

Utilidad de la ciclosporina en necrólisis epidérmica tóxica: a propósito de un caso

Arciniegas-Grisales V¹, Zuluaga-Ramirez C², Berrouet-Mejía MC³

¹Médico especialista en epidemiología, Universidad CES, Medellín, Colombia

²Médico especialista en medicina de urgencias, Universidad CES, Hospital Manuel Uribe Ángel; Grupo de investigación en especialidades médico-quirúrgicas.

³Toxicóloga clínica, Hospital General de Medellín. Docente Universidad CES. Medellín, Colombia; Grupo de investigación HGM-CES

Resumen: La necrólisis epidérmica tóxica (NET) es una enfermedad mucocutánea, cuya principal etiología son el uso de medicamentos. Tiene manifestaciones multisistémicas graves, con mortalidad entre el 25-30%, su identificación y manejo temprano tienen impacto sobre su pronóstico. Dentro de las alternativas para su manejo, está la ciclosporina, un inmunomodulador que demostró una reducción significativa en el riesgo de mortalidad, comparado con el uso de otros inmunomoduladores. Se presenta el caso de una paciente con NET que recibió manejo con ciclosporina, presentando una adecuada evolución clínica.

Palabras clave: Necrólisis epidérmica tóxica; síndrome de Steven-Johnson; ciclosporina; toxicodermia.

Abstract: *Cyclosporine-A use in toxic epidermal necrolysis: a case report*

Toxic epidermal necrolysis (TEN) is a mucocutaneous disease, which main etiology is the use of medication. Due to the severe multisystemic manifestations it has a mortality between 25-30%, reason why early diagnosis and treatment have an impact over its prognosis. As a management option we have cyclosporine, an immunomodulator that has shown a significant mortality reduction compared to the use of other Immunomodulators. Next, we will present the case of a patient with a TEN diagnosis that received cyclosporine and presented significant clinical improvement.

Keywords: Toxic epidermal necrolysis; Stevens-Johnson Syndrome; cyclosporine; toxicoderma.

Introducción

Las reacciones adversas a medicamentos pueden comprometer cualquier órgano, hasta un 30% de ellas comprometen la piel, denominándose toxicodermias. Se ubican entre la cuarta y sexta causa de muerte intrahospitalaria, después de la enfermedad coronaria, el cáncer y la enfermedad cerebrovascular, con una prevalencia tan importante como la de la diabetes mellitus y la neumonía (Trujillo y Vásquez, 2012) (Shear et al., 2012).

Dentro de las toxicodermias más frecuentes están el exantema morbiliforme y la urticaria. En el 2012, Trujillo y Vásquez, describieron las toxicodermias más comunes en pacientes hospitalizados, donde el exantema morbiliforme y la urticaria se presentaron en el 76.3% y 13.6% de los casos respectivamente, mientras que reacciones como el Síndrome de Steven Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) fueron menos frecuentes, sin embargo, son consideradas dentro de las más graves. El SSJ/NET son reacciones inmunológicas de tipo hipersensibilidad tardía (tipo IVc), es decir mediadas por células T (CD4 y CD8). La diferenciación de ambos patrones depende de la naturaleza de las lesiones y la superficie corporal involucrada, siendo menor del 10% en el SSJ y mayor al 30% en la NET (Maniu et al., 2013) (Pichler, 2002). La incidencia varía de 1-2/1000000 exposiciones y la mortalidad oscila entre un 25-35% para el NET (Harr y French, 2010) (Trujillo y Vásquez, 2012).

En Colombia, los medicamentos más comúnmente implicados con la aparición del NET y el SSJ, son antibióticos (54.4%), analgésicos (22.5%) y anticonvulsivantes (8.9%), lo cual está en relación con otras bases de datos como la base de datos Canadiense, donde entre enero de 1965 y septiembre de 2019, se reportan 47663 casos de reacciones adversas a medicamentos (Trujillo y Vásquez, 2012).

*e-mail: valeria.arciniegas5@gmail.com

Con respecto a las manifestaciones clínicas, tanto el SSJ como el NET, se caracterizan por la presencia de síntomas prodrómicos como fiebre que precede la aparición de maculas eritematosas-violáceas, las cuales se ampolan con posterior desprendimiento, conocido como signo de Nikolsky junto con la instauración del compromiso de mucosas (Dodiuk et al., 2015) (Bologna y Jorizzo, 2016). Para el caso de la NET, existe un puntaje validado conocido como el SCORTEN que permite determinar la gravedad del paciente y anticiparse a la necesidad de unidades de alta dependencia, utilizando variables clínicas y de laboratorio (edad, superficie corporal comprometida, frecuencia cardíaca, nitrógeno ureico, glucosa y bicarbonato) (Cartotto et al., 2008).

