

## Administración de gammaglobulina en enfermedades ampollas graves. Reporte de la experiencia en un hospital universitario, Medellín, Colombia

### *Administration of gammaglobulin in severe blistering diseases. Experience report in a university hospital, Medellin, Colombia.*

Margarita Velásquez,<sup>1</sup> Adriana Zamudio,<sup>3</sup> María Isabel González,<sup>4</sup> Víctor Muñoz,<sup>1</sup> Andrea Vargas,<sup>1</sup> Carlos Montealegre,<sup>1</sup> María Natalia Mejía,<sup>1</sup> Alberto Uribe,<sup>1</sup> Claudia Palacios,<sup>1</sup> Luis Alfonso Correa,<sup>2</sup> Juan David Ruiz,<sup>2</sup> Juan Pablo Ospina,<sup>2</sup> Luis Carlos Ramírez<sup>5</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Describir la experiencia con la administración de gammaglobulina en pacientes con enfermedades ampollas autoinmunitarias graves, evaluados en el Servicio de Dermatología de la Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio retrospectivo que incluyó a pacientes con enfermedades ampollas diagnosticados de enero de 1999 a diciembre de 2018.

**RESULTADOS:** Se incluyeron seis pacientes (cinco mujeres y un hombre) con enfermedades ampollas: cinco con pénfigo vulgar y un caso de penfigoide ampolloso. Los pacientes fueron hospitalizados por padecer ampollas y en ellos estuvo contraindicada la administración de esteroides e inmunosupresores como primera línea de tratamiento debido a sepsis (cinco casos) y a necrosis avascular de cadera (un caso). Los promedios de edad y de superficie corporal afectada fueron 56 años y 33%, respectivamente. Se administró gammaglobulina, uno a seis ciclos, cada uno de 2-3 g/kg. Los ciclos se aplicaron cada 21 días. El caso 5, una vez curada la sepsis, recibió rituximab. Los pacientes 2, 3, 5 y 6 fueron dados de alta con alivio considerable de su condición clínica de base y aclaramiento de las lesiones. Los casos 1 y 4 fallecieron por choque séptico; el primero había tenido buena respuesta de las lesiones en la piel.

**CONCLUSIONES:** La gammaglobulina intravenosa parece ser benéfica cuando están contraindicados los esteroides para el tratamiento agudo de las enfermedades ampollas autoinmunitarias; sin embargo, hacen falta ensayos clínicos de asignación aleatoria que permitan obtener conclusiones basadas en la evidencia.

**PALABRAS CLAVE:** Pénfigo vulgar; penfigoide ampolloso; gammaglobulinas; septicemia.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To describe the experience with the administration of gammaglobulin in patients with severe autoimmune bullous diseases, evaluated in the Dermatology Service of the University of Antioquia, San Vicente Foundation University Hospital, Medellin, Colombia.

**MATERIAL AND METHOD:** A retrospective study that included patients with blistering diseases diagnosed from January 1999 to December 2018.

**RESULTS:** Six patients (five women and one man) with bullous diseases were included: five with pemphigus vulgaris and a case of bullous pemphigoid. Patients were hospitalized for blisters and in them the administration of steroids and immunosuppressants was contraindicated as the first line of treatment due to sepsis (five cases) and avascular

<sup>1</sup> Profesores de Dermatología, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina.

<sup>2</sup> Profesores de Dermatopatología, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina.

<sup>3</sup> Médica cirujana.

<sup>4</sup> Estudiante de Medicina, joven investigadora. Vicerrectoría de Investigación. Universidad de Antioquia. Centro de Investigaciones Dermatológicas, CIDERM, Antioquia, Colombia.

<sup>5</sup> Dermatólogo, Universidad de Antioquia, Antioquia, Colombia.

**Recibido:** mayo 2019

**Aceptado:** julio 2019

#### Correspondencia

Margarita Velásquez  
margarita.velasquez@udea.edu.co

#### Este artículo debe citarse como

Velásquez M, Zamudio A, González MI, Muñoz V y col. Administración de gammaglobulina en enfermedades ampollas graves. Reporte de la experiencia en un hospital universitario, Medellín, Colombia. Dermatol Rev Mex. 2020 enero-febrero;64(1):16-25.

hip necrosis (one case). The average age and body surface area affected were 56 years and 33%, respectively. Gammaglobulin was administered, one to six cycles, each 2-3 g/kg. The cycles were applied every 21 days. Case 5, once the sepsis was cured, received rituximab. Patients 2, 3, 5 and 6 were discharged with considerable relief of their underlying clinical condition and clearance of the lesions. Cases 1 and 4 died from septic shock; the former had had a good response to skin lesions.

