

Resúmenes Epistemonikos de la evidencia

Medwave 2014 Oct;14(9):e6024 doi: 10.5867/medwave.2014.09.6024

¿Es efectivo el uso de inmunoglobulina intravenosa en el manejo de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson?

Is intravenous immunoglobulin effective in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome?

Autores: Lucas Navajas^(1,2), Gabriel Rada^(1,2,3,4,5,6)

Filiación:

⁽¹⁾Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

⁽²⁾Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

⁽³⁾Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

⁽⁴⁾GRADE Working Group

⁽⁵⁾The Cochrane Collaboration

⁽⁶⁾Fundación Epistemonikos

E-mail: radagabriel@epistemonikos.org

Citación: Navajas L, Rada G. Is intravenous immunoglobulin effective in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome?. *Medwave* 2014 Oct;14(9):e6024 doi: 10.5867/medwave.2014.09.6024

Fecha de publicación: 17/10/2014

Resumen

La necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson son reacciones cutáneas adversas severas a medicamentos. La inmunoglobulina intravenosa se describe como una alternativa terapéutica, sin embargo, su uso es aún controversial. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en más de 20 bases de datos, identificamos seis revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen 39 estudios primarios. Realizamos una síntesis mediante tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE y concluimos que existe incertidumbre sobre la eficacia de la inmunoglobulina intravenosa porque la certeza de la evidencia es muy baja, probablemente se asocia a efectos adversos importantes y tiene alto costo. La inmunoglobulina intravenosa no debería utilizarse fuera del contexto de un estudio clínico o utilizarse solo en casos en que otras alternativas han fracasado y no existen limitaciones de recursos.

Abstract

Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are severe cutaneous adverse drug reactions. Intravenous immunoglobulin is described as a therapeutic option, however its use is still controversial. Using Epistemonikos database, which is maintained by screening over 20 databases, we identified six systematic reviews, including 39 primary studies. We combined the evidence using tables for summary of findings, following the GRADE approach, and concluded there is uncertainty about the effects of intravenous immunoglobulin because the certainty of the evidence is very low; it probably leads to important adverse effects; and has high cost. Intravenous immunoglobulin should not be used outside the context of a clinical trial, or only in cases where other treatments have failed and there are no resource constraints.

Problema

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) son reacciones cutáneas adversas severas a medicamentos, que involucran un desprendimiento epidérmico secundario a apoptosis queratinocítica generalizada. Ambas entidades se consideran dentro del espectro de una misma enfermedad, diferenciándose según el área de superficie corporal afectada [1]. El mecanismo más aceptado es que la apoptosis se debe a una mayor expresión queratinocítica de FasL, lo cual induce la muerte celular por vía Fas-FasL. El interés por el uso de inmunoglobulina intravenosa como tratamiento de NET-SSJ surgió tras demostrarse que el uso de inmunoglobulina era capaz de bloquear la unión Fas-FasL, logrando inhibir *in vitro* la apoptosis de queratinocitos [2].

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en más de 20 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y una tabla con otras consideraciones para la toma de decisión

Mensajes clave

- Existe incertidumbre sobre el efecto de la inmunoglobulina en el tiempo de hospitalización, la mortalidad u otros desenlaces porque la calidad de la evidencia es muy baja.
- Los hallazgos de nuestro resumen concuerdan con las recomendaciones de guías clínicas recientes.
- Existen actualmente dos estudios en curso para evaluar la efectividad de inmunoglobulina intravenosa en dosis de 400 mg/kg/día. Uno de ellos correspondería a un estudio aleatorizado.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia (véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo).</p>	<p>Encontramos 6 revisiones sistemáticas [3],[4],[5],[6],[7],[8], que en conjunto incluyen 39 estudios [2],[9-46]¹ evaluando el uso de inmunoglobulina intravenosa en pacientes con necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y/o sobreposición SSJ-NET.</p> <p>Ninguno de los estudios corresponde a un estudio aleatorizado, y sólo 12 son controlados [12],[15],[17],[19],[31],[32],[33],[34],[36],[39],[43],[45], todos ellos retrospectivos.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Los estudios incluyeron pacientes sin distinción por sexo ni grupo etario, entre dos y 85 años. Once estudios, con 40 pacientes en total, correspondían a población pediátrica.</p> <p>Todos los estudios incluyeron pacientes ya sea con necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y/o sobreposición SSJ-NET.</p> <p>En los estudios controlados se incluyeron 211 pacientes, todos ellos adultos. De éstos, seis estudios incluyeron sólo casos de NET (83 pacientes).</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Se usó inmunoglobulina intravenosa en diversos protocolos de administración. La dosis varió entre 0,05 y 2,0 g/kg/día en población pediátrica, y entre 0,2 y 7,4 g/kg/día en adultos.</p> <p>La duración del tratamiento fue entre uno y siete días, con una latencia de inicio de tratamiento descrita entre uno y nueve días. En cuanto a los estudios controlados, se usaron dosis de inmunoglobulina entre 0,4 y 7,4 g/kg/día, por intervalos de tiempo entre uno y siete días. Se utilizó terapia de soporte y/o uso de corticoides como intervenciones de control.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Mortalidad, duración de la estadía hospitalaria, curación cutánea completa, velocidad de reepitelización, progresión del desprendimiento cutáneo, secuelas funcionales y estéticas, morbilidad asociada, efectos adversos atribuibles al medicamento.</p>

