

# Utilidad de la combinación de doxiciclina oral y clobetasol tópico en cinco pacientes diabéticos con penfigoide ampollar

## Effectiveness of Oral Doxycycline and Topical Clobetasol in Five Diabetic Patients with Bullous Pemphigoid

Juan J. Salazar,<sup>1</sup> Gloria I. León-Quintero,<sup>1</sup> Eduardo N. Salazar,<sup>2</sup> Éder R. Juárez-Durán<sup>3</sup> y Elisa Vega Memije<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dermatólogo, Hospital San Javier, Guadalajara, Jalisco.

<sup>2</sup> Médico pasante en servicio social, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Campus Guadalajara.

<sup>3</sup> Investigador en ciencias médicas, Sección de Micología, Hospital Manuel Gea González, Ciudad de México.

<sup>4</sup> Dermatopatóloga, Hospital Manuel Gea González, Ciudad de México.

### RESUMEN

El penfigoide ampollar (PA) es una enfermedad ampollosa autoinmune causada por una respuesta humoral de anticuerpos IgG, y en la piel dirigidos contra los antígenos BP180 y BP230, que son proteínas específicas de los componentes de los hemidesmosomas de la membrana basal. Por otro lado, la diabetes mellitus es un problema importante de salud pública en México.

El objetivo de este trabajo es reportar la respuesta terapéutica a la combinación de doxiciclina oral y clobetasol tópico de cinco pacientes diabéticos que desarrollaron penfigoide ampollar. De acuerdo con los resultados, concluimos que esta combinación es una buena opción terapéutica en pacientes que presentan simultáneamente las dos patologías y así evitar las complicaciones de la terapia con corticosteroides sistémicos.

**PALABRAS CLAVE:** penfigoide ampollar, diabetes mellitus, doxiciclina, clobetasol.

### ABSTRACT

Bullous pemphigoid is an autoimmune bullous disease caused by cellular and humoral responses against hemidesmosome antigens bp180 and bp230. In the other hand, diabetes mellitus is an important public health problem in Mexico.

The objective of this paper is to report the therapeutic effectiveness of oral doxycycline and topical clobetasol in five diabetes patients with bullous pemphigoid. According to our results, we conclude that this combination is an adequate therapeutic option instead of systemic corticosteroids in patients with bullous pemphigoid and diabetes mellitus.

**KEYWORDS:** bullous pemphigoid, diabetes mellitus, doxycycline, clobetasol.

### Introducción

El penfigoide ampollar (PA) pertenece a un grupo de enfermedades que comparten características clínicas de vesículas y ampollas subepidérmicas, con infiltrado inflamatorio predominantemente de eosinófilos y en menor proporción con neutrófilos y presencia de anticuerpos IgG, tanto circulantes como unidos a la piel dirigidos contra proteínas específicas de componentes de la zona de la membrana basal en la unión dermoepidérmica.

Se considera un padecimiento autoinmune, con producción de autoanticuerpos de tipo IgG, BP 230 (BPAg1e) y BP 180 (BPAg2 o colágena XVII).<sup>1</sup>

También se ha asociado con la ingesta de numerosos medicamentos, como los hipoglucemiantes;<sup>2</sup> es más frecuente en personas mayores de 70 años, y su evolución es crónica y progresiva.<sup>3,5</sup>

La incidencia varía de acuerdo con las publicaciones consultadas, en las que se reportan de dos a 14 casos por millón de habitantes en Australia,<sup>3</sup> mientras que en Reino Unido y Europa Central varía en un rango de 14 a 42 pacientes por millón de habitantes y se ha duplicado en la última década.<sup>4</sup>

El tratamiento de primera línea son los corticosteroides sistémicos (CS). Diversos autores han utilizado

### CORRESPONDENCIA

Dr. Juan J. Salazar ■ jjfsalazar@hospitalsanjavier.com  
Hospital San Javier, Pablo Casals 640, Guadalajara, Jalisco

las tetraciclinas y sus derivados en pacientes con PA con buenos resultados.<sup>4,6-8</sup> El mecanismo por el cual se propone el uso de tetraciclinas y sus derivados se debe a sus propiedades antiinflamatorias que disminuyen el reclutamiento de mastocitos, neutrófilos y eosinófilos, e inhiben la liberación de citocinas proinflamatorias y metaloproteinasas.<sup>7</sup>

Nosotros decidimos tratar a los pacientes diabéticos que presentaron asociación con PA combinando doxiciclina oral con esteroides tópicos para el tratamiento y control de la enfermedad y así evitar las complicaciones inherentes al uso de los CS, como han propuesto diversos autores.<sup>4,6-8</sup>

### Material y métodos

Se incluyó a los pacientes que acudieron a nuestra consulta de enero a diciembre de 2018 que presentaron ampollas de al menos 5 mm de diámetro en por lo menos dos sitios del cuerpo, con confirmación histopatológica de penfigoide y diabetes mellitus de dos años de evolución confirmada por laboratorio. Los medicamentos que ingerían los pacientes en el momento de su diagnóstico se anotan en la tabla 1; en los casos en que se sospechó la asociación de algún medicamento con la presentación de PA se suspendió y se indicó otro fármaco de acuerdo con su médico tratante.

