

Eficacia y seguridad de rituximab en pénfigo vulgar

Effectiveness and safety of rituximab in pemphigus vulgaris

Sr. Director:

El pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmune ampollosa, mucocutánea, de carácter crónico, donde las lesiones de la mucosa bucal pueden anteceder a las lesiones cutáneas. Esta enfermedad, poco frecuente, aparece más en adultos de 40 a 60 años y parece afectar sobre todo a determinadas razas y etnias, como a los judíos y a los habitantes del mediterráneo¹. Histológicamente la enfermedad se caracteriza por una separación entre los queratinocitos (acantolisis) en la capa suprabasal de la epidermis. La ruptura de las uniones intercelulares está mediada por la acción de anticuerpos tipo IgG, que actúan contra la estructura de los desmosomas, más específicamente sobre la desmogleína 3. Los pacientes presentan ampollas que pueden aparecer en cualquier localización del cuerpo y que se rompen formando erosiones de aspecto ulcerado, muy dolorosas y recubiertas con material purulento acompañadas de otros síntomas como fiebre, malestar general, cefaleas, disfagia, etc.^{1,2}, con un importante compromiso del estado general².

Describimos dos casos de pénfigo vulgar refractario al tratamiento habitual en el que se recurrió al uso de rituximab, previa autorización por uso compasivo.

Caso 1

Mujer de 68 años, que en octubre de 2006 acude a urgencias por cuadro de odinodisfagia intensa, lesiones orofaríngeas y limitación para la ingesta. La paciente ingresa en el servicio de otorrinolaringología y es derivada al servicio de dermatología quien confirma el diagnóstico a través de una biopsia de piel de espalda en placa erosiva. Es dada de alta con tratamiento corticoide, sin resultados satisfactorios. Se trató con micofenolato de mofetilo 500 mg cada 12 h y deflazacort 30 mg al día, manteniéndose las lesiones orales.

En abril de 2008 se inicia tratamiento con infliximab previa realización de analítica y confirmación de mantoux (–) a dosis de 5 mg/kg seguida de dosis adicionales a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera infusión con persistencia de las lesiones orales y extensión a axila derecha y glúteo. El fármaco fue bien tolerado. Durante el tratamiento con infliximab se acompañó de micofenolato de mofetilo 500 mg cada 12 h y deflazacort 7,5 mg al día así como enjuagues con tetraciclina.

Se decidió iniciar tratamiento con rituximab a dosis de 375 mg/m² al día realizando la primera infusión en junio de 2008 (600 mg) con buena tolerancia manteniendo igual dosis de micofenolato y prednisona 15 mg al día. Tras recibir 2 perfusiones ingresó en el servicio de medicina interna por cuadro con fiebre elevada de posible origen central y vómito ocasional. Recibió la 3.ª perfusión durante el ingreso sin reacciones adversas y fue dada de alta por mejoría. La última se administró los primeros días del mes de julio de 2008. Los

valores analíticos durante las perfusiones y posterior a ellas no fueron relevantes. En agosto, la paciente presentó fiebre nocturna y aunque las ampollas en la zona axilar y lumbar se habían cerrado, aparecieron nuevas erosiones en paladar y mucosa yugal izquierda que fueron tratadas con clobetasol en solución hidroalcohólica. En septiembre, la paciente mejoró de las lesiones orales y desapareció la fiebre cambiando el tratamiento de clobetasol por enjuagues de tetraciclina y añadiendo fluconazol 50 mg al día por presentar masas blanquecinas orales. En enero de 2009 no presentó erosiones. El único tratamiento hasta junio de 2009 fue prednisona 10 mg a días alternos.

Caso 2

Mujer de 26 años que ingresa en el servicio de dermatología en septiembre de 2008 por lesiones vesicoampollosas generalizadas desde hace 3 semanas precedido de un cuadro de erosiones y úlceras bucales de casi 3 meses de evolución, siendo diagnosticada de pénfigo vulgar mediante biopsia. Es dada de alta con prednisona 60 mg al día durante un mes disminuyendo luego a 15 mg. En noviembre persisten las lesiones en labio inferior, mucosa yugal, parte superior de la espalda y zona submamaria, pautándose micofenolato de mofetilo 1000 mg cada 12 h que deja de tomar por intolerancia gastrointestinal y prednisona 45 mg al día. En diciembre presenta nuevas ampollas en abdomen, pubis y parte alta de la espalda y se pauta nuevamente micofenolato. En enero continúa con múltiples erosiones, por lo que se plantea iniciar rituximab igual dosis que el caso anterior, asociando azatioprina 150 mg y prednisona 30 mg al día. En febrero comienza el tratamiento con rituximab 600 mg a la semana siendo bien tolerado y completando 4 dosis. Los datos analíticos fueron irrelevantes. La paciente mejora de todas sus lesiones, presentando únicamente alguna vesícula en la mucosa oral por lo que en marzo se reduce la dosis de prednisona a 15 mg al día y continua con igual dosis de azatioprina, la cual deja de tomar por vómitos repetidos, continuando sin erosiones hasta junio de 2009 y siendo su único tratamiento prednisona 15 mg a días alternos.

Discusión

El tratamiento habitual del pénfigo vulgar se basa en corticoterapia oral y tópica, inmunosupresores, antiinflamatorios y tetraciclina como terapia coadyudante. Otras terapias usadas son crisoterapia, plasmaféresis y fotoleucoféresis².