En el tratamiento es fundamental la identificación y suspensión del medicamento causante, los pacientes con un SCORTEN >2 puntos deben ingresar a unidad de quemados o cuidados intensivos para brindarles un adecuado soporte, control de temperatura y alteraciones hidroelectrolíticas, no hay evidencia para el uso de antibióticos profilácticos y se busca un tratamiento evitando fuerzas de fricción en piel. Dentro de los tratamientos se han descrito esteroides, inmunoglobulina, n-acetilcisteína, plasmáferesis, Infiximab y ciclofosfamida, con una baja calidad de evidencia. La ciclosporina, un inhibidor de la calcineurina a dosis de 3-5 mg/kg ha mostrado en algunos reportes buenos resultados, sin embargo, falta evidencia que lo respalde. El objetivo de este caso es reportar la utilidad de ciclosporina en un paciente con NET (Dorafshar et al., 2008) (Ng et al., 2018). Hasta la fecha de estos reportes en Colombia, no se encontraron reportes de caso sobre el uso de ciclosporina en bases de datos como Pubmed, Scielo y Google Scholar.

Caso clínico

Paciente femenina de 27 años, quien consulta inicialmente a un hospital de baja complejidad por un cuadro de gingivostomatitis, para lo cual recibe una dosis única de diclofenaco 75 mg intramuscular y es dada de alta con ibuprofeno oral. Dos días después consulta nuevamente por un brote maculopapular en tórax, cara y cuello, y vesículas a nivel perioral. Por la progresión de estas lesiones y la aparición de fiebre y taquicardia, se regula a una alta complejidad ingresando estable hemodinámicamente con frecuencia cardíaca 120 latidos/minuto, frecuencia respiratoria 20 respiraciones/minuto, presión arterial 100/60 mmHg, saturación arterial de oxígeno 92%. En el examen físico, se encontró edema palpebral bilateral, inyección conjuntival, ulceración en corneas, edema en cara y un rash maculopapular que comprometía cara, tórax, abdomen, espalda y extremidades superiores, asociado a la presencia de ampollas de contenido claro en cara y tórax y compromiso de mucosa oral y vaginal. Considerando la etiología de AINES y la clínica se realiza un diagnóstico de NET y se le realiza un puntaje SSCORTEN que al ser de 3 puntos obliga al ingreso de la paciente a cuidados intensivos, iniciando manejo tópico con emolientes y esteroides (Betametasona 0.05% tópicos cada 24 horas). A las 48 horas, por la presencia de picos febriles se toman cultivos y se inician antibióticos de amplio espectro. Dos días después del inicio de antibióticos de amplio espectro, presenta empeoramiento de las lesiones. Al tercer día tras el inicio de la terapia antibiótica, se decide iniciar ciclosporina a dosis de 50 miligramos cada 12 horas con mejoría de las lesiones, posteriormente es dada de alta luego de la resolución de las lesiones.

Discusión

El abordaje de las patologías dermatológicas constituye un reto clínico, siempre se le debe de aplicar un sistema de clasificación de triage para

definir el riesgo que presenta el paciente. Las manifestaciones o síndromes dermatológicos que deben ser identificados rápidamente en un servicio de urgencias son el Síndrome de Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), el SSJ y la NET debido a la mortalidad que confiere el subdiagnóstico y el retraso en el manejo oportuno (Kumar y Kanti Das, 2016)

El SSJ fue descrito por primera vez en 1922, la NET en 1956 y el DRESS en 1996. Actualmente se acepta que el SSJ y la NET forman parte de un espectro de reacciones adversas a medicamentos y se diferencian por la extensión de piel afectada (Trujillo y Vásquez, 2012). En 1956, PubMed registra la primera publicación sobre SSJ/NET, en el 2010 se presenta un pico en producción literaria reportando 145 artículos, para el 2019 se cuenta con un total de 246 publicaciones, como se evidencia en la **gráfica 1**.



Gráfica 1. Reporte de producción literaria sobre SSJ/NET de 1956 a 2019. Fuente: PubMed. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

El 90% de los casos, van a tener compromiso de al menos dos sitios de membranas mucosas, principalmente conjuntivitis purulenta, mucositis en boca y lesiones en el área genital, lo cual puede orientar el diagnóstico (Dodiuk et al., 2015) (Lerch et al., 2018). En los casos que no esté presente el desprendimiento epidérmico espontáneo, debería buscarse el signo de Nikolsky (Bologna y Jorizzo, 2016) (Pereira et al., 2007). En la **tabla 1** se describen las características clínicas que diferencian el síndrome de SSJ/NET y su sobreposición.