¹Por razones de espacio, estas referencias no se desglosaron. Se puede acceder a ellas a través del acápite de Referencias.

Resumen de los resultados

La mayor parte de la evidencia en torno a esta pregunta está basada en estudios observacionales no controlados, provenientes de cohortes de pacientes en unidades de cuidados intermedios o intensivos. No existen hasta la fecha estudios aleatorizados que evalúen la efectividad del uso de inmunoglobulina.

A continuación, se presenta un resumen basado en doce estudios controlados retrospectivos que incluyen 211 pacientes [12],[15],[17],[31],[32],[33],[34],[36],[39],[43],[45]. Los datos de tiempo de hospitalización incluyen sólo cinco estudios, con un total de 101 pacientes [12],[15],[17],[33],[43]. El reporte de efectos adversos fue extraído de dos revisiones narrativas [47],[48].

- Existe incertidumbre sobre si la inmunoglobulina modifica el tiempo de hospitalización, la mortalidad u otros desenlaces importantes en pacientes con necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y/o sobreposición SSJ-NET, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- Se han reportado diversos efectos adversos secundarios al uso de inmunoglobulina intravenosa.

Inmunoglobulina intravenosa en el manejo de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson		
Pacientes	Necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y/o sobreposición SSJ-NET	
Intervención	Inmunoglobulina intravenosa	
Comparación	Inmunoglobulina intravenosa	
Desenlaces	Impacto	Certeza de la evidencia (GRADE)
Mortalidad	Ninguna de las revisiones demuestra beneficio, excepto una que lo menciona como posible [7]. Algunas revisiones se centran en un posible efecto en el subgrupo de niños o en el que recibe mayor dosis de inmunoglobulina [3],[6].	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja
Días de hospitalización	Una de las revisiones reporta un aumento en los días de hospitalización con uso de inmunoglobulina [6]. Dos estudios controlados demuestran una disminución [15],[43]	⊕○○○ ¹ Muy baja
Eventos adversos	Leves: cefalea, malestar, náuseas, fiebre, calofríos, diarrea, urticaria, artralgias, mialgias. Severos: anafilaxia, meningitis aséptica, falla renal aguda, accidente vascular encefálico, infarto agudo al miocardio, complicaciones trombóticas [47],[48].	
Margen de error = Intervalo de confianza del 95% RR: Riesgo relativo GRADE: grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i> (ver última página)		
¹ Los estudios son observacionales, no controlados, lo cual otorga muy alto riesgo de sesgo.		
² Los resultados de los estudios incluyen tanto la posibilidad de beneficio como de riesgo.		

Matriz de Inmunoglobulina intravenosa en NET - SSJ

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Los estudios presentados evalúan pacientes con necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y/o sobreposición SSJ-NET con distintos niveles de gravedad y de diversas edades, por lo que esta evidencia se aplica a prácticamente todas las personas con dicha condición.
 - Los análisis de subgrupo presentados por algunas revisiones no son confiables (niños vs adultos, dosis altas vs dosis bajas), debido a la muy baja certeza de la evidencia.
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Este resumen considera como desenlaces críticos para la toma de decisión aquellos relevantes desde la perspectiva de los autores y los más frecuentemente descritos en los estudios primarios y guías clínicas.
 - No se han incluido otros desenlaces que podrían ser importantes para el paciente. Si el riesgo y los costos fueran bajos, éstos tomarían mayor relevancia en la toma de decisión.
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- No es posible realizar un balance riesgo/beneficio, debido a que la certeza sobre los efectos es muy baja.
-

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- Debido a la escasa disponibilidad de medidas terapéuticas eficaces en esta condición, en escenarios en que no existan limitaciones de recursos, algunos pacientes y tratantes podrían inclinarse por la utilización de una terapia no probada, a pesar de sus efectos adversos y costos. En estos casos, es particularmente relevante informar al paciente sobre la certeza de la evidencia.
-