**CONCLUSIONS:** Intravenous gammaglobulin seems to be beneficial when steroids are contraindicated for the acute treatment of autoimmune bullous diseases; however, randomized clinical trials that allow evidence-based conclusions are needed.

**KEYWORDS:** Pemphigus vulgaris; Bullous pemphigoid; Gammaglobulins; Septicemia.

## ANTECEDENTES

El enfoque terapéutico de las enfermedades ampollas autoinmunitarias representa un reto por su gravedad, las complicaciones que pueden padecer los pacientes y por la falta de ensayos clínicos de asignación aleatoria que permitan obtener conclusiones basadas en la evidencia de la efectividad de las opciones de tratamiento. Los esteroides e inmunomoduladores ahorradores de esteroides han sido el pilar del tratamiento, disminuyendo la mortalidad; sin embargo, no están exentos de efectos adversos importantes.<sup>1</sup> Antes de la administración de los esteroides el 100% de los pacientes morían en un periodo de cinco años; en la actualidad, aunque este porcentaje ha disminuido notablemente, a 10% o menos, es deseable la administración de tratamientos igual de efectivos y más seguros.<sup>2</sup> Algunos pacientes pueden tener contraindicaciones para la administración de esteroides, entre éstas: sepsis, necrosis avascular de la cadera y sicosis, que requieren regímenes libres de los mismos.<sup>3,4</sup> Debido a que el pénfigo vulgar y el penfigoide ampolloso son afecciones poco frecuentes y potencialmente fatales, en pacientes con infecciones severas en los que se contraindican los inmunosupresores, la inmunoglobulina representa una alternativa segura y eficaz.<sup>3</sup>

El objetivo de este trabajo es describir la experiencia con la administración de gammaglobulina en pacientes con enfermedades ampollas autoinmunitarias graves, evaluados en el Servicio de Dermatología de la Universidad de Antioquia, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, retrospectivo de pacientes con pénfigos y penfigoides atendidos en la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia, sede Hospital Universitario San Vicente Fundación. Se incluyeron los pacientes diagnosticados con enfermedades ampollas graves de enero de 1999 a diciembre de 2018.

Se incluyeron pacientes adultos, hospitalizados con diagnóstico de pénfigo o penfigoide por histopatología e inmunofluorescencia para IgG, IgM, IgA, C3. La cuantificación de los autoanticuerpos circulantes no está disponible en la ciudad. Se excluyeron los pacientes con datos incompletos. Para determinar el estadio de severidad global, se utilizó el porcentaje de superficie corporal afectada. Se recolectó la información de las historias clínicas y bases de datos del Servicio de Dermatología, de las

que se obtuvieron variables epidemiológicas y clínicas, y el registro fotográfico. La información fue manejada de forma ética, preservando la confidencialidad y el anonimato de los pacientes, quienes al momento de la hospitalización manifestaron su consentimiento informado por escrito para la toma de fotografías y el uso de la información con fines académicos.

