



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



FORO DE RESIDENTES

FR-Ciclosporina como tratamiento de primera línea en las necrólisis epidérmicas



FR-Ciclosporin as a First-Line Treatment in Epidermal Necrolysis

D. Morgado-Carrasco, X. Fustà-Novell y P. Iranzo*

Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Ciclosporina;
Necrólisis epidérmica tóxica;
Síndrome de Stevens-Johnson;
Necrólisis epidérmica

KEYWORDS

Cyclosporine;
Toxic epidermal necrolysis;
Stevens-Johnson syndrome;
Epidermal necrolysis

Las necrólisis epidérmicas (NE), son reacciones mucocutáneas poco frecuentes inducidas generalmente por fármacos. Si la afectación es < 10% de la superficie corporal se denomina síndrome de Stevens-Johnson, si es > 30%, necrólisis epidérmica tóxica. Tienen una elevada mortalidad, que puede predecirse con bastante exactitud mediante el *Score for Toxic Epidermal Necrolysis* (SCORTEN)¹. Actualmente existe consenso en la hospitalización del paciente y en su manejo en una unidad de soporte vital avanzado, lo cual aumenta la supervivencia¹. Se han utilizado corticoides,

inmunosupresores clásicos, anti-TNF alfa, inmunoglobulinas endovenosas (IGEV) y plasmaféresis sin clara evidencia de su efectividad^{1,2}.

González-Herrada et al.³ publicaron recientemente los resultados de un estudio realizado en 2 unidades de quemados de Madrid. En la primera, el Hospital Universitario de Getafe (HUG) se ha utilizado principalmente ciclosporina (3 mg/kg/d hasta la reepitelización [tabla 1]) para tratar las NE, y en la segunda, el Hospital Universitario La Paz (HULP), mayoritariamente terapias sin ciclosporina, basadas fundamentalmente en IGEV. Estas condiciones permitieron analizar un «ensayo clínico natural». Se incluyeron 71 pacientes mayores de 14 años con esta enfermedad. Se realizaron 3 tipos de análisis, primero seleccionaron a los 42 individuos que vivían en Madrid, 22 de 23 recibieron ciclosporina en el HUG y 4 de 19 en el HULP. Solo un paciente falleció en el HUG (1/23, 4,3%) y 6 en el HULP (6/19, 31,6%). Al analizar la asignación hospitalaria como variable instrumental, el riesgo de mortalidad (RM) fue significativamente menor con ciclosporina (0,09 [IC 95%: 0,00-0,49]). En segundo lugar se analizaron los 71 pacientes (de Madrid y otras regiones), 49 de los cuales recibieron ciclosporina. La mortalidad observada con este fármaco fue significativamente menor que la mortalidad esperada según el SCORTEN (RM 0,42 [IC 95%: 0,14-0,99]). En tercer lugar se realizó un metaanálisis, incluyendo 6 estudios con un total de 134 pacientes con NE tratados con ciclosporina (49 de la serie actual), describiéndose una significativa reducción del

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pIranzo@clinic.cat (P. Iranzo).

Tabla 1 Resumen de las publicaciones sobre el uso de ciclosporina en las necrólisis epidérmicas (síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica)

Autor y año	Tipo de estudio	Dosis de ciclosporina	Número de pacientes con ciclosporina	Muertes observadas	Muertes esperadas según SCORTEN
Valeyrie-Allanore et al. ⁴ , 2010	Ensayo clínico prospectivo abierto (2005-2010)	3 mg/kg/d por 10 días, seguido de 2 mg/kg/d por 10 días y luego 1 mg/kg/d por 10 días	29	0	2,75
Singh et al. ⁵ , 2013	Ensayo clínico prospectivo abierto (2011-2012)	3 mg/kg/d por 7 días y luego 2 mg/kg/d por 7 días	11	0	1,11
Kirchhof et al. ⁶ , 2014	Estudio retrospectivo (2001-2011)	3-5 mg/kg/d por 7 días	17	1	2,40
McKenzie et al. ⁷ , 2016	Estudio prospectivo	3-5 mg/kg/d por 4-5 días	4	0	1,54
Lee et al. ⁸ , 2017	Estudio retrospectivo (2011-2014)	3 mg/kg/d por 10 días, seguidos de 2 mg/kg/d por 10 días y luego 1 mg/kg/d por 10 días	24	3	7,2
Gonzalez-Herrada et al. ³ , 2017	Estudio retrospectivo (2001-2010) y prospectivo (2011-2015)	3 mg/kg/d hasta la reepitelización y luego disminución de 10 mg/día cada 48 h	49	5	11,8
Mohanty et al. ⁹ , 2017	Retrospectivo (2014-2015)	5 mg/kg/d por 10 días	19	1	3,11

SCORTEN: Score for Toxic Epidermal Necrolysis.

riesgo de mortalidad observada versus la mortalidad esperada por SCORTEN (RM 0,41 [IC 95%: 0,21-0,80]). Se estimó que sería necesario tratar con ciclosporina a solo 5,6 pacientes con NE para salvar una vida. En cuanto a los efectos adversos asociados al tratamiento, esto no se especifica en el artículo, pero ningún paciente debió suspender la terapia con ciclosporina.

En un metaanálisis sobre la eficacia de los diversos inmunomoduladores en las NE, Zimmermann et al.² describieron la eficacia de ciclosporina (OR: 0,1; IC 95%: 0,0-0,4) y un discreto beneficio al utilizar corticoides (OR: 0,7; IC 95%: 0,5-0,97). Por último, Mohanty et al.⁹ publicaron recientemente los resultados de un estudio retrospectivo (no incluido en el metaanálisis anterior) de 28 individuos con NE, 19 tratados con ciclosporina y 9 solo con medidas de soporte (SMS). Se registró una muerte en el grupo con ciclosporina y 5 en el grupo con SMS (previsible por SCORTEN: 3,11 y 4,73, respectivamente). El RM significativamente mayor con SMS (2,13 [IC 95%: 1,02-4,46]).

Es primordial la retirada precoz del fármaco y la administración de medidas de soporte avanzadas en el tratamiento

de las NE. Basándonos en la evidencia disponible (tabla 1), creemos justificado indicar precozmente ciclosporina. Es imperativo que estas intervenciones sean realizadas rápidamente, ya que debido a la evolución de las NE, las medidas adoptadas después de los primeros 7 días no serían efectivas¹.

Bibliografía

1. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JKG, et al. U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol.* 2016;174:1194-227.
2. 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. *JAMA Dermatol.* 2017;153:514-22.
3. González-Herrada C, Rodríguez-Martin S, Cachafeiro L, Lerma V, González O, Lorente JA, et al. Cyclosporine use in epidermal necrolysis is associated with an important mortality reduction:

- Evidence from three different approaches. *J Invest Dermatol.* 2017;137:2092–100.
4. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maître B, Revuz J, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 2010;163:847–53.
 5. Singh GK, Chatterjee M, Verma R. Cyclosporine in Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and retrospective comparison with systemic corticosteroid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013;79:686–92.
 6. Kirchof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:941–7.
 7. Mckenzie E, Owen C, Callen J. The use of cyclosporine for Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: The University of Louisville experience. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:AB175.
 8. Lee HY, Fook-Chong S, Koh HY, Thirumoorthy T, Pang SM. Cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Retrospective analysis of a cohort treated in a specialized referral center. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:106–13.
 9. Mohanty S, Das A, Ghosh A, Sil A, Gharami RC, Bandyopadhyay D, et al. Effectiveness, safety and tolerability of cyclosporine versus supportive treatment in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A record-based study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83:312–6.