Se excluyó a los pacientes con alergia a las tetraciclinas, embarazo, lactancia, menores de 18 años o que recibieran vacunas con virus vivos atenuados.

Se indicó doxiciclina 100 mg cada 12 horas, clobetasol crema cada 12 horas e hidroxicina 10 mg cada 8 horas, se indicaron biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, examen general de orina, hemoglobina glucosilada y pruebas de función tiroidea cada cuatro semanas los primeros dos meses y después de forma trimestral.

De acuerdo con el protocolo de Kalinska-Bienias y colaboradores,<sup>7</sup> se definió control de la enfermedad cuando cesaron el prurito y la aparición de nuevas ampollas, la remisión completa se definió cuando las ampollas sanaron del todo y no se presentaron ampollas en los 14 días siguientes; la recaída se definió como la aparición de nuevas lesiones. Se ha seguido su evolución durante 12 meses.

### Resultados

En el periodo del estudio se diagnosticó PA en cinco pacientes diabéticos con una edad promedio de 73 años. En todos los casos la dermatosis inició con prurito intenso durante varios meses y se presentaron a consulta hasta la aparición de ampollas, cuando se confirmó el diagnóstico; la superficie corporal afectada varió de 4 a 9% en todos los pacientes; ninguno de ellos había recibido CS

**Tabla 1.** Características de los pacientes y su evolución.

PACIENTE	EDAD (AÑOS)	SEXO	COMORBILIDADES	TIEMPO DE EVOLUCIÓN DEL PENFIGOIDE	MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA CONTROL DE DM	MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA COMORBILIDADES	EVALUACIÓN A 4 SEMANAS	EVALUACIÓN A 8 SEMANAS	EVALUACIÓN A 12 MESES
1	73	M	Diabetes mellitus tipo 2 dislipidemia	3 meses	Insulina	Rivaroxabán	En actividad	Control	Remisión
2	88	F	Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, hipotiroidismo, insuficiencia cardíaca	4 meses	Insulina	Levotiroxina, macrodantina, dextansoprazol, pinaverio, apixaban, marcapaso	Control	Control	Remisión
3	60	F	Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, hipotiroidismo, dislipidemia	3 meses	Vildagliptina/metformina	Candesartán, amlodipino, hidroclorotiazida, pantoprazol, rosuvastatina, nebivolol, levotiroxina	En actividad	Control	Remisión
4	75	F	Diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, osteoporosis, depresión	5 meses	Vildagliptina	Pitavastatina, lorazepam	Control	Remisión	Remisión
5	69	F	Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia	3 meses	Metformina	Pravastatina, amlodipino	Control	Remisión	Remisión

en el momento de su evaluación inicial y en ninguno de los casos se encontró asociado a neoplasia maligna.

Todos los pacientes respondieron de forma satisfactoria al tratamiento. Como era de esperarse, la respuesta no fue tan rápida como habitualmente sucede con el uso de CS, sin embargo, los pacientes toleraron de forma adecuada el tratamiento y sólo se reportó intolerancia gástrica en uno de ellos, que se controló con omeprazol. En la figura 1 se muestra a la paciente número 2 al inicio, y en la figura 2 a la misma paciente dos meses después de iniciado el tratamiento.

Los pacientes 3 y 4 desarrollaron PA después de comenzar la ingesta de vildagliptina: el paciente 3 a los tres meses de iniciar el tratamiento y el paciente 4 a los cinco meses, por lo que se decidió retirar el medicamento y empezar otra terapia hipoglucemiante. Posterior a la mejoría clínica y desaparición de las lesiones, se mantuvo el tratamiento inicial de doxicilina y clobetasol durante un mes más, con completa remisión.

Los pacientes 1, 2 y 5, aun cuando tuvieron mejoría clínica, actualmente siguen en tratamiento con doxiciclina, aunque una dosis menor de 100 mg/día.

Los exámenes de laboratorio no mostraron alteraciones durante el seguimiento, especialmente la glicemia

y la hemoglobina glucosilada, que se mantuvieron sin cambios.