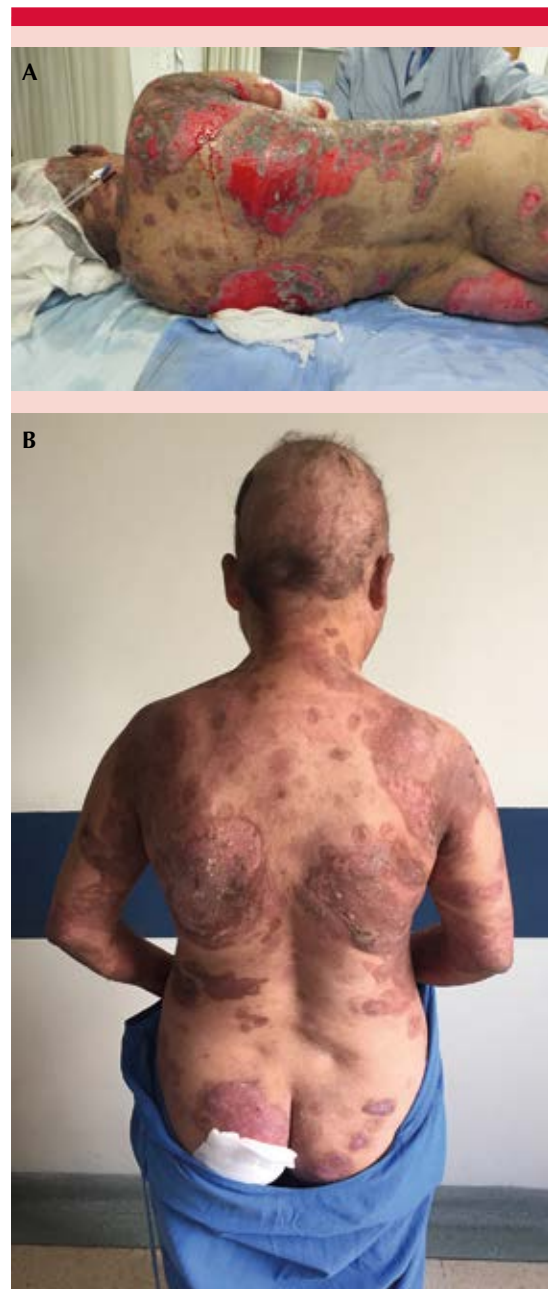
## RESULTADOS

En nuestra serie de pacientes, la IGIV contribuyó al control de la enfermedad vesiculoampollosa grave en cinco de los seis casos reportados, que tenían contraindicación para el tratamiento con esteroides y en condiciones de alto riesgo de muerte, 4 de los 6 pacientes fueron dados de alta en remisión.

Los pacientes se seleccionaron para recibir el tratamiento de acuerdo con la gravedad de su enfermedad de base y la contraindicación para recibir esteroides como terapia de primera línea.

Los casos 2, 3, 5 y 6, a pesar de las múltiples comorbilidades, la resistencia a la terapia inicial y las complicaciones (sepsis), fueron dados de alta con una respuesta clínica satisfactoria, en remisión de la enfermedad (**Figuras 1 a 4**). Los casos 1 y 4 fallecieron por sepsis, pese al esfuerzo terapéutico, ambas pacientes con pénfigo vulgar grave. La paciente 4 solo alcanzó a recibir un ciclo de gammaglobulina. En el **Cuadro 1** se resumen los casos.

La paciente del caso 1, además de la afectación cutánea, tuvo sepsis por *Klebsiella pneumoniae* BLEA + (beta lactamasa de espectro extendido), recibió tratamiento antibiótico con moxifloxacina y dapsona, además de dos ciclos de IGIV luego de los cuales había tenido buena respuesta clínica de las lesiones en la piel, pero padeció choque séptico y falleció.

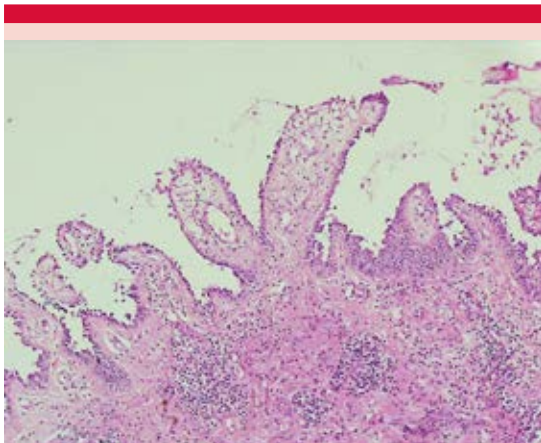


**Figura 1.** Caso 3. **A.** Pénfigo vulgar y sepsis. **B.** Después de tres ciclos de gammaglobulina, uno cada tres semanas.

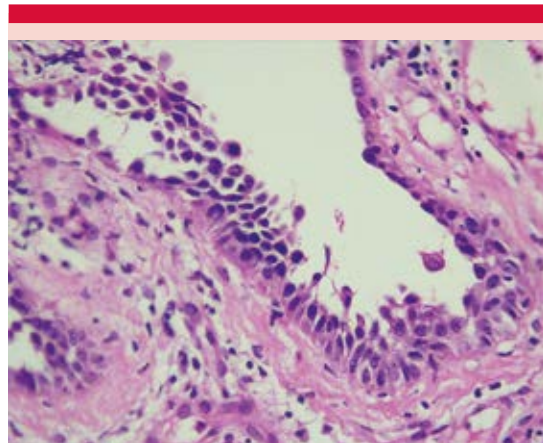
La paciente del caso 4 tuvo un cuadro infeccioso por *Streptococcus gordonii*, que fue tratado



**Figura 2.** Caso 2. Pénfigo vulgar resistente a esteroides y sepsis. **A.** Tres ciclos de gammaglobulina durante la sepsis. **B.** Después de otros tres ciclos por mala respuesta a esteroides.



