

Resúmenes Epistemonikos

Medwave2017;17(Suppl2):e6894 doi: 10.5867/medwave.2017.6894

¿Son efectivos los corticoides en la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson?

Autores: Rodrigo Meza[1,2], Gabriel Rada[2,3,4,5,6], Pablo Varas[2,3]

Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[4] Programa de Salud Basada en Evidencia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[5] GRADE working group

[6] The Cochrane Collaboration

E-mail: pvaras@uc.cl

Citación: Meza R, Rada G, Varas P. Are steroids effective in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome?. *Medwave*2017;17(Suppl2):e6894 doi: 10.5867/medwave.2017.6894

Fecha de envío: 29/12/2016

Fecha de aceptación: 30/12/2016

Fecha de publicación: 5/4/2017

Resumen

La necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson son reacciones cutáneas adversas graves a medicamentos e infecciones. Los corticoides se describen como una alternativa terapéutica, sin embargo, su uso es aún controvertido. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples bases de datos, identificamos cuatro revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen once estudios primarios que responden la pregunta de interés. Extrajimos los datos y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que no está claro si los corticoides disminuyen la mortalidad o la estadía hospitalaria en la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson porque la certeza de la evidencia es muy baja.

Problema

La necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson son reacciones cutáneas severas, idiosincráticas, causadas principalmente por exposición a fármacos, aunque también se han reportado secundarias a infecciones bacterianas y virales. Ambas entidades forman parte del espectro de una misma enfermedad, diferenciándose en base a la extensión del compromiso cutáneo, e implican necrosis epidérmica generalizada secundaria a apoptosis de queratinocitos. La principal vía que lleva a apoptosis es la unión de FAS, receptor de membrana presente en los queratinocitos, con su ligando.

El manejo incluye medidas generales de soporte, prevención de complicaciones y el uso de diferentes fármacos inmunosupresores como los corticoides. Sin embargo, la efectividad de estos últimos en el tratamiento es motivo de controversia, y su uso se asocia a efectos adversos importantes.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples 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), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

No está claro si los corticoides disminuyen la mortalidad o la estadía hospitalaria en la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson comparado con el manejo de soporte, porque la certeza de la evidencia es muy baja.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos cuatro revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4] que incluyen 11 estudios primarios [5],[6],[7],[8],[9],[10],[11],[12],[13],[14],[15]. Ninguno corresponde a un estudio controlado aleatorizado.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Todos los estudios incluyeron pacientes con síndrome de Stevens-Johnson (<10% de compromiso cutáneo), síndrome de sobreposición Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (10% a 30% de compromiso cutáneo) y/o necrólisis epidérmica tóxica (>30% de compromiso cutáneo). Siete estudios [5],[6],[7],[8],[9],[10],[11] incluyeron sólo pacientes adultos y cuatro incluyeron sólo niños [12],[13],[14],[15]. Sólo tres estudios [7],[9],[11] reportaron el porcentaje de compromiso cutáneo. Seis estudios [6],[7],[8],[9],[10],[11] reportaron la etiología, siendo los fármacos la causa principal.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Los estudios usaron distintos tipos de corticoides, con distintas dosis, vía de administración y duración. Se reportó el uso de prednisona vía oral, dexametasona endovenosa y metilprednisolona endovenosa (con o sin bolo inicial). Tres de los estudios [6],[8],[9] incorporaron además uso de inmunoglobulina endovenosa.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los estudios midieron múltiples desenlaces, sin embargo, aquellos que fueron agrupados en las revisiones identificadas fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Estadía hospitalaria • Duración de la fiebre • Evolución de las lesiones • Complicaciones/secuelas • Sobreinfección • Requerimientos de fluidos endovenosos.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de los corticoides en el manejo de la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson está basada en once estudios observacionales [5],[6],[7],[8],[9],[10],[11],[12],[13],[14],[15]. No fue posible extraer la información de los estudios individuales desde las revisiones sistemáticas, de manera de poder rehacer el análisis, por lo que se presenta la información tal cual es presentada en ellas [1],[2],[3],[4]. El resumen de los resultados es el siguiente:

- No está claro si los corticoides, comparados con el manejo de soporte, disminuyen la mortalidad en la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- No está claro si los corticoides disminuyen la estadía hospitalaria en la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson porque la certeza de la evidencia es muy baja.
- Los corticoides sistémicos probablemente tienen efectos adversos importantes en pacientes con necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. La certeza de la evidencia es moderada.