Se propone una puntuación de gravedad de la enfermedad específica de SSJ/TEN (SCORTEN), consiste en siete variables, como factores de pronósticos independientes de muerte: edad >40 años, frecuencia cardíaca >120 latidos/minuto, cáncer o hemopatía, compromiso de superficie corporal total >10%, nivel de urea en suero >10 milimoles/litro, nivel de bicarbonato en suero >20 milimoles/litro, y nivel de glucosa en suero >14 milimoles/litro. Se ha descrito una buena relación del SCORTEN como predictor de la mortalidad, sin embargo, cuando se presentan puntaje inferior a 3 puntos, se ha encontrado que

la mortalidad se subestima por lo que para aumentar la precisión del SCORTEN, se deben considerar las comorbilidades individuales (Cartotto et al., 2008).

Hasta la fecha, no hay tratamientos específicos para el SSJ ni para la NET. Se ha propuesto el uso de la ciclosporina, la ciclofosfamida, la plasmaféresis, la N-acetilcisteína y los antagonistas del TNF- α como posibles opciones terapéuticas (Bologna y Jorizzo, 2016) (González-Herrada et al., 2017). Después del estudio realizado por Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas (EuroSCAR), se demostró que no hubo un beneficio significativo del uso de corticosteroides e inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en comparación con el tratamiento de soporte (Mohanty et al., 2017), mientras que en la mayoría de estos estudios se resaltan los beneficios en cuanto a mortalidad de la terapia con ciclosporina en pacientes con SSJ/NET (Ng et al., 2018).

La ciclosporina, un inhibidor de la calcineurina, el cual reduce la citotoxicidad, previene la apoptosis e inhibe los efectos continuos que impulsan la patogénesis de SSJ/NET, logrando así un efecto de mejora al oponerse a la vía apoptótica en la piel no lesional (Lee et al., 2017) (Gilbert y Scherrer, 2019). La ciclosporina, a dosis de 3-5 miligramos/kilogramo/día durante 10 días ha demostrado disminución en el riesgo de muerte al compararse con la inmunoglobulina Intravenosa, donde ésta tiene una tasa de mortalidad estandarizada de 1.43, mientras que para los tratados con ciclosporina es de 0.42. Adicionalmente, proporciona una curación más rápida de las lesiones, en un estudio realizado por Mohanty et al., se evidencia que el grupo que recibió ciclosporina presentó un tiempo de reepitelización de las lesiones menor con una mediana de 14,5 días (11-17) comparado con quienes recibieron únicamente tratamiento de soporte con una mediana de 24 días (17,5-25,5), lo que en conclusión, puede favorecer un alta temprana (Kumar y Kanti Das, 2016) (Mohanty et al., 2017) (Ng et al., 2018).

Para el 2018, se habían reportado 12 estudios, sin encontrar ensayos aleatorizados doble ciego, en su mayoría son series de casos y estudios de cohortes, que incluyen 358 pacientes con SSJ/NET que fueron tratados con ciclosporina. Dichos reportes concluyen que la ciclosporina es bien tolerada, generalmente no se presentan efectos adversos graves en la terapia a corto plazo, la reepitelización es más rápida y la tasa de mortalidad es inferior a la esperada. Además, ni el compromiso en la función renal ni el VIH/SIDA son contraindicaciones para su uso (Ng et al., 2018).

Si bien, lo anterior no constituye evidencia suficiente para elegir un tratamiento sobre otro, sienta bases para dar continuidad a la investigación en esta área, permitiendo ofrecer la mejor estrategia posible para los pacientes con la mejor evidencia disponible (Kumar y Kanti Das, 2016). Adicionalmente, le permite al clínico conocer el primer caso en Colombia de una paciente con NET tratada exitosamente con ciclosporina, lo cual constituye evidencia a nivel nacional e incluso en Latinoamérica para la escogencia del tratamiento.

Tabla 1. Características clínicas del síndrome de SJS/NET y su sobreposición. Modificado de Stevens - Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis; Extensive Review of Reports of Drug-Induced Etiologies, and Possible Therapeutic Modalities (Fayoka et al., 2018).