**Figura 3.** Caso 5, 10X. Se observa en la epidermis pérdida de las capas córneas, granular y escamosa, quedando solamente la capa de células basales en forma de lápida.



**Figura 4.** Caso 5, 40X. Imagen de hilera de queratinocitos basales en forma de lápidas sepulcrales. Además, infiltrado inflamatorio mononuclear de distribución perivascular.



**Cuadro 1.** Características clínicas de los pacientes tratados con gammaglobulina

Caso	Edad (años)	Sexo	Antecedentes personales	Enfermedad	Mucosas afectadas	Tratamientos previos	%SC previo a administración de IgIV	Contraindicación para recibir esteroides	Dosis de IgIV	Núm. de ciclos	%SC posterior a la administración de IgIV	Administración de rituximab	Desenlace	Tratamiento al alta
1	46	Fem	Mielitis transversa	Pénfigo vulgar	Oral	Micofenolato, dapsona	25	Necrosis avascular femoral y humeral, sepsis	2 g/kg IV en 5 días	2	5	No	Muerte	NA
2	39	Fem	Epilepsia dislipidemia	Pénfigo vulgar	Oral	Pulsos de metilprednisolona, prednisolona, micofenolato	15	Sepsis resistente a esteroides	2 g/kg IV en 5ías	6	0	No	Alta	Micofenolato 2 g/d, prednisolona 40 mg/d, betametasona 0.05% tópica cada 24 horas
3	41	Fem	Sin antecedentes	Pénfigo vulgar	Oral y genital	Prednisolona	40	Sepsis	3 g/kg IV en 3 días	3	0	No	Alta	Prednisolona 40 mg/d
4	58	Fem	Obesidad, diabetes	Pénfigo vulgar	Oral y genital	Esteroides tópicos	30	Sepsis	2 g/kg IV en 5 días	1	30	No	Muerte	NA
5	72	Fem	Hipertensión, diabetes con mal control metabólico, hipotiroidismo	Pénfigo vulgar	Oral y anal	Prednisolona, azatioprina	60	Sepsis	2 g/kg IV en 5 días	4	5	Sí posterior a los cuatro ciclos de IGIV	Alta	Prednisolona 30 mg/d, azatioprina 200 mg/d
6	80	Masc	Hipertensión, diabetes, insuficiencia cardiaca, desnutrición crónica	Penfigoide ampoloso	Oral	Prednisolona	30	Sepsis	2 g/kg IV en 5 días	2	0	No	Alta	Prednisolona 30 mg/d, betametasona 0.05% tópica cada 12 horas

%SC: porcentaje de superficie corporal afectada; IV: intravenosa; NA: no aplica.

con antibiótico de amplio espectro, ampicilina sulbactam, dirigido por cultivo, con buena respuesta y cese de la aparición de las lesiones en la piel. Una vez terminado el esquema de antibióticos, se reinició el tratamiento inmunomodulador con prednisolona y azatriopina, recayó del cuadro infeccioso, progresó rápidamente a choque séptico y falleció.

## DISCUSIÓN

Las enfermedades ampollas autoinmunitarias son un grupo de afecciones en las que se pierde la cohesión de la piel; se dividen en intraepidérmicas o pénfigos y subepidérmicas, que incluyen el pénfigoide ampolloso y la epidermolisis ampollosa, entre otras.

En el grupo de los pénfigos hay seis variantes, el más común es el pénfigo vulgar con incidencia de 0.1 a 0.5 por 100,000 habitantes. Afecta a hombres y mujeres, con ligero predominio en las mujeres (1.5:1) y tiene pico de manifestación entre la cuarta y quinta décadas de la vida.<sup>5,6</sup> La gravedad de la enfermedad se basa en un curso progresivo que se acompaña de aumento del catabolismo corporal con pérdida de fluidos corporales y proteínas e infecciones bacterianas y virales secundarias, que pueden conducir a sepsis, insuficiencia cardíaca y muerte. Desde el punto de vista histológico, la formación de ampollas intraepidérmicas es secundaria a acantólisis y desde la perspectiva inmunopatológica por la existencia de IgG unida y circulante dirigida contra las proteínas de adhesión (desmogleína 3, 1 o ambas) y otros antígenos (por receptor de acetilcolina y penfaxina) en la superficie celular de los queratinocitos.<sup>6,7</sup> En la mayoría de los pacientes, la actividad de la enfermedad está estrechamente relacionada con las concentraciones séricas de autoanticuerpos. Las lesiones comienzan en 70 a 90% de los casos por lesiones en las mucosas, principalmente en la cavidad oral, que afectan la mucosa bucal, gingival o am-