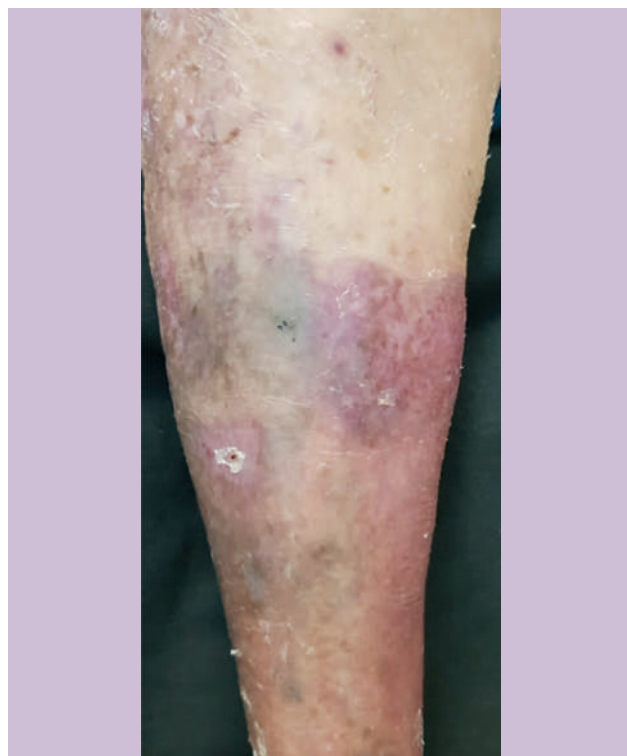
En la tabla 1 se encuentra un resumen de las comorbilidades de los pacientes, los medicamentos utilizados para el control de su glicemia al momento de su diagnóstico y la evolución.

## Discusión

La diabetes mellitus es un problema de salud pública en México. De acuerdo con el estudio de Bello-Chavolla y colaboradores,<sup>9</sup> se estima que 11.5 millones de mexicanos padecen diabetes mellitus tipo 2, por lo que es de esperar que coincida con alguna otra morbilidad, ya sea relacionada con la edad o por la ingesta de medicamentos. En nuestro medio se desconoce la incidencia de penfigoide ampollar. En la literatura se han reportado los inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PPD-4) como inductores de PA, desde 2012 lo hicieron Skandalis y colaboradores<sup>10</sup> y otros autores lo han seguido informando.<sup>11</sup> Dos de nuestros pacientes desarrollaron PA después de iniciar terapéutica hipoglucemiante con vildagliptina, aunque esta complicación es poco frecuente, los pacientes diabéticos que toman inhibidores PPD-4 tienen un riesgo tres veces mayor de desarrollar PA.<sup>2</sup> A la fecha se han reportado 50 medica-



**Figura 1.** Paciente 2, en la cara anterior de la pierna se observan ulceraciones epidérmicas, costras y escama.



**Figura 2.** Paciente 2, la piel se observa totalmente epitelizada a ocho semanas de iniciado el tratamiento. El prurito remitió a las tres semanas de comenzar el tratamiento y no se presentaron nuevas ampollas.

mentos como fármacos inductores de PA, de ellos, la vildagliptina es el único hipoglucemiante que se ha asociado a PA inducido por fármacos.<sup>12-14</sup> En un análisis de eventos adversos en pacientes japoneses, Arai y colaboradores<sup>15</sup> encontraron que la posibilidad de desarrollar PA secundaria a la ingesta de vildagliptina se incrementa en pacientes mayores de 60 años. Éste es un hecho que deben conocer los clínicos que atienden pacientes diabéticos.

En los casos que presentamos, dos pacientes estaban bajo tratamiento de su diabetes con vildagliptina, era de esperar que al suspender este medicamento los pacientes mejoraran tanto por la suspensión del hipoglucemiante como por el tratamiento de doxiciclina y clobetasol, tal como sucedió hasta la desaparición de las lesiones sin remisión. Los otros tres casos no tenían este antecedente y presentaron buena evolución.

A pesar de que es una muestra muy pequeña, nuestros resultados son consistentes con otros autores. En el estudio de Ahmed y colaboradores<sup>16</sup> se reportó que 50% de los pacientes con penfigoide ampollar que toman corticosteroides sistémicos presentan sepsis en el primer año después de haber sido diagnosticados, y 80% fallece. Por otra parte, Rozenblat y colaboradores<sup>17</sup> reportaron fallecimiento sólo en 17,5% a un año con doxiciclina. A la fecha todos nuestros pacientes se encuentran en remisión y con buen control de su glicemia, por lo que consideramos que la combinación de doxiciclina con clobetasol tópico es una opción útil para el control de PB en los pacientes diabéticos debido a su escasa repercusión en las comorbilidades que presentan los enfermos de edad avanzada.

