomen, ampollas flácidas en extremidades inferiores y boca, además de cos-tras meli-célicas en mucosa oral, hiperemia conjuntival y



Figura 1 | Eritema y grandes áreas denudadas

costras melicéricas, con afección de 75 % de la superficie corporal total (figura I). Con el cuadro mencionado se realizó el diagnóstico de necrólisis epidérmica tóxica y se decidió la hospitalización de la paciente. A su ingreso se iniciaron medidas generales y administración de antibiótico y esteroide sistémico, sin mejoría; se suspendió el esteroide y se decidió la administración de 400 mg/kg/día de gammaglobulina intravenosa al cuarto día del inicio del cuadro, durante siete días; se observó mejoría gradual de las lesiones, a partir del segundo de la aplicación. Actualmente la paciente solo presenta hiper e hipopigmentación residual (figura 2).

Discusión

La necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson son graves reacciones cutáneas provocadas por la intoxicación con medicamentos. La necrólisis epidérmica tóxica se ha asociado con más de 100 fármacos diferentes, por lo general sulfonamidas, analgésicos, anticonvulsivos, antibióticos y el allopurinol.^{1,2} Se estima que 80 % de los casos de necrólisis epidérmica tóxica es de etiología medicamentosa.³

Las reacciones inflamatorias agudas son ocasionadas por un mecanismo inmunológico. Las infecciones e interacciones medicamentosas actúan como cofactor o factores predisponentes o precipitantes y la carga genética es responsable del

metabolismo específico frente a los fármacos y también de la susceptibilidad a reacciones adversas.⁴ Describimos un caso clínico de necrólisis epidérmica tóxica en una mujer de 43 años de edad, con posibles factores etiológicos implicados, entre ellos el uso de ciprofloxacino, metamizol sódico y diclofenaco. Al parecer, el tratamiento con los fármacos descritos durante siete días fue un factor influyente y determinante en la aparición de la dermatosis. Los pacientes con necrólisis epidérmica tóxica sufren insuficiencia cutánea aguda que se asocia con alteraciones metabólicas, alto riesgo de embolismo pulmonar, sepsis, insuficiencia multiorgánica y hemorragia de tubo digestivo; la mortalidad es cercana a 30 %.⁵

Las controversias acerca del tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica surgen debido a la poca incidencia y prevalencia de este síndrome y, por tanto, a la falta de ensayos clínicos controlados, ciegos y con asignación al azar, para demostrar la eficacia de los diversos agentes terapéuticos administrados. En la paciente descrita se decidió la aplicación de gammaglobulina humana, en torno a cuya administración existe gran controversia desde el estudio de Viard, en 1998, en el que con una muestra de 10 pacientes demostró la posible inactivación del ligando de Fas,⁶ lo cual es importante si se tiene en cuenta que las concentraciones del ligando de Fas



Figura 2 | Maculas hiper e hipopigmentadas residuales

se encuentran elevadas antes del inicio de la enfermedad en 71.4 % de pacientes que padecen necrólisis epidérmica tóxica, mientras que en los sujetos sanos y con reacción ordinaria a los fármacos no se eleva este marcador.⁶

A la fecha numerosos reportes y 12 estudios clínicos no controlados con 10 o más pacientes han analizado el efecto terapéutico de la gammaglobulina humana en necrólisis epidérmica tóxica. Todos, excepto uno,⁷ confirman la excelente tolerabilidad y bajo potencial tóxico cuando se utiliza con la precaución apropiada en pacientes con factores de riesgo (insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, deficiencia de Ig A, riesgo tromboembólico).⁸ Entre los estudios más relevantes se encuentra el de Prins y colaboradores con 48 pacientes que recibieron inmunoglobulina humana, con una dosis promedio total de 2.7 g/kg durante un promedio de cuatro días (uno a cinco), que se asoció con un rápido cese del desprendimiento de las mucosas en 43 pacientes (90 %) y supervivencia de 88 % (42 pacientes). Los pacientes que respondieron al tratamiento recibieron inmunoglobulina de manera temprana en el curso de la enfermedad.⁹ En nuestra paciente, la administración de la gammaglobulina humana se llevó a cabo al cuarto día de iniciado el cuadro clínico, observándose buena respuesta a partir del segundo día de la administración, con una dosis promedio total de 2.8 g/kg.

Ánalisis de estudios publicados sugieren que las dosis totales de gammaglobulina humana ≥ 2 g/kg pueden ser de mayor beneficio que dosis totales menores de 2 g/kg. Trent y colaboradores analizaron la literatura publicada entre 1992 y 2006, seleccionando los estudios realizados en adultos en los cuales se reportaba la dosis de gammaglobulina humana administrada a cada paciente; demostraron que con el incremento de 1 g/kg en la dosis se aumentaba en forma estadísticamente significativa la supervivencia de los pacientes con

necrólisis epidérmica tóxica.¹⁰ En los datos existentes hasta la fecha se ha registrado el perfil favorable de la gammaglobulina humana.

Algunos autores señalan que la administración temprana de dosis altas de inmunoglobulina (3 g/kg total administrada por tres o cuatro días) debe ser considerada junto con las medidas generales de soporte para el tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica, dada la inexistencia de protocolos específicos validados. A pesar de estudios clínicos favorables, la administración de gammaglobulina humana continúa siendo controversial, sin embargo, la experiencia clínica debe ser la guía que apoye su utilización, por lo que recomendamos que se valoren los beneficios y riesgos en cada paciente, así como su administración a dosis de 400 mg/kg/día en los primeros 10 días del inicio de la dermatosis, durante cinco días, con base en que la mayor parte de los estudios publicados de 1998 a 2006 se trata de reportes aislados o series de casos pequeñas que establecen que esa dosis es útil y segura y el tiempo máximo para su uso es de 10 días desde el inicio de la dermatosis, tiempo en el cual produce mayor beneficio.¹¹

Conclusiones

No existe un tratamiento específico para el síndrome de necrólisis epidérmica tóxica que haya demostrado eficacia en ensayos clínicos controlados con un amplio número de pacientes, sin embargo, existe información suficiente de ensayos clínicos no controlados o comparados con estudios históricos y de reportes como el nuestro, en los que se propone el uso de la gammaglobulina como parte del tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica, por lo que debemos sugerir su administración, considerando en cada paciente el riesgo-beneficio.

Referencias

1. Wanat KA, Anadkat MJ, Klekotka PA. Seasonal variation of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(4):589-594.
2. Prins C, Kerdell FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003;139(1):26-32.
3. 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(1):92-96.
4. Ringheanu M. Toxic epidermal necrolysis in children. An update. *Clin Pediatr* 2000;39(12):687.
5. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(2):181-200.
6. Murata J, Abe R, Shimizu H. Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(5):992-1000.
7. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003;139(1):33-36. Disponible en <http://archderm.ama-assn.org/cgi/content/full/139/1/33>
8. Prins C, Gelfand EW, French LE. Intravenous immunoglobulin: properties, mode of action and practical use in dermatology. *Acta Derm Venereol* 2007;87(3):206-218. Disponible en <http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-0249>

9. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003;139(1):26-32.
10. Trent JT, Fangchao M, Kerdel F, Fie S, French LE, Romagnoli P, Kirsner RS. Dose of intravenous immunoglobulin and patient survival in SJS and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Dermatol* 2007;2(3):299-303.
11. Khalili B, Bahna SL. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97(3):272-280.