bas, son dolorosas y persistentes e interfieren con la alimentación. Menos comunes son las lesiones oculares no cicatriciales y nasales, también son posibles erosiones laríngeas, esofágicas y rectales. La afectación cutánea puede aparecer varias semanas o meses después de las lesiones en las mucosas y se manifiesta con ampollas flácidas de contenido claro, poco visibles, debido a que la piel se erosiona rápidamente y con el tiempo evoluciona a costras.

Las lesiones pueden ser localizadas o generalizadas y predominan en las áreas seboreicas (tórax, cara, cuero cabelludo, región interescapular), las regiones con estrés mecánico y las extremidades. El diagnóstico de pénfigo se basa en cuatro criterios: manifestación clínica con signo Nikolsky positivo, histopatología, la inmunofluorescencia directa de la piel perilesional y la detección serológica de autoanticuerpos séricos contra la superficie de células epiteliales.<sup>8</sup>

Los hallazgos histopatológicos más significativos son: ampolla suprabasal cuyo techo es la capa de células escamosas y el piso o base de la ampolla compuesto de células basales, que se adhieren a las papilas dérmicas en forma de lápidas, el contenido de la ampolla puede incluir células inflamatorias, principalmente eosinófilos, el corion muestra infiltrado inflamatorio mononuclear con eosinófilos intersticiales.

Los hallazgos a la inmunofluorescencia directa son la positividad intraepitelial para IgG y C3, que en ocasiones es más fuerte en el tercio inferior del epitelio.

Desde que se inició el tratamiento en el decenio de 1950 los corticoesteroides sistémicos han sido y son el tratamiento de primera línea a pesar de la alta morbilidad que implica su administración (nivel de evidencia A 2-3). El consenso americano de manejo de pénfigo vulgar y las guías europeas avalan esta indicación en combinación

con medicamentos inmunosupresores, principalmente azatioprina a dosis de 2-3 mg/kg/día (nivel de evidencia C1), micofenolato mofetilo a dosis de 2-3 g/día (nivel de evidencia C1). En pacientes con pénfigo vulgar grave, los esteroides más el rituximab son la primera línea de tratamiento.<sup>8-12</sup> No se ha establecido la dosis óptima de los mismos, pero se sugiere comenzar con una dosis de prednisolona entre 1.0-1.5 mg/kg/día, debido a que la evidencia respecto a dosis más altas no ha sido concluyente y, por el contrario, sugiere mayores eventos adversos *versus* el tratamiento convencional.<sup>13</sup>

Como segunda línea debe considerarse cambiar a un agente alternativo ahorrador de esteroides y como terapia de tercera línea deben considerarse opciones de tratamiento adicionales basadas en la evaluación de las necesidades individuales del paciente y el consenso del equipo multidisciplinario. Las opciones incluyen: ciclofosfamida (nivel de evidencia C) inmunoadsorción, inmunoglobulina intravenosa (nivel de evidencia B1), metotrexato (nivel de evidencia C2), plasmáferesis (nivel de evidencia C1) o intercambio de plasma.<sup>10</sup>

El pénfigoide ampolloso es la enfermedad autoinmunitaria subepidérmica más común de la piel. Afecta típicamente a ancianos con incidencia pico a la edad de 80 años, no tiene predilección étnica, racial o de género conocida, su incidencia es de 7 por millón de habitantes por año y se distingue clínicamente por una erupción ampollosa y pruriginosa generalizada, con signo de Nikolsky negativo. En la fase prodrómica de la enfermedad los signos y síntomas con frecuencia son inespecíficos, se asocian con prurito leve a moderado solo o con excoriaciones y eccema, lesiones papulares y urticariales que pueden persistir por varias semanas o meses como los únicos hallazgos. Se relaciona con una respuesta humoral y celular dirigida contra dos autoantígenos bien caracterizados: antígeno

BP 180 y antígeno BP 230, ambos componentes de los hemidesmosomas del queratinocito que son complejos promotores de adhesión célula basal-membrana basal.