Consideraciones de recursos

- La inmunoglobulina intravenosa es un medicamento de elevado costo y disponibilidad reducida.
 - Debido a la incertidumbre sobre los beneficios, no es posible realizar un análisis sobre costo/beneficio.
 - En contextos en que existen limitaciones de recursos, la utilización de inmunoglobulina intravenosa no parece apropiada.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

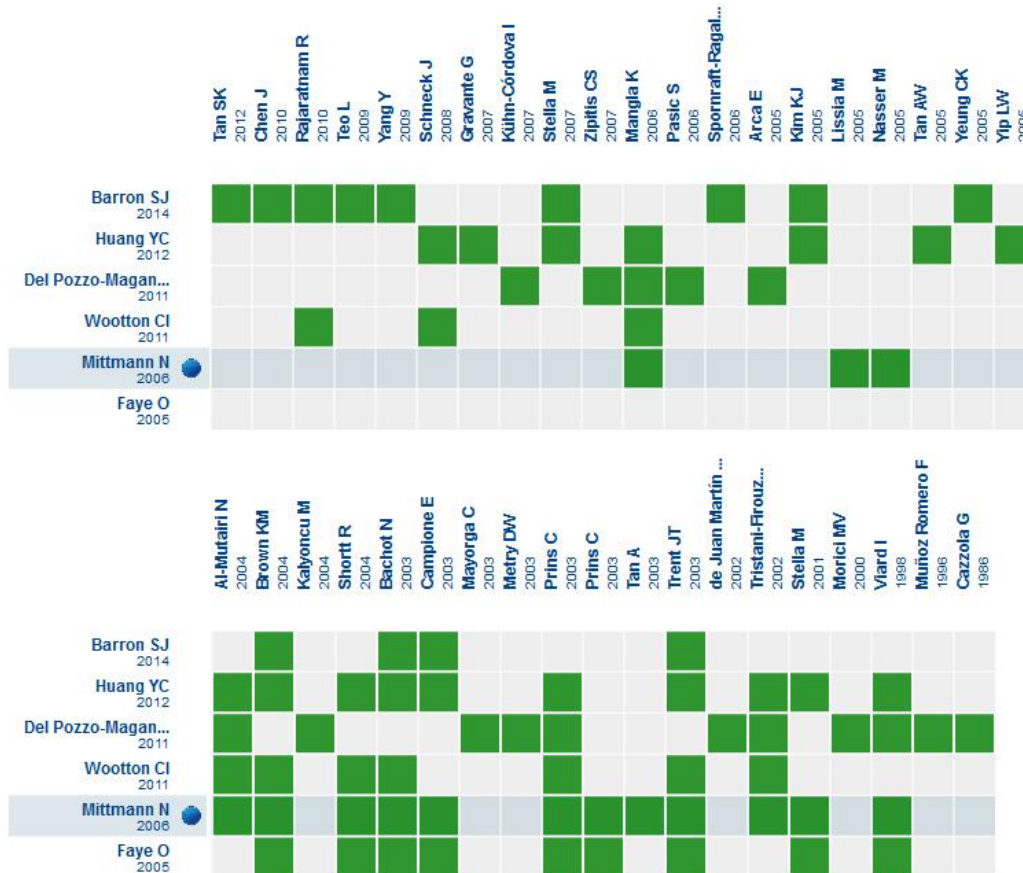
- Los mensajes clave de nuestro resumen son concordantes con las conclusiones de las revisiones sistemáticas individuales identificadas [1],[2],[3],[4],[5],[6].
 - Los mensajes clave de nuestro resumen son concordantes con las recomendaciones de guías clínicas recientes [49],[50].
-

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- Existe una muy alta probabilidad de que lo que sabemos sobre inmunoglobulina intravenosa en NET-SJS cambie en el futuro si apareciera nueva evidencia.
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).
 El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.
 Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.
 Los recuadros en verde corresponden a estudio incluidos en las respectivas revisiones

Matriz de evidencia.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva: [Inmunoglobulina intravenosa en NET - SSJ](#)

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*



Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.



Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.



Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.



Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en Medwave o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

El detalle de los métodos para elaborar este resumen está descrito aquí

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Romina Andino, miembro del Departamento de Dermatología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, por su colaboración en la confección de este artículo.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg.* 2014 Mar;33(1):10-6. | [PubMed](#) | [Link](#) |
2. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998 Oct 16;282(5388):490-3. | [PubMed](#) |
3. Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies. *Int J Dermatol.* 2014 Apr 2. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Langner A, Carleton B, Castro-Pastrana LI, Rieder MJ. A systematic review of treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2011;18:e121-33. | [PubMed](#) | [Link](#) |
5. Faye O, Roujeau JC. Treatment of epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins (IV Ig): clinical experience to date. *Drugs.* 2005;65(15):2085-90. | [PubMed](#) |
6. Huang YC, Li YC, Chen TJ. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2012 Aug;167(2):424-32. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Mittmann N, Chan B, Knowles S, Cosentino L, Shear N. Intravenous immunoglobulin use in patients with toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Clin Dermatol.* 2006;7(6):359-68. | [PubMed](#) |
8. Wootton CI, Patel AN, Williams HC. In a patient with toxic epidermal necrolysis, does intravenous

- immunoglobulin improve survival compared with supportive care? *Arch Dermatol.* 2011 Dec;147(12):1437-40. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Al-Mutairi N, Arun J, Osama NE, Amr Z, Mazen AS, Ibtisam el-A, et al. Prospective, noncomparative open study from Kuwait of the role of intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol.* 2004 Nov;43(11):847-51. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 10. Arca E, Köse O, Erbil AH, Niñanci M, Akar A, Gür AR. A 2-year-old girl with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. *Pediatr Dermatol.* 2005 Jul-Aug;22(4):317-20. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 11. 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 Jan;139(1):33-6. | [PubMed](#) | [Link](#) |
 12. Brown KM, Silver GM, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil.* 2004 Jan-Feb;25(1):81-8. | [PubMed](#) |
 13. Campione E, Marulli GC, Carrozzo AM, Chimenti MS, Costanzo A, Bianchi L. High-dose intravenous immunoglobulin for severe drug reactions: efficacy in toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2003;83(6):430-2. | [PubMed](#) |
 14. Cazzola G, Nicolussi M, Carraro F, Cavalieri S, Graziani MS. High-dose i.v. 7S immunoglobulin treatment in Stevens-Johnson syndrome. *Helv Paediatr Acta.* 1986 May;41(1-2):87-8. | [PubMed](#) |
 15. Chen J, Wang B, Zeng Y, Xu H. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Chinese patients: a retrospective study of 82 cases. *Eur J Dermatol.* 2010 Nov-Dec;20(6):743-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 16. de Juan Martín F, Bouthelier Moreno M, Marín Bravo MC, Melendo Gimeno J. [Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin]. *An Esp Pediatr.* 2002 Apr;56(4):370-1. | [PubMed](#) |
 17. Gravante G, Delogu D, Marianetti M, Trombetta M, Esposito G, Montone A. Toxic epidermal necrolysis and Steven Johnson syndrome: 11-years experience and outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007 Mar-Apr;11(2):119-27. | [PubMed](#) |
 18. Kalyoncu M1, Cimsit G, Cakir M, Okten A. Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin and granulocyte colony-stimulating factor. *Indian Pediatr.* 2004 Apr;41(4):392-5. | [PubMed](#) |
 19. Kim KJ, Lee DP, Suh HS, Lee MW, Choi JH, Moon KC, et al. Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(6):497-502. | [PubMed](#) |
 20. Kühn-Córdova I, Ramírez-Bouchan D, Gamboa-Marrufo JD. [Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome]. *An Pediatr (Barc).* 2007 Jul;67(1):68-73. | [PubMed](#) |
 21. Lissia M, Figus A, Rubino C. Intravenous immunoglobulins and plasmapheresis combined treatment in patients with severe toxic epidermal necrolysis: preliminary report. *Br J Plast Surg.* 2005 Jun;58(4):504-10. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 22. Mangla K, Rastogi S, Goyal P, Solanki RB, Rawal RC. Efficacy of low dose intravenous immunoglobulins in children with toxic epidermal necrolysis: an open uncontrolled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005 Nov-Dec;71(6):398-400. | [PubMed](#) |
 23. Mayorga C, Torres MJ, Corzo JL, Sanchez-Sabate E, Alvarez J, Vera A, et al. Improvement of toxic epidermal necrolysis after the early administration of a single high dose of intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003 Jul;91(1):86-91. | [PubMed](#) |
 24. Metry DW1, Jung P, Levy ML. Use of intravenous immunoglobulin in children with stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of the literature. *Pediatrics.* 2003 Dec;112(6 Pt 1):1430-6. | [PubMed](#) |
 25. Morici MV1, Galen WK, Shetty AK, Lebouef RP, Gouri TP, Cowan GS, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for children with Stevens-Johnson syndrome. *J Rheumatol.* 2000 Oct;27(10):2494-7. | [PubMed](#) |
 26. Muñoz Romero F, Mallent Añon J, Laredo Ortiz C, Doménech Miró E, Tafalla Navarro M, Tafalla Peña M. [Toxic epidermal necrolysis: a report of 2 pediatric cases]. *An Esp Pediatr.* 1996 Jul;45(1):71-5. | [PubMed](#) |
 27. Nasser M, Bitterman-Deutsch O, Nassar F. Intravenous immunoglobulin for treatment of toxic epidermal necrolysis. *Am J Med Sci.* 2005 Feb;329(2):95-8. | [PubMed](#) |
 28. Pasic S. Intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol.* 2006 Sep;45(9):1117-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 29. 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 Jan;139(1):26-32. | [PubMed](#) | [Link](#) |
 30. Prins C, Vittorio C, Padilla RS, Hunziker T, Itin P, Förster J, et al. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome: a retrospective, multicenter study. *Dermatology.* 2003;207(1):96-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 31. Rajaratnam R1, Mann C, Balasubramaniam P, Marsden JR, Taibjee SM, Shah F, et al. Toxic epidermal necrolysis: retrospective analysis of 21 consecutive cases managed at a tertiary centre. *Clin Exp Dermatol.* 2010 Dec;35(8):853-62. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 32. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad*

