

Sustitución de corticoterapia sistémica por tópica en pacientes con penfigoide ampolloso generalizado y iatrogenia esteroidea grave

Ignacio García-Doval, Alberto Conde, Eugenia Mayo y Manuel J. Cruces

Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. España.

Resumen.—Describimos 4 pacientes con penfigoide ampolloso generalizado, que recibían tratamiento con prednisona oral y sufrieron iatrogenia corticoidea grave. En todos ellos optamos por realizar una retirada rápida del tratamiento corticoideo sistémico e iniciar tratamiento con propionato de clobetasol 0,05% (20 g/día). Esta sustitución pudo hacerse sin observarse rebrotes del penfigoide ni efectos secundarios relevantes. El tratamiento tópico duró entre 5 y 12 meses y los pacientes han sido seguidos por periodos prolongados tras su finalización sin observarse recurrencias. La sustitución de terapéutica corticoidea sistémica a tópica puede hacerse sin complicaciones y podría estar especialmente indicada en los pacientes con iatrogenia grave por corticoides.

Palabras clave: efecto secundario, penfigoide ampolloso, clobetasol, tratamiento, glucocorticoides tópicos.

REPLACING SYSTEMIC WITH TOPICAL CORTICOTHERAPY IN PATIENTS WITH GENERALIZED BULLOUS PEMPHIGOID AND SERIOUS STEROID-INDUCED IATROGENESIS

Abstract.—We describe four patients with generalized bullous pemphigoid, who received treatment with oral prednisone and suffered serious corticosteroid-induced iatrogenesis. In all cases, we decided to quickly withdraw the systemic corticosteroid treatment and begin treatment with 0.05% clobetasol propionate (20 g/day). New outbreaks of pemphigoid or significant side effects were not seen after this change in medication. The topical treatment went on for five to twelve months, and the patients were followed up for extended periods after treatment ended, with no recurrences being observed. Systemic corticosteroid treatment may be replaced by topical treatment without complications, and this may be especially indicated in patients with serious corticosteroid-induced iatrogenesis.

Key words: side effect, bullous pemphigoid, clobetasol, treatment, topical glucocorticoids.

INTRODUCCIÓN

El penfigoide ampolloso suele afectar a personas de edad avanzada que tienen otras enfermedades. En nuestro medio es una enfermedad de mal pronóstico¹⁻³. En estos pacientes se ha venido utilizando habitualmente el tratamiento con corticoides sistémicos, que puede inducir efectos secundarios graves, incluso con riesgo vital⁴. Se han propuesto numerosos tratamientos para disminuir la dosis de esteroides administrada a un paciente, incluyendo tratamientos alternativos como la tetraciclina-niacinamida, inmunosupresores, dapsona o la corticoterapia tópica. Sin embargo, no hemos encontrado referencias al empleo de corticoterapia tópica utilizada con la intención de suspender rápidamente la corticoterapia sistémica en situaciones de iatrogenia esteroidea grave.

Correspondencia:

Ignacio García-Doval. Consulta de enfermedades dermatológicas autoinmunes. Servicio de Dermatología. Hospital Provincial de Pontevedra. Loureiro Crespo, 2. 36001 Pontevedra. España. igarciad@meditex.es

Recibido el 9 de octubre de 2005.

Aceptado el 13 de febrero de 2006.

CASOS CLÍNICOS

Una mujer de 79 años ingresó en nuestro servicio por una erupción pruriginosa generalizada de un mes de evolución. Padecía hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, artrosis y las secuelas de un accidente cerebrovascular previo que incluían una hemiparesia. En el examen físico se observó la presencia de ampollas tensas y erosiones en su espalda, brazos y piernas. No presentaba cicatrices atróficas ni lesiones mucosas, y su cara y cuello no estaban afectados. La biopsia de una de las placas cutáneas mostraba una ampolla subepidérmica, con depósito lineal de IgG y C3 en la unión dermoepidérmica. La inmunofluorescencia indirecta era también positiva. Con el diagnóstico de penfigoide ampolloso, iniciamos un tratamiento con 30 mg de prednisona (0,6 mg/kg), así como con calcio y difosfonatos. A los 7 días fue dada de alta con sus lesiones epitelizadas. En los meses posteriores su hipertensión fue empeorando. Tres meses después del inicio del tratamiento corticoideo no tenía ninguna ampolla, y tomaba 15 mg/día de prednisona, cuando fue ingresada en nuestro hospital por una neumonía e isquemia aguda del miembro infe-

rior izquierdo que llevó a su amputación. En esta situación decidimos la retirada del esteroide oral tan rápido como fuese posible pero evitando la insuficiencia suprarrenal, e iniciamos el tratamiento tópico con propionato de clobetasol 0,05 % (20 g/día en las lesiones y resto de la superficie corporal, evitando la cara y regiones intertriginosas). Después de 52 días la paciente no recibía esteroide oral. La dosis de esteroide tópico fue disminuyéndose en los meses siguientes hasta suspenderlo después de 6 meses. A los 24 meses de finalizar el tratamiento la paciente no presentaba signos de recurrencia.