El examen histológico de la piel en la fase prodrómica puede mostrar hallazgos típicos de urticaria con edema dérmico y abundantes eosinófilos intersticiales, en la fase activa muestra ampolla subepidérmica sin necrosis epidérmica cuyo techo es la capa de células basales y el piso la dermis papilar, el contenido de la ampolla incluye eosinófilos, el corion muestra infiltrado dérmico superficial compuesto por linfocitos, histiocitos y eosinófilos en abundante cantidad.<sup>6,7</sup>

La inmunofluorescencia con técnica de hendidura salina revela positividad lineal en el techo de la ampolla para IgG y C3, lo que la diferencia de la epidermólisis ampollosa adquirida, cuya positividad es lineal para los mismos marcadores, pero en el piso de la ampolla.

Al seleccionar un tratamiento debe considerarse que se trata de una enfermedad con elevada morbilidad (aunque inferior a la de otras enfermedades ampollosas, como el pénfigo vulgar) y que afecta principalmente a personas de edad avanzada, por lo que es preferible prescribir fármacos lo menos tóxicos posible.<sup>14</sup> El tratamiento de primera línea son los esteroides, según la extensión y afectación de la piel. Si la enfermedad es localizada y con actividad leve se sugiere iniciar con corticoesteroides tópicos de alta potencia, excepto en la cara (nivel de evidencia 1), de segunda elección son los corticoesteroides orales (nivel de evidencia 1), tetraciclina más nicotinamida (nivel de evidencia 2), dapsona, sulfonamidas (nivel de evidencia 3), inmunomoduladores tópicos como el tacrolimus (nivel de evidencia 4) y cuando la enfermedad es generalizada, continúan los esteroides tópicos o sistémicos como tratamiento de primera línea

y como segunda opción la combinación de los mismos con azatioprina (nivel de evidencia 1), micofenolato (nivel de evidencia 1), tetraciclina más nicotinamida (nivel de evidencia 2) y metotrexato (nivel de evidencia 3), entre otros.<sup>15</sup>

En los casos con enfermedad generalizada que no responden a pesar de varias semanas de terapia intensiva con combinación tópica y esteroides sistémicos, las siguientes opciones terapéuticas podrían considerarse: anticuerpo monoclonal anti-CD20 o anti-IgE (nivel de evidencia 4), inmunoglobulinas intravenosas (nivel de evidencia 3), inmunoadsorción (nivel de evidencia 4), intercambio de plasma (nivel de evidencia 1) y ciclofosfamida (nivel de evidencia 3).<sup>15,16</sup>

El nivel de evidencia que apoya la prescripción de estos tratamientos es bajo, porque existen pocos ensayos clínicos de asignación aleatoria y la mayor parte corresponde a reportes de casos con muestras pequeñas. Esto, en parte, porque la incidencia de las enfermedades es baja, la heterogeneidad entre un paciente y otro muy amplia, el costo de algunos medicamentos es elevado y la gravedad de las enfermedades impide el uso del placebo en ensayos controlados aleatorios, lo que hace aún más difícil encontrar grandes series de casos.<sup>3</sup>

En algunos pacientes, la remisión completa (cicatrización de todas las lesiones con la mínima inmunosupresión) no se logra con los tratamientos convencionales o están contraindicados, por esta razón, se han reportado en la bibliografía científica otras terapias, como la IGIV.<sup>3,4</sup>

La IGIV no se fabrica, pero se purifica a partir de plasma humano proveniente de donantes sanos, alrededor de 3000-10,000 por lote. Es un concentrado formado en su mayor parte por IgG y pequeñas cantidades de IgA e IgM, por lo que su administración actual se relaciona con

baja incidencia de efectos secundarios.<sup>17</sup> Estos parámetros de alta calidad y seguridad han contribuido al aumento de la administración clínica de IGIV a pesar de un número aún limitado de indicaciones avaladas por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos. En general, la terapia con IGIV está actualmente autorizada en Estados Unidos para el tratamiento de las siguientes enfermedades: inmunodeficiencias primarias, púrpura trombocitopénica idiopática, infección por VIH en pediatría, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Kawasaki, leucemia linfocítica crónica de células B y trasplante de médula ósea en mayores de 20 años. A pesar de esto, 50-60% de las ventas mundiales de IGIV son para el tratamiento de numerosas enfermedades inmunomediadas, como: esclerosis múltiple, miastenia gravis, dermatomiositis, dermatitis atópica, pioderma gangrenoso, urticaria crónica y enfermedades autoinmunitarias ampollas en dermatología.<sup>4</sup>

