Enfermedades ampollosas autoinmunitarias: pasado, presente y futuro

Las enfermedades ampollosas autoinmunitarias, según el sitio donde se pierde la cohesión, se pueden dividir en intraepidérmicas, como el pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo, y subepidérmicas, como el penfigoide ampolloso, la epidermólisis ampollosa y el lupus ampolloso, entre otras. Estas son enfermedades graves, dada la pérdida de la barrera cutánea, lo que conlleva riesgos de infección sobreagregada, desequilibrio hidroelectrolítico, pérdida de proteínas y muerte.

Antes del advenimiento de los esteroides en los años 50, las enfermedades como el pénfigo vulgar en sus formas graves y generalizadas, eran esencialmente mortales. Con el uso de los esteroides sistémicos, la mortalidad ha disminuido alrededor del 10 %, y el objetivo terapéutico se dirigió a disminuir los efectos secundarios relacionados con los esteroides, por lo cual los protocolos de tratamiento en diferentes centros en el mundo, incluyeron los agentes inmunomoduladores, como la azatioprina, el micofenolato de mofetilo y la ciclofosfamida, por su efecto ahorrador de esteroides.

Las formas moderadas y graves de las enfermedades ampollosas requieren manejo hospitalario, con un equipo multidisciplinario que

incluye profesionales de Medicina Interna, Terapia Física, Nutrición, Infectología, Medicina del Dolor y Trabajo Social.

En este número de la revista, se publica la experiencia de la Universidad de Antioquia, en una serie de 99 casos de pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo y penfigoide ampolloso, manejados hospitalariamente entre 1995 y 2011. A la mayoría de pacientes se les administraron esteroides sistémicos y azatioprina. Se requirió un tiempo largo de hospitalización, de 31 a 60 días, lo que significa que son enfermedades que afectan notoriamente la calidad de vida y la dinámica de la vida familiar, siendo más

grave para aquellos pacientes que provienen de municipios lejanos al área metropolitana de Medellín y el valle del Aburrá. Algunos requirieron más de una hospitalización, una de cuyas principales causas fue la suspensión de los tratamientos y, en algunos, se debió a dificultades en el despacho de los medicamentos. Además de padecer una enfermedad tan grave, es inaudito que el paciente tenga que pasar por el calvario de la negación o el retraso en la entrega de los medicamentos.

"En el país, Lucy García y Carolina Concha de la Universidad del Valle publicaron en el 2010 el primer reporte sobre el uso exitoso de rituximab en un paciente con pénfigo vulgar, en quien había fracasado el tratamiento con esteroides, azatioprina y gammaglobulina."

En la actualidad, en el Servicio de Dermatología de la Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente Fundación, la mayoría de los pacientes siguen el esquema de un esteroide sistémico y un segundo inmunomodulador, bien sea azatioprina o micofenolato de mofetilo, y en casos asociados a sepsis u otras contraindicaciones de esteroides, se administra gammaglobulina intravenosa; el rituximab se ha empleado en algunos casos resistentes al tratamiento con estos medicamentos y, a la fecha, todavía no es un tratamiento de primera línea.

El rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20, se emplea en las formas graves, resistentes al tratamiento convencional. Su uso sigue estando por fuera de la etiqueta de este medicamento; sin embargo, ya se cuenta con resultados favorables en ensayos clínicos de asignación aleatoria.

En el país, Lucy García y Carolina Concha de la Universidad del Valle publicaron en el 2010 el primer reporte sobre el uso exitoso de rituximab en un paciente con pénfigo vulgar, en quien había fracasado el tratamiento con esteroides, azatioprina y gammaglobulina. Con el rituximab, se logró disminuir la dosis de los esteroides de mantenimiento, 20 mg/día, y el paciente no presentó recaídas ni efectos secundarios durante 9 meses de seguimiento¹. En el momento actual, en las principales ciudades del país se cuenta con experiencia en el uso del rituximab, con excelentes resultados.