Corticoides para la necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson		
Pacientes	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson y sobreposición.	
Intervención	Corticoides sistémicos	
Comparación	Manejo de soporte	
Desenlaces	Impacto	Certeza de la evidencia (GRADE)
Mortalidad	Ninguna de las revisiones muestra beneficio con el uso de corticoides sistémicos. Una de ellas entrega una medida agrupada en base a tres estudios; <i>mortality ratio</i> * de 0,92 (IC 95%: 0,53 a 1,48) [2]. Las otras revisiones presentan por separado los resultados de cada estudio, coincidiendo en sus limitaciones y en que sus resultados son discordantes [1], [3], [4].	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja
Días de Hospitalización	Todas las revisiones presentan por separado los resultados de cada estudio, coincidiendo en sus limitaciones y en que sus resultados son discordantes.	⊕○○○ ^{1,2} Muy baja
Efectos Adversos	Ninguna de las revisiones sistemáticas evalúa eventos adversos dentro de sus desenlaces. Sin embargo, en poblaciones similares se reportan eventos adversos frecuentes con altas dosis de corticoides [1], [12].	⊕⊕⊕○ ⁴ Moderada

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.
 IC = intervalo de confianza
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

* *Mortality ratio*: Calculado en base a la frecuencia de muertes observadas y esperadas (según el score pronóstico SCORTEN).

¹ La evidencia proviene de estudios observacionales.
² Se disminuyó la certeza de la evidencia porque los estudios tienen alto riesgo de sesgo. Todos los estudios son retrospectivos, entre otras limitaciones.
³ Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, debido al amplio intervalo de confianza de los resultados.
⁴ La evidencia proviene de estudios en poblaciones diferentes a las abordadas en este resumen.

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

Otras consideraciones para la toma de decisión

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

- La evidencia presentada en este resumen proviene de estudios en pacientes adultos y niños con síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y sobreposición, por lo que se puede aplicar de manera amplia.
 - En los estudios analizados se evaluó el efecto de los corticoides sistémicos en forma de metilprednisolona, dexametasona y prednisona, que corresponden a fármacos utilizados en la práctica clínica habitual.
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Este resumen considera como desenlaces críticos para la toma de decisión aquellos que son relevantes desde la perspectiva de los autores. Estos coinciden con aquellos presentados en las revisiones sistemáticas analizadas y en las principales guías clínicas, excepto el desenlace efectos adversos que no fue evaluado por las revisiones sistemáticas.
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- No es posible realizar un balance entre riesgos y beneficios, debido a que la certeza sobre los beneficios es muy baja.
-

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- Frente a la evidencia presentada en este resumen, la mayoría de los clínicos debiera inclinarse en contra de la utilización de esta intervención.
 - Sin embargo, frente a la falta de alternativas eficaces en el manejo de esta condición, y a la existencia de recomendaciones contradictorias en las guías existentes, algunos tratantes podrían optar por el uso de una medida terapéutica cuyos efectos no han sido probados.
 - En este contexto, es fundamental recalcar las limitaciones en la certeza de la evidencia a todos los involucrados en la decisión.
-

Consideraciones de recursos

- No es posible realizar un balance entre costos y beneficios debido a la incertidumbre sobre los beneficios.
 - Los corticoides sistémicos son fármacos en general de bajo costo y amplia disponibilidad, por lo que este factor probablemente no sea determinante en la toma de decisión.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