Debido a los efectos colaterales de los CS, algunos autores han utilizado otras alternativas de tratamiento como metotrexato, nicotinamida, azatioprina y micofenolato;<sup>2,3</sup> en tanto que Grantham y colaboradores<sup>6</sup> proponen empezar con CS hasta controlar la enfermedad y continuar su control con doxiciclina. Actualmente se siguen otras líneas de tratamiento que han reportado buenos resultados con rituximab<sup>18</sup> o utilizando la combinación de rituximab e inmunoglobulina<sup>19</sup> en pacientes que fallaron en la terapia convencional, sin embargo, estos medicamentos se encuentran fuera de las posibilidades económicas en la mayoría de los pacientes mexicanos.

## Conclusión

La administración de doxiciclina oral y clobetasol tópico como tratamiento del penfigoide ampollar en pacientes diabéticos son una buena opción terapéutica en aquellos que presentan simultáneamente las dos patologías, y así se evitan las complicaciones de la terapia con corticosteroides sistémicos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Harberle S, Wei X, Bieber K, Goletz S, Ludwig R, Schmidt E, Enk A y Hadaschik E, Regulatory T-cell deficiency leads to pathogenic bullous pemphigoid antigen 230 autoantibody and autoimmune bullous disease, *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142:1831-42.
- Heymann W, Bullae for you: the increasing importance and implications of drug-induced bullous pemphigoid, *J Am Acad Dermatol* 2018; 79:1026-7.
- Kridin K, Shihade W y Bergman R, Mortality in patients with bullous pemphigoid: a retrospective cohort study, systematic review and meta-analysis, *Acta Derm Venereol* 2019; 99:72-7.
- Williams H, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec T, Schmidt E, Chalmers J, Childs M, Walton S, Harman K, Chapman A, Whitman D y Nunn A, Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomized controlled trial, *Lancet* 2017; 389(100079):1630-8.
- Lucariello R, Villablanca S, Mascaró J y Martin R, Association between bullous pemphigoid and malignancy, *Australasian J Dermatology* 2018; 59:253-60.
- Grantham H, Stocken D y Reynolds N, Doxycycline: a first-line treatment for bullous pemphigoid?, *The Lancet* 2017; 387:1586-88.
- Kalinska-Bienias A, Kowalczyk E, Jagielski P, Kowalewski C y Wozniak K, Tetracycline, nicotinamide, and lesionally administered clobetasol as a therapeutic option to prednisone in patients with bullous pemphigoid: a comparative, retrospective analysis of 106 patients with long-term follow-up, *Int J Dermatol* 2019; 58:172-7.
- Cardones AR y Hall R, Doxycycline and the treatment for bullous pemphigoid: what outcomes are most, *Br J Dermatol* 2017; 177:1145-7.
- Bello-Chavolla O, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas C y Hernández-Ávila M, Epidemiology of diabetes mellitus in Mexico, *Nutr Rev* 2017; 75:4-12.
- Skandalis K, Spirova M, Gaitanis G, Tsatsakaris A y Bassukas ID, Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26:249-53.
- Mendoza F, Martín-Gutiérrez F, Ríos-Martín J y Camacho-Martínez F, Three cases of bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: one due to linagliptin, *Dermatology* 2016; 232:249-53.
- Varpuluoma O, Forsti AK, Jokelainen J, Turpeinen M, Timonen M, Tasanen K y Huilaja L, Oral diabetes medications other than dipeptidyl peptidase 4 inhibitors are not associated with bullous pemphigoid: a Finnish nationwide case-control study, *J Am Acad Dermatol* 2018; 79:1034-8.
- Reolid A, Muñoz-Aceituno E, Rodríguez-Jiménez P, González-Rojano E, Llamas-Velasco M, Fraga J y Daudén E, Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. A case series and analysis of cases reported in the Spanish pharmacovigilance database, *Int J Dermatol* 2019; 59:197-206.
- Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, Cazzaniga S, Valero R, Richard MA y Feldmeyer L, Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland, *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:1090-6.
- Arai M, Shirakawa J, Konishi H, Sagawa N y Terauchi Y, Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. A disproportionality analysis based on the Japanese adverse drug event report database, *Diabetes Care* 2018; 41:e130-2.
- Ahmed A, Shetty S, Kaberi S y Spigelman Z, Treatment of recalcitrant bullous pemphigoid (BP) with a novel protocol: a retrospective study with a 6 year follow up, *J Am Acad Dermatol* 2016; 74:700-8.
- Rozenblat M, Halaj A, Rozenblat T, Fisher S, Sah M, Dodiuk-Gad R y Ziv M, Mortality and risk factors among Israeli bullous pemphigoid patients, *Arch of Dermatol Research* 2019; 311:19-27.
- Polansky M, Eisenstadt R, DeGrazia T, Zhao X, Liu Y y Feldman R, Rituximab therapy in patients with bullous pemphigoid: a retrospective study of 20 patients, *J Am Acad Dermatol* 2019; 81:179-86.