Los mecanismos de acción de la gammaglobulina aún son tema de estudio y no están bien dilucidados; se han descrito: inducción del bloqueo funcional de los receptores Fc, neutralización e inhibición de autoanticuerpos, inhibición del complemento, modulación de la producción de citocinas (incluidas IL-1, 2, 3, 4, 5, 10, TNF- $\alpha$  y GM-CSF) y las propiedades de las células dendríticas, inhibición o activación de la muerte celular por unión al receptor Fas, aumento de la sensibilidad a los esteroides, inducción de linfocitos reguladores productores de IL-10, denominados B10. Se ha reportado previamente el alivio rápido de la enfermedad y un efecto de ahorro de los glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con pénfigo vulgar.<sup>17</sup>

Respecto a la administración de IGIV y las formas graves de enfermedades ampollas autoinmunitarias, las experiencias son particularmente buenas en pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo y epidermolísis ampollas adquirida. Sin embargo,



la administración de IGIV también puede estar indicada en formas severas de penfigoide ampolloso, dermatosis ampollosa por depósitos de IgA, entre otras.<sup>4</sup> Las guías y consensos de expertos en pénfigo vulgar y en penfigoide ampolloso recomiendan la administración de IGIV como tratamiento de tercera línea.<sup>10,15</sup> La evidencia más fuerte a favor es para los casos resistentes a la terapia con esteroides sistémicos e inmunomoduladores en el caso de los pacientes con pénfigo vulgar y de esteroides tópicos o sistémicos en combinación en el penfigoide ampolloso o con contraindicación de la administración de los mismos, como ya se mencionó. En consecuencia, la inmunoglobulina debe prescribirse principalmente como terapia coadyuvante, que se administra mientras se restablece nuevamente el sistema inmunológico y se continúa con el manejo inmunosupresor convencional. También se recomienda en los pacientes resistentes al tratamiento con rituximab y en embarazadas.<sup>9</sup>

Las dosis recomendadas son de 2 a 3 g/kg de peso corporal, administrada en dos a cinco días, inicialmente cada cuatro semanas y aumentar gradualmente a intervalos de seis semanas. No se aconsejan intervalos más largos entre infusiones debido a la vida media de la IGIV (aproximadamente tres semanas).<sup>3</sup> El estudio multicéntrico con mayor número de pacientes, con distribución al azar, doble ciego, fue realizado en Japón por Amagai y colaboradores en 61 pacientes, que confirmó la efectividad de un solo ciclo de terapia con dosis altas de IGIV (400 mg/kg/día), durante cinco días en pacientes con pénfigo resistente a los esteroides.<sup>1,8</sup> Aunque las reacciones adversas con IGIV son mínimas, durante la infusión pueden manifestarse temblor, taquicardia, hipertensión, febrícula, mialgias, lumbalgia, náuseas, vómitos, disnea, etc. Debe tenerse precaución en los pacientes con déficit de inmunoglobulina A por el riesgo de anafilaxia y en los pacientes con episodios frecuentes de migraña porque pueden padecer meningitis

aséptica que es de alivio espontáneo.<sup>4</sup> En nuestra serie de casos, no hubo reacciones adversas a la gammaglobulina y fue bien tolerada por todos los pacientes.

La mejor evidencia disponible para el pénfigo vulgar y penfigoide ampolloso en la bibliografía indica que la IGIV es eficaz y tiene buen perfil de seguridad. Así lo ratifica una revisión sistemática realizada entre 1999 y 2010 que tomó 23 estudios y series de casos diferentes con 260 pacientes reportados en donde la IGIV demostró un efecto de ahorro de corticoesteroides, descenso de los anticuerpos patógenos circulantes y remisión clínica sostenida a largo plazo (se observó durante al menos dos años después de la interrupción de IGIV). Específicamente en el penfigoide ampolloso el beneficio adicional fue que la IGIV evitó la progresión de la enfermedad e impidió la afectación de nuevas regiones corporales, aunque no se vieron diferencias en la concentración de autoanticuerpos que permanecieron estables.<sup>3</sup>

Al momento actual, la aplicación del rituximab es la terapia de primera línea en pénfigo vulgar moderado y grave, debido a sus propiedades para eliminar los linfocitos B CD20+ y así disminuir la carga de anticuerpos. Se propone que la administración conjunta de IGIV ayudaría a restablecer la tolerancia inmunológica y permitir remisiones prolongadas,<sup>18</sup> evidencias a las que se debe estar atento en el futuro.