Actualmente, existen barreras para que los pacientes continúen con sus tratamientos después del egreso hospitalario, lo que genera recaídas y reingresos; esta situación se evidencia en la serie de

casos de la Universidad de Antioquia, y exige mejoras en los servicios de salud y medidas de soporte para los pacientes y sus familias.

La comprensión de algunos mecanismos moleculares de los pénfigos ha permitido la identificación de blancos terapéuticos. Los autoanticuerpos contra las proteínas de adhesión intracelular desmogleína 1 y 3, tienen un papel patogénico principal, mientras que los autoanticuerpos contra las mitocondrias y la penfaxina, son secundarios. Los autoanticuerpos anti-descomolina-3 se han relacionado con las formas atípicas de pénfigos. Más recientemente, el papel de las citocinas IL-1 alfa y TNF-alfa han cobrado relevancia. En casos seleccionados, se han usado los anti-TNFa, sin embargo, la evidencia es controversial².

En el futuro del tratamiento de las enfermedades ampollas autoinmunitarias están los nuevos medicamentos biológicos anti-CD20.

En general, los anti-CD20 se dividen, según el tipo de reacción celular, en tipo I y en tipo II. Los de tipo I (rituximab, ofatumumab, veltuzumab y ocrelizumab) son activadores del complemento y la muerte celular dependiente del complemento. Los de tipo II (tositumomab, obinutuzumab/GA101) inducen la muerte celular directamente, con mínima activación de los mecanismos de muerte celular inducida por el complemento. Entre los productos biológicos anti-CD20, es de especial interés el veltuzumab por su administración subcutánea².

En el pénfigoide ampolloso, los autoanticuerpos contra los antígenos BP180 y BP230 de la membrana basal, inducen la formación de ampollas; en su mayoría, estos

son de tipo IgG, aunque también se han reportado autoanticuerpos de tipo IgE contra el antígeno BP180. Por esta razón, en casos seleccionados, pudiera ser de utilidad el bloqueo de la IgE con anticuerpos monoclonales contra la IgE, como el omalizumab^{2,3}.

Nuevos descubrimientos y desarrollo de medicamentos estarán por venir, y deben ir de la mano con políticas de salud fortalecidas y con el compromiso renovado de los dermatólogos en el cuidado de estos pacientes. El tratamiento de las enfermedades ampollas autoinmunitarias requiere, por parte del equipo de profesionales, un cuidado minucioso día tras día, reafirmar el juramento hipocrático frente al que sufre, pasar ronda los fines de semana, y lidiar con la administración hospitalaria y las empresas prestadoras de salud (EPS). Estos pacientes están en una situación muy frágil y la padecen en medio del drama humano que representa estar cubierto de ampollas, lejos de casa, adoloridos, luchando por la vida y con la incertidumbre la continuidad del tratamiento.

Es el amor por los pacientes, por la Dermatología, lo que impulsa al profesional a estar al pie de ellos; es ver que, con todas las batallas, la mayoría logran el control de su enfermedad y volver a su tierra. Para el futuro, el país necesita, no solo garantizar el acceso a los tratamientos, sino que requiere, sobre todo, más dermatólogos comprometidos con la dermatología clínica, dispuestos a salir de la zona de confort de la consulta externa programada. Preocupa que cada vez seamos menos y que enfermedades como estas se vayan quedando huérfanas.

REFERENCIAS

1. Concha C, García L. Uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) en paciente con pénfigo vulgar grave. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2010; 18: 25-30.
2. Abhishek D, Ansari A, Sharma N, Sarda A. Shifting focus in the therapeutics of immunobullous disease. *Indian J Dermatol.* 2017; 62: 282-90.
3. Balakirski G, Alkhateeb A, Merk HF, Leverkus M, Megahed M. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab as corticosteroid-sparing agent: Report of two cases and review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30:1778-82.

Margarita María Velásquez
EDITORA