- Dermatol. 2008 Jan;58(1):33-40. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
33. Shortt R, Gomez M, Mittman N, Cartotto R. Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil.* 2004 May-Jun;25(3):246-55. | [PubMed](#) |
 34. Spornraft-Ragaller P, Theilen H, Gottschlich GS, Ragaller M. [Treatment of toxic epidermal necrolysis. Experience with 9 patients with consideration of intravenous immunoglobulin]. *Hautarzt.* 2006 Mar;57(3):185-6, 188-90, 192-4. | [PubMed](#) |
 35. Stella M1, Cassano P, Bollero D, Clemente A, Giorio G. Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins: our experience. *Dermatology.* 2001;203(1):45-9. | [PubMed](#) |
 36. Stella M1, Clemente A, Bollero D, Risso D, Dalmaso P. Toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson syndrome (SJS): experience with high-dose intravenous immunoglobulins and topical conservative approach. A retrospective analysis. *Burns.* 2007 Jun;33(4):452-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 37. Tan A, Tan HH, Lee CC, Ng SK. Treatment of toxic epidermal necrolysis in AIDS with intravenous immunoglobulins. *Clin Exp Dermatol.* 2003 May;28(3):269-71. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 38. Tan AW, Thong BY, Yip LW, Chng HH, Ng SK. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *J Dermatol.* 2005 Jan;32(1):1-6. | [PubMed](#) |
 39. Tan SK, Tay YK. Profile and pattern of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a general hospital in Singapore: treatment outcomes. *Acta Derm Venereol.* 2012 Jan;92(1):62-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 40. Teo L, Tay YK, Liu TT, Kwok C. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: efficacy of intravenous immunoglobulin and a review of treatment options. *Singapore Med J.* 2009 Jan;50(1):29-33. | [PubMed](#) | [Link](#) |
 41. Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: The University of Miami Experience. *Arch Dermatol.* 2003 Jan;139(1):39-43. | [PubMed](#) | [Link](#) |
 42. Tristani-Firouzi P, Petersen MJ, Saffle JR, Morris SE, Zone JJ. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol.* 2002 Oct;47(4):548-52. | [PubMed](#) |
 43. Yang Y, Xu J, Li F, Zhu X. Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a retrospective comparative study in China. *Int J Dermatol.* 2009 Oct;48(10):1122-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 44. Yeung CK, Lam LK, Chan HH. The timing of intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol.* 2005 Sep;30(5):600-2. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 45. Yip LW, Thong BY, Tan AW, Khin LW, Chng HH, Heng WJ. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a study of ocular benefits. *Eye (Lond).* 2005 Aug;19(8):846-53. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 46. Zipitis CS, Thalange N. Intravenous immunoglobulins for the management of Stevens-Johnson syndrome with minimal skin manifestations. *Eur J Pediatr.* 2007 Jun;166(6):585-8. | [PubMed](#) |
 47. Hamrock DJ. Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol.* 2006 Apr;6(4):535-42. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 48. Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmun Rev.* 2007 Mar;6(4):257-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 49. Endorf FW, Cancio LC, Gibran NS. Toxic epidermal necrolysis clinical guidelines. *J Burn Care Res.* 2008 Sep-Oct;29(5):706-12. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
 50. Enk A. Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *Eur J Dermatol.* 2009;19(1):90-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63,
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.