## CONCLUSIÓN

Presentamos una serie de casos en los que la gammaglobulina intravenosa fue una alternativa de tratamiento eficaz y seguro en pacientes con pénfigo y penfigoide grave con contraindicación temporal a esteroides sistémicos a dosis altas. En condiciones de enfermedad ampollosa grave y sepsis, en las que se esperaría que todos los pacientes fallecieran, cuatro de seis pudieron

ser dados de alta en buenas condiciones y en remisión de la enfermedad ampollas.

A futuro se requieren más estudios de las opciones de tratamiento de las diferentes enfermedades ampollas, de la administración de gammaglobulina y su posible papel en la restauración de la tolerancia inmunológica.

### Agradecimientos

Al laboratorio de Dermatopatología, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Antioquia, Colombia.

### Conflictos de interés

MV participó en las guías de uso de gammaglobulina.

### REFERENCIAS

- Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, Hanada K, Aiba S, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(4):595-603. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.052.
- Savin JA. International mortality from bullous diseases since 1950. *Br J Dermatol* 1976;94(2):179-89. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1976.tb04368.x
- Gürçan HM, Jeph S, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune mucocutaneous blistering diseases: a review of the evidence for its efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol* 2010;11(5):315-26. doi: 10.2165/11533290-000000000-00000.
- Enk AH, Hadaschik EN, Eming R, Fierlbeck G, French LE, Girolomoni G, et al. European Guidelines (S1) on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(10):1657-1669. doi: 10.1111/jdv.13725.
- Baum S, Sakka N, Artsi O, Trau H, Barzilai A. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. *Autoimmun Rev* 2014;13(4-5):482-9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.047.
- Velásquez MM, Hoyos JG, Cartro LA, editores. Enfermedades ampollas autoinmunitarias: pasado, presente y futuro. Bogotá: Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica; 2017.
- Stanley JR. Pemphigus. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th ed. New York: McGraw Hill; 2008:459-468.
- 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(4):867-77. doi: 10.1111/bjd.13717.
- Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, et al. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. *J Am Acad Dermatol*. 2018 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021.
- Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1170-1201. doi: 10.1111/bjd.15930.
- European Dermatology Forum. Guideline on the diagnosis and treatment of autoimmune bullous diseases - Pemphigoid. Berlin: Universitätsmedizin Berlin; 2017.
- Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, et al. Pemphigus. S2 guideline for diagnosis and treatment - Guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(3):405-14. doi: 10.1111/jdv.12772.
- Mentink LF, Mackenzie MW, Tóth GG, Laseur M, Lambert FP, Veeger NJGM, et al. Randomized controlled trial of adjuvant oral dexamethasone pulse therapy in pemphigus vulgaris: PEMPULS trial. *Arch Dermatol* 2006;142(5):570-6. DOI: 10.1001/archderm.142.5.570
- Amagai M. Pénfigo. En: Callen JP, Cowen EW, Hruza GJ, Jorizzo JL, Lui H, Requena L, et al, editors. *Dermatología*. 4ª ed. Madrid: Elsevier; 2019:494-509.
- Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF, Highet AS, Kirtschig G. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012. *Br J Dermatol* 2012;167(6):1200-14. doi: 10.1111/bjd.12072.
- Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy JM. Penfigoide ampollas: guía de manejo práctico. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105 (4):328-346. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.10.022>
- Prins C, Gelfand EW, French LE. Intravenous immunoglobulin: Properties, mode of action and practical use in dermatology. *Acta Derm Venereol* 2007;87(3):206-18. DOI: 10.2340/00015555-0249
- Brown AE, Motaparthy K, Hsu S. Rituximab and intravenous immunoglobulin as alternatives to long-term systemic corticosteroids in the treatment of pemphigus: A single center case series of 63 patients. *Dermatol Online J* 2018;23(12). pii: 13030/qt96v387cj.