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano, obtenido por ingeniería genética, que representa una inmunoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la IgG1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y cadenas pesadas murinas. Está indicado para el tratamiento del linfoma no-Hodgkin y artritis reumatoide³.

Hay descritos en la bibliografía casos de pénfigo vulgar refractarios al tratamiento habitual que han sido tratados con rituximab a dosis única⁴, con rituximab semanal durante 4 semanas^{5,6} o con rituximab semanal durante 3 semanas seguida de inmunoglobulina IV en la cuarta semana⁷.

En nuestros pacientes y debido a la escasa respuesta con el tratamiento habitual así como con infliximab en el caso 1, se utilizó rituximab, con resolución de las lesiones

mucocutáneas y controlándose la enfermedad con dosis bajas de inmunosupresores manteniéndose las pacientes en remisión actualmente. En otros casos publicados⁸ la remisión de la enfermedad se mantuvo una media de 7,7 meses. La fiebre en el caso 1 se interpretó como un efecto secundario a rituximab, ya que tuvo coincidencia temporal con las infusiones, y los exámenes para despistaje por otras causas fueron negativos. Los efectos adversos a largo plazo en pacientes con enfermedades autoinmunes son todavía desconocidos siendo, en general, los más importantes por su gravedad las infecciones⁸.

Bibliografía

1. Nunes R, Lauro Gilberto, Moresco V, Raquel, Marley G, Silva B, Cristina da, Matesanz Pérez P. Pénfigo vulgar: Caso clínico. *Av Odontostomatol.* [periódico en la Internet]. 2005 Ago [citado 28-05-2009]; 21(4): 189–3. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo.php>.
2. Lazarde L, Janet y Campos CH, María T. Pénfigo vulgar bucal precedido de lesiones Cutáneas: reporte de un caso. *Acta odontol. venez.* [online]. ene. 2004; vol. 42; no.1 [citado 28-05-2009], p. 41–3. Disponible en http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652004000100010&lng=es&nrm=iso. ISSN0001-6365h.
3. Ficha técnica de Mabthera[®] Laboratorio Roche Registration Limited. 2008.
4. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med.* 2007;357:545–52.
5. Cianchini G, Corona RM, Frezzolini A, Ruffelli M, Didona B, Puddu P. Treatment of Severe Pemphigus With Rituximab. *Arch Dermatol.* 2007;143:1033–8.
6. Goh MS, McCormack C, Dinh HV, Welsh B, Foley P, Prince HM. Rituximab in the adjuvant treatment of pemphigus vulgaris: a prospective open-label pilot study in five patients. *Br J Dermatol.* 2007;157:1271–3.
7. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2006;355:1772–9.
8. Pitarch G, Sánchez-Carazo JL, Pardo J, Torrijos A, Roche E, Fortea JM. Tratamiento de pénfigo vulgar grave resistente con rituximab. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:48–51.

A. Alonso Sánchez^{a,*}, S. García Rodríguez^a, Á. López Ávila^b y S. Rabell Iñigo^a

^aServicio de Farmacia, Hospital Universitario Santa María del Rosell, Cartagena, Murcia, España

^bServicio de Dermatología, Hospital Universitario Santa María del Rosell, Cartagena, Murcia, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alisvita@hotmail.com
(A. Alonso Sánchez).

doi:10.1016/j.farma.2009.10.002

Rabdomiolisis y acidosis metabólica asociada al uso de propofol[☆]

Rhabdomyolysis and metabolic acidosis associated with propofol use

Sr. Director:

El propofol es un potente agente anestésico de acción corta utilizado en las unidades de cuidados intensivos (UCI) para la sedación de pacientes con ventilación mecánica. Su rápido comienzo de acción (aproximadamente 30 s), rápida distribución y corta semivida de eliminación hacen del propofol un agente ideal para el tratamiento de pacientes críticos. Además, no se acumula en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

A pesar de las ventajas farmacológicas y clínicas inherentes de la terapia con propofol, su uso está asociado a efectos adversos. El más común es la hipotensión, que aparece en aproximadamente el 26% de los pacientes¹. Otros efectos adversos comunes son la bradicardia, la depresión respiratoria y la acidosis metabólica. Además, pueden aparecer flebitis e hipertrigliceridemia asociadas a la formulación lipídica del propofol².

El síndrome por infusión de propofol (SIP) es una entidad rara pero a menudo fatal, descrita en pacientes pediátricos críticamente enfermos que han recibido propofol en infusión a dosis altas durante largos periodos^{1,3}. En los últimos años, han aparecido publicados también casos en adultos^{3,4}. Los rasgos clínicos que caracterizan a este síndrome son el desarrollo de acidosis láctica severa, rabdomiolisis, fallo cardíaco, hepático y renal e incremento de la lipemia. En su estadio avanzado, puede derivar en bradicardia aguda, que suele ser refractaria al tratamiento, y que puede progresar a asistolia³. Entre los casos de SIP documentados, la mortalidad asociada es del 64%¹. La relación entre el SIP y la muerte por infarto de miocardio en niños está bien documentada en la literatura. Sin embargo, hay pocos datos sobre este síndrome en pacientes adultos críticamente enfermos⁴.

A continuación, se describe el caso de una paciente que desarrolló un cuadro de