

## Terapia con Inmunoglobulinas en la NET: Sin datos concluyentes de eficacia

José María Gutierrez Urbón<sup>1</sup>, Ana María Montero Hernández<sup>2</sup>

<sup>1</sup> <sup>2</sup>Farmacéutico/a de Hospital

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia Xerencia Xestión Integrada de A Coruña. España

<sup>2</sup>Servicio de Farmacia Xerencia Xestión Integrada de Ferrol. A Coruña. España

e-mail: [Jose.Gutierrez.Urbon@sergas.es](mailto:Jose.Gutierrez.Urbon@sergas.es)

La necrólisis epidérmica tóxica (NET), también conocida como síndrome de Lyell, es una enfermedad dermatológica rara (incidencia de 0,5 a 2 casos por millón de habitantes al año) y potencialmente mortal (tasa de mortalidad media del 30%), que suele ser producida por una reacción de hipersensibilidad a medicamentos, siendo los más frecuentes sulfamidas, anticomiciales, AINEs y alopurinol. Se caracteriza por la necrosis y desprendimiento extenso de la epidermis en todo el cuerpo.

Es un tema de discusión si la NET y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) forman parte de una misma entidad que se distinguirían por la severidad de su manifestación, calificándose de NET cuando la afectación de la superficie

corporal supera el 30% de la total.

El manejo del paciente con NET se basa en dos pilares: la retirada precoz del agente sospechoso causal y el ingreso en una unidad de quemados donde además de los cuidados específicos de la piel y mucosas se apliquen medidas de soporte vital, mantenimiento del balance hidroelectrolítico, aporte nutricional, tratamiento del dolor y prevención, diagnóstico y tratamiento de las complicaciones, en especial las infecciosas. Aparte de las medidas de soporte no existe una terapia específica de eficacia demostrada que mejore el curso de la NET. Se han probado distintos agentes inmunosupresores o antiinflamatorios para detener la progresión de la enfermedad pero

la baja prevalencia de la enfermedad dificulta la realización de estudios clínicos aleatorizados. Existe experiencia limitada con ciclosporina, ciclofosfamida y agentes antiTNF- $\alpha$ , pero la utilización de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) es la que más interés ha suscitado.

La IgIV es un preparado biológico obtenido de un pool de plasma de al menos 1000 donantes, que contiene mayoritariamente inmunoglobulina G con el espectro de anticuerpos presentes en la población normal. Aunque la patogénesis de la NET no se conoce plenamente, como resultado final se produce una apoptosis de los queratinocitos. Se ha propuesto que la IgIV previene la apoptosis de los queratinocitos al impedir la interacción del ligando Fas a su receptor a través del aporte de anticuerpos que bloquean el ligando Fas (FasL).

Los estudios que describen la utilización de IGIV en NET tienen un bajo nivel de evidencia, pues se tratan de series de casos, estudios no controlados y estudios observacionales que reclutan un número reducido de pacientes. Además existen importantes diferencias entre ellos en cuestiones críticas como la gravedad de la enfermedad, comorbilidad del paciente, medidas de soporte aplicadas y dosis de IgIV y

tiempo de administración de la IgIV en relación al comienzo de los síntomas, que dificultan la extrapolación de resultados. Asimismo alguno de los estudios comparativos utiliza controles históricos en los que el resultado de las medidas de soporte pudiera ser menos eficaz. Otro factor de confusión es que no se conoce la titulación anti-FasL de los preparados de IgIV utilizados, pudiendo existir una gran variabilidad entre distintos lotes.

Los datos de eficacia no son concluyentes y aunque los resultados son dispares un meta-análisis mostraba una reducción significativa de la mortalidad respecto a una escala predictiva de mortalidad (SCORTEN) cuando se empleaban dosis superiores a 2 g/kg de peso (Trent et al, 2007). Esto, unido al desfavorable pronóstico de la enfermedad, la carencia de otros tratamientos específicos, y el perfil de seguridad benévolo del medicamento han propiciado su utilización a pesar del elevado coste farmacéutico (el coste del tratamiento asumiendo una dosis de 3g/Kg para un paciente de 70 Kg suponen 7000 €).

Estudios más recientes han reducido el optimismo de la eficacia de la IgIV en NET.

En 2008 se publicó el estudio que incluía la

mayor cohorte de pacientes con SJS o NET (Schneck et al, 2008). Se trata de un estudio observacional retrospectivo europeo que evaluaba la eficacia del tratamiento en 281 pacientes y que mostraba que la administración de IgIV no reducía la mortalidad comparado con el tratamiento de soporte. Un meta-análisis del año 2012 proporciona la información de mayor calidad disponible basada en la evidencia para el análisis de la eficacia de la terapia con IGIV en la NET (Huang YC et al, 2012). Esta revisión no encuentra diferencias en mortalidad entre la administración de IgIV y la terapia de soporte en los 6 estudios controlados que se han llevado a cabo (OR 1.00; 95% IC 0.58-1.75;  $p=0.99$ ).

En el análisis univariante los adultos tratados con dosis de IgIV superiores a 2 g/Kg de peso obtuvieron una mortalidad significativamente menor que los que recibieron dosis menores de IgG (18.9% vs 50%;  $p=0.022$ ) sin embargo al ajustar al modelo de regresión logística multivariante la diferencia dejó de ser significativa (OR 0.494; 95% IC 0.106-2.300;  $p=0.369$ ). Los niños tratados con IGIV sobrevivieron de forma significativamente mayor que los adultos (0% vs 21,6%;  $p=0.001$ ). Por último un cen-

tro de Texas (EEUU) relata en un artículo muy reciente la experiencia en los últimos 5 años con 82 pacientes con NET y no encuentra diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de pacientes en los que se utilizó tratamiento de soporte frente a terapia con IgIV ( $p=0.9$ , log-rank test) a pesar de que los 23 pacientes que recibieron IgIV lo hicieron prematuramente (en las 72 h del ingreso en la unidad) y a dosis de 4 g/Kg (Firoz BF et al, 2012).

En resumen con los datos disponibles no se aporta suficiente evidencia para concluir que la IgIV produzca un beneficio clínico en pacientes adultos con NET, aunque la utilización de dosis altas muestra tendencia a reducir la mortalidad. En los niños el curso de la enfermedad es más benévolo que en adultos y los niños tratados con IgIV tienen un buen pronóstico.

#### **Más información en:**

Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Stevens Jonhson: Necrólisis Epidérmica Tóxica. México; Secretaría de Salud, 2009.

Uptodate [Internet]. Waltham: Wolters Kluwer Health; Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Management, prognosis, and long-term sequelae; Sep 2012; [cited 2012 Sep 20].

Huang Y C, Li Y C, Chen Y C. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. BJD. 2012; 167: 424-32.