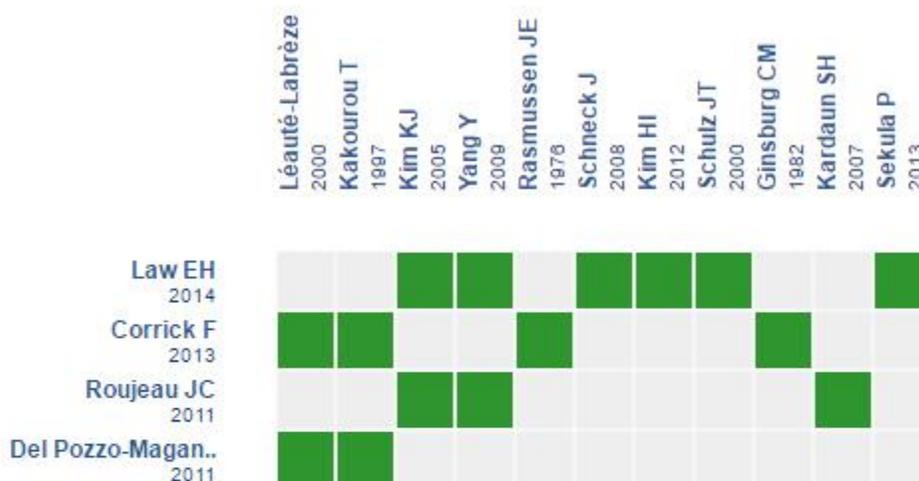
- Las conclusiones de este resumen concuerdan con las conclusiones de las revisiones sistemáticas analizadas.
 - Si bien existe variabilidad en las recomendaciones de las principales guías clínicas respecto al manejo del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, en general concuerdan con las conclusiones de este resumen. La *American Burn Association* [16] no recomienda el uso de corticoides sistémicos, y la *U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016* [17] no menciona el uso de corticoides dentro de las recomendaciones.
-

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- Dada la incertidumbre existente, la posibilidad de que futura evidencia, en especial proveniente de estudios controlados aleatorizados, cambie las conclusiones de este resumen, es muy alta.
 - No identificamos ningún estudio en curso evaluando el rol de los corticoides sistémicos en comparación con placebo, o no tratamiento, de acuerdo a la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud, aunque sí existe al menos un estudio evaluando el rol de corticoides tópicos [18].
-

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 estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Corticoides para el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica](#)

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 están descritos 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.

Declaración de conflictos de intereses

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

Referencias

1. Law EH, Leung M. Corticosteroids in Stevens-Johnson Syndrome/toxic epidermalnecrolysis: current evidence and implications for future research. *AnnPharmacother*. 2015 Mar;49(3):335-42 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

2. Roujeau JC, Bastuji-Garin S. Systematic review of treatments for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the SCORTEN score as a tool for evaluating mortality. *Ther Adv Drug Saf.* 2011 Jun;2(3):87-94 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. 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](#) |
4. Corrick F, Anand G. Question 2: Would systemic steroids be useful in the management of Stevens-Johnson syndrome? *Arch Dis Child.* 2013 Oct;98(10):828-30 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(2):144-8 | [PubMed](#) |
6. Kim HI, Kim SW, Park GY, Kwon EG, Kim HH, Jeong JY, et al. Causes and treatment outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 82 adult patients. *Korean J Intern Med.* 2012 Jun;27(2):203-10 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. 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](#) |
8. 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 | [PubMed](#) |
9. Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM, MacKool B, Tompkins RG. A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil.* 2000 May-Jun;21(3):199-204 | [PubMed](#) |
10. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes-Bavinck JN, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2013 May;133(5):1197-204 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
11. 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](#) |
12. Kakourou T, Klontza D, Soteropoulou F, Kattamis C. Corticosteroid treatment of erythema multiforme major (Stevens-Johnson syndrome) in children. *Eur J Pediatr.* 1997 Feb;156(2):90-3 | [PubMed](#) |
13. Ginsburg CM. Stevens-Johnson syndrome in children. *Pediatr Infect Dis.* 1982 May-Jun;1(3):155-8 | [PubMed](#) |
14. Léauté-Labrèze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taïeb A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child.* 2000 Oct;83(4):347-52 | [PubMed](#) |
15. Rasmussen JE. Erythema multiforme in children. Response to treatment with systemic corticosteroids. *Br J Dermatol.* 1976 Aug;95(2):181-6 | [PubMed](#) |
16. Endorf FW, Cancio LC, Gibran NS. Toxic epidermal necrolysis clinical guidelines. *J Burn Care Res.* 2008 Sep-Oct;29(5):706-12 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
17. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JK, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016 (print summary - Full guidelines available at <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2016.01.034>). *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016 Jun;69(6):736-41 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
18. Wilken R, Li CS, Sharon VR, Kim K, Patel FB, Patel F, et al. Topical clobetasol for the treatment of toxic epidermal necrolysis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015 Aug 22;16:374 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Diagonal Paraguay 476
Santiago Centro
Chile.



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-Non 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.