



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



FORO DE RESIDENTES

FR - Doxiciclina, una alternativa efectiva, bien tolerada y de bajo coste como tratamiento de primera línea del penfigoide ampolloso



Doxycycline, a Well-Tolerated, Economic, and Effective Alternative for the First-Line Treatment of Bullous Pemphigoid

D. Morgado-Carrasco, C. Riquelme-Mac Loughlin, X. Fustà-Novell y P. Iranzo*

Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Penfigoide ampolloso;
Enfermedades ampollosas;
Tetraciclinas;
Doxiciclina;
Tratamiento

KEYWORDS

Bullous pemphigoid;
Blistering diseases;
Tetracyclines;
Doxycycline;
Therapy

El penfigoide ampolloso (PA) es la enfermedad ampollosa autoinmune más frecuente, y presenta una alta morbimortalidad. Su tratamiento es difícil, dada la elevada edad, comorbilidades y limitaciones cognitivas y/o físicas de los pacientes. Tradicionalmente se han utilizado corticoides orales a dosis de 0,5-1,5 mg/kg, pero se ha demostrado que

los corticoides tópicos de muy alta potencia (CTAP) aplicados en todo el cuerpo poseen una efectividad similar, con menos efectos adversos¹, recomendándose actualmente como tratamiento de primera línea en el PA²; sin embargo, su uso puede dificultarse por la falta de adherencia terapéutica, debido a las características del paciente, motivos logísticos o por efectos adversos asociados a su absorción sistémica. Entre otras alternativas de tratamiento, las tetraciclinas han sido ampliamente utilizadas para el tratamiento del PA, gracias a su efecto anti-inflamatorio (tabla), bajo coste y buena tolerabilidad, pero sin evidencia de calidad sobre su eficacia.

Recientemente, Williams et al.⁴ han publicado los resultados de un ensayo clínico aleatorizado de no inferioridad (definiendo un margen de efectividad del 37% como aceptable) entre doxiciclina 200 mg/día (132 pacientes) y prednisolona a 0,5 mg/kg/día (121 pacientes). A ambos grupos se les permitió aplicar CTAP solo en las lesiones cutáneas sin exceder los 30 g/semana, durante las 3 primeras semanas. La media de edad de los pacientes fue de 77 años y el 68% padecía de PA moderado o grave. Los principales parámetros a evaluar fueron la efectividad a las 6 semanas, definida como presentar ≤ 3 ampollas y la seguridad, cuantificando los efectos adversos graves a las 52 semanas. El 74% del grupo con doxiciclina alcanzó un control del PA a las 6 semanas, versus el 91% del grupo con prednisolona (diferencia ajustada del 18,6% [IC 90%: 11,1-26,1]), lo que permite concluir que la doxiciclina fue no inferior a prednisolona. Se presentaron efectos adversos graves en el

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: piranzo@clinic.cat (P. Iranzo).

Tabla Tetraciclinas en el tratamiento del penfigoide ampolloso

| | |
|-------------------------------------|---|
| <i>Possible mecanismo de acción</i> | Inhibición de la quimiotaxis y migración de neutrófilos, e indirectamente de la elastasa neutrófila Disminución de la activación y proliferación de linfocitos T, mastocitos y eosinófilos Inhibición de fosfolipasa A ₂ y de citoquinas proinflamatorias Inhibición de metaloproteinasas Aumento de producción de colágeno (efecto pro-anabólico) |
| <i>Precauciones</i> | |
| Efectos adversos cutáneos | Fototoxicidad dosis-dependiente, onicolisis |
| Poblaciones especiales | No recomendadas en el embarazo. Categoría D de la FDA No utilizar en menores de 8 años, puede ocasionar decoloración permanente de los dientes |

Fuente: Monk et al.³.

18% del grupo con doxiciclina y en el 36% con prednisolona, incluyendo 3 y 11 muertes relacionadas con el tratamiento, respectivamente. La tasa de recaídas fue similar en ambos grupos, así como la disminución del DLQI. Ambos tratamientos fueron menos efectivos en los pacientes con enfermedad grave, y el uso de corticoides tópicos fue mayor en el grupo con doxiciclina.

Pese a los cuestionamientos acerca de cómo se fijó el límite del 37% para aceptar la no inferioridad del tratamiento con doxiciclina (está basado en una encuesta a dermatólogos del Reino Unido, en la que estos respondieron que aceptarían hasta un 25% de reducción de la efectividad del tratamiento en pro de una disminución de los efectos adversos⁴), este estudio demuestra que la doxiciclina presenta una elevada efectividad, permitiendo un adecuado control de la enfermedad con menos efectos adversos y muertes que los corticoides orales. Además, el análisis de coste-efectividad de este estudio no encontró diferencias significativas entre el coste del tratamiento con doxiciclina y con prednisolona⁵.

En vista de estos resultados, consideramos una alternativa razonable iniciar el tratamiento del PA con doxiciclina y CTAP limitado a las lesiones cutáneas, y en caso de fracaso terapéutico, indicar corticoides orales.

Bibliografía

1. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med.* 2002;346:321–7.
2. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, et al. Management of bullous pemphigoid: The European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol.* 2015;172:867–77.
3. Monk E, Shalita A, Siegel DM. Clinical applications of non-antimicrobial tetracyclines in dermatology. *Pharmacol Res.* 2011;63:130–45.
4. Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E, et al. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: A pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2017;389(10079):1630–8.
5. Chalmers JR, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Childs M, Whitham D, et al. A randomised controlled trial to compare the safety, effectiveness and cost-effectiveness of doxycycline (200mg/day) with that of oral prednisolone (0.5mg/kg/day) for initial treatment of bullous pemphigoid: the Bullous Pemphigoid Steroids and Tetracyclines (BLISTER) trial. *Health Technol Assess.* 2017;21:1–90.