En los meses posteriores tratamos a otros 3 pacientes que recibían prednisona oral por penfigoide ampolloso generalizado (manifestaciones clínicas que cumplen los criterios del grupo francés de estudio de las enfermedades ampollosas^{5,6}, ampollas subepidérmicas en la biopsia, e inmunofluorescencia directa positiva). Todos presentaban enfermedades asociadas que aumentaban el riesgo de la corticoterapia sistémica. En la tabla 1 se describen sus edades, duración del tratamiento con prednisona y comorbilidad. Durante el tratamiento presentaron complicaciones graves por los corticoides, que nos llevaron a suspenderlos a un ritmo rápido (5 mg cada 10 días, y más lentamente una vez alcanzada una dosis de 10 mg/día) y sustituirlos por 20 g/día de propionato de clobetasol al 0,05 % por vía tópica. Ninguno de los pacientes presentó signos

de empeoramiento durante la retirada de los corticoides sistémicos, o efectos secundarios relevantes por los corticoides tópicos, incluyendo nuevos signos de toxicidad sistémica por esteroides. El tratamiento tópico se mantuvo de 5 a 12 meses y los pacientes fueron seguidos posteriormente por periodos prolongados sin que presentasen recurrencias.

DISCUSIÓN

Los corticoides sistémicos se consideran con frecuencia el tratamiento de elección del penfigoide ampolloso, y actualmente muchos pacientes son tratados con corticoides por periodos prolongados. Un reciente ensayo clínico ha mostrado que los corticoides tópicos superpotentes (propionato de clobetasol 0,05 %) son más eficaces que la prednisona oral en el tratamiento del penfigoide ampolloso⁷. En pacientes con formas graves de penfigoide, los corticoides tópicos son además más seguros: el empleo de clobetasol tópico en lugar de prednisona oral (1 mg/kg) evitaría una muerte en el primer año por cada 6 pacientes tratados⁷ (número necesario a tratar derivado de los datos de Joly et al⁶; IC 95 % 4 a 25). Por ello, los corticoides tópicos pueden considerarse el tratamiento de primera elección en el penfigoide⁸. Si en los pacientes con penfigoide en general los corticoides tópicos pue-

TABLA 1. DATOS CLÍNICOS PRINCIPALES DE 4 PACIENTES CON PENGIFOIDE AMPOLLOSO

<i>Edad</i>	<i>Duración del tratamiento sistémico previo (meses)</i>	<i>Dosis de prednisona oral al inicio del tratamiento tópico (mg)</i>	<i>Tiempo hasta la supresión total de la prednisona oral (días)</i>	<i>Duración del tratamiento tópico (meses)</i>	<i>Seguimiento tras finalizar el tratamiento tópico (meses)</i>	<i>Historia médica relevante</i>
79	3	15	52	6	24	Empeoramiento de hipertensión arterial* Neumonía* Isquemia y amputación de miembro* Ictus, hemiparesia
74	3	30	73	8	13	Infección del tracto urinario Enfermedad de Alzheimer Neumonía
82	3	30	63	5	10	Empeoramiento de diabetes mellitus* Ictus, hemiparesia Hipertensión arterial Cataratas
76	2	30	40	12	18	Neumonía* Ictus, hemiparesia Septicemia (origen desconocido)

*Enfermedades que aparecieron durante el tratamiento con prednisona por vía oral.

den ser más seguros que los sistémicos, parece razonable pensar que en aquellos pacientes que muestran iatrogenia grave por corticoides el cambio de corticoterapia sistémica a tópica implique una disminución del riesgo de complicaciones similar o incluso mayor. Por ello, nos hemos planteado en varias ocasiones la conveniencia y posibilidad de hacer esta sustitución.

Nuestra experiencia en estos 4 pacientes sugiere que este cambio puede hacerse con facilidad y sin efectos secundarios.