Entidad Clínica	SJS	SJS-NET superpuesto	NET
Lesiones primarias	Lesiones oscuras y/o de color rojo oscuro Dianas lisas características	Lesiones oscuras y/o de color rojo oscuro Dianas lisas características	Placas eritematosas mal delineadas Desprendimiento epidérmico: espontáneo o por fricción Lesiones de color rojo oscuro Dianas lisas atípicas
Distribución	Lesiones aisladas Confluentes (+) en cara y tronco	Lesiones aisladas Confluentes (++) cara y tronco	Lesiones aisladas (raro) Confluentes (+++) en cara y tronco
Compromiso de mucosas	Sí	Sí	Sí
Compromiso sistémico	Usualmente	Siempre	
Porcentaje de área corporal comprometida	<10%	10-30%	>30%

Conclusiones

La ciclosporina es una estrategia en el manejo de NET al compararse con otras opciones terapéuticas, debido a que éste ha demostrado disminuir las tasas de mortalidad y las complicaciones asociadas al SSJ/NET. Al ser administrado en esta paciente, presenta resultados acordes con lo reportado en la literatura. Sin embargo, sería necesario realizar ensayos aleatorios doble ciego para confirmar su eficacia.

Conflicto de intereses

Los autores del artículo declaran que no tienen conflictos de interés. La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores están de acuerdo con la licencia de uso utilizada por la revista, con las condiciones de auto-archivo y con la política de acceso abierto.

Bibliografía

- Trujillo MC, Vásquez LA. Características clínicas y epidemiológicas de las toxicodermias en pacientes hospitalizados del Hospital [Internet]. *Revistasocolderma.org*. [cited 2021 Aug 22]. Available from: https://revistasocolderma.org/sites/default/files/caracteristicas_clinicas_y_epidemiologicas_de_las_toxicodermias.pdf
- Neil H. Shear; Sandra R. Knowles. *Cutaneous Reactions to Drugs*. In: Lowell A. Goldsmith, Katz, Stephen I., Gilchrest BA, Paller, Amy S., Leffell, David J., Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8e. Mc Graw Hi. Printed in the United States of America.; 2012.
- Maniu C-M, Buss G, Feldmeyer L, Spertini F, Ribí C. Severe delayed drug hypersensitivity reactions. *Rev Med Suisse*. 2013;9(382):803-4, 806-11.
- Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2(4):301-5. doi:10.1097/00130832-200208000-00003
- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:39. doi:10.1186/1750-1172-5-39
- Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16(6):475-493. doi:10.1007/s40257-015-0158-0
- Jean L. Bolognia, Joseph L. Jorizzo JVS. *Bolognia. Dermatología: Principales Diagnósticos y Tratamientos*. 1st ed. ESPAÑA: Elsevier; 2016.
- Cartotto R, Mayich M, Nickerson D, Gomez M. SCORTEN accurately predicts mortality among toxic epidermal necrolysis patients treated in a burn center. *J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc*. 2008;29(1):141-146. doi:10.1097/BCR.0b013e31815f3865
- orafshar AH, Dickie SR, Cohn AB, Aycock JK, O'Connor A, Tung A, et al. Antishear therapy for toxic epidermal necrolysis: an alternative treatment approach. *Plast Reconstr Surg*. 2008 Jul;122(1):154-60.
- Ng QX, De Deyn MLZQ, Venkatanarayanan N, Ho CYX, Yeo W-S. A meta-analysis of cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Inflamm Res*. 2018;11:135-42.
- Kumar P, Kanti Das N. Cyclosporine in toxic epidermal necrolysis: a brief review of the emerging therapeutic modality. *Dermatol Online J*. 2016;22(10).
- Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):147-176. doi:10.1007/s12016-017-8654-z
- Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(2):181-200. doi:10.1016/j.jaad.2006.04.048
- González-Herrada C, Rodríguez-Martín S, Cachafeiro L, et al. Cyclosporine Use in Epidermal Necrolysis Is Associated with an Important Mortality Reduction: Evidence from Three Different Approaches. *J Invest Dermatol*. 2017;137(10):2092-2100. doi:10.1016/j.jid.2017.05.022
- Mohanty S, Das A, Ghosh A, 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(3):312-316. doi:10.4103/ijdv.IJDVL_201_16
- 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(1):106-113. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.048
- Gilbert M, Scherrer LA. Efficacy and safety of cyclosporine in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Dermatol Ther*. 2019;32(1). doi:10.1111/dth.12758
- Fakoya AOJ, Omenyi P, Anthony P, et al. Stevens - Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis; Extensive Review of Reports of Drug-Induced Etiologies, and Possible Therapeutic Modalities. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6(4):730-738. doi:10.3889/oamjms.2018.148