Los pacientes descritos han presentado una mediana de duración del tratamiento con esteroides orales de 4,9 meses, considerablemente inferior a lo habitual, lo que podría aceptarse como indicación de que el corticoide tópico ha permitido una rápida retirada del tratamiento sistémico. En nuestro servicio la mediana de duración de la corticoterapia sistémica para el penfigoide (excluyendo los pacientes que fallecen durante el tratamiento) es de 11,6 meses. En la literatura médica se han descrito medianas de duración del tratamiento de 25 meses⁹, una media de 10 meses¹⁰, o una duración preestablecida de 12 meses⁷. Sin embargo, al no tener un grupo de control no podemos afirmar con certeza que no sea posible reducir las dosis de esteroides orales a esa velocidad sin recurrencias ni complicaciones. Pudiera ser que las duraciones de tratamiento descritas no respondan realmente a la duración de la enfermedad, sino a las creencias de los médicos sobre la duración apropiada del tratamiento.

Otra cuestión importante es si, además de permitir una retirada precoz de los esteroides sistémicos, esto se asocia a un mejor pronóstico para el paciente. No es de esperar una reducción en la mortalidad tan importante como la descrita por Joly et al⁷ en su grupo de penfigoide ampolloso grave, porque nuestros pacientes recibían dosis menores de prednisona. El hecho de que tras la marcada reducción y retirada de la corticoterapia sistémica, ninguno de los pacientes presentase signos de iatrogenia esteroidea sugiere un efecto positivo de esta maniobra.

Existen otras dudas en cuanto al papel y la seguridad de los esteroides tópicos. Como ocurre con los corticoides sistémicos sus dosis óptimas no han sido definidas¹¹ y es cuestionable el porcentaje de su actividad que se debe a su absorción y efectos sistémicos¹²⁻¹⁴. Sin embargo, no hay que olvidar que, independientemente del grado de actividad sistémica de los mismos, se ha demostrado menor mortalidad en los pacientes con penfigoide grave tratados con corticoides tópicos. Zimmermann et al¹³ señalan que hasta 40 g diarios de clobetasol tópico tendrían un efecto sistémico equivalente a menos de 10 mg de prednisona oral.

Otra duda que se presenta ante la corticoterapia tópica es el grado de cumplimiento terapéutico. En nuestra experiencia, tras una explicación adecuada, la mayor parte de nuestros pacientes prefieren los corticoides tópicos a los sistémicos, y los aplican según la pauta indi-

cada. A pesar de su edad, muchos de los pacientes son capaces de aplicarse ellos mismos el tratamiento.

En los pacientes con formas generalizadas de penfigoide, el cambio de corticoterapia sistémica a tópica puede realizarse con seguridad, y debería considerarse, al menos, en los que presenten efectos secundarios graves por los esteroides.

Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bystryń JC, Rudolph JL. Why is the mortality of bullous pemphigoid greater in Europe than in the US? *J Invest Dermatol.* 2005;124:XX-XXI.
2. García-Doval I, Conde Taboada A, Cruces Prado MJ. Sepsis associated with dermatologic hospitalization is not the cause of high mortality of bullous pemphigoid in Europe. *J Invest Dermatol.* 2005;124:666-7.
3. Swerlick RA, Korman NJ. Bullous pemphigoid: what is the prognosis? *J Invest Dermatol.* 2004;122:XVII-XVIII.
4. Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AS, Venning VA, Khumalo NP. Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2002;147:214-21.
5. Vaillant L, Bernard P, Joly P, et al. Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. French Bullous Study Group. *Arch Dermatol.* 1998;134:1075-80.
6. Joly P, Courville P, Lok C, et al. Clinical criteria for the diagnosis of bullous pemphigoid: a reevaluation according to immunoblot analysis of patient sera. *Dermatology.* 2004;208:16-20.
7. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med.* 2002;346:321-7.
8. Khumalo N, Kirtschig G, Middleton P, Hollis S, Wojnarowska F, Murrell D. Intervenciones para el penfigoide bulloso (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus. Oxford: Update Software Ltd.; 2005. Número 3.
9. Venning VA, Wojnarowska F. Lack of predictive factors for the clinical course of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:585-9.
10. Ahmed AR, Chu TM, Provost TT. Bullous pemphigoid: clinical and serologic evaluation for associated malignant neoplasms. *Arch Dermatol.* 1977;113:969.
11. Ardern-Jones MR, Venning VA, Wojnarowska F. Oral and topical corticosteroids in bullous pemphigoid. *N Engl J Med.* 2002;347:143-5.
12. Bystryń JC, Wainwright BD, Shupack JL. Oral and topical corticosteroids in bullous pemphigoid. *N Engl J Med.* 2002;347:143-5.
13. Zimmermann R, Faure M, Claudy A. Étude prospective du traitement de la pemphigoïde par un dermocorticoïde de classe I. *Ann Dermatol Venerol.* 1999;126:13-6.
14. Piqué Durán E, Rodríguez Mangas C. Insuficiencia suprarrenal secundaria a corticoterapia tópica: a propósito de un caso. *Actas Dermosifiliogr.* 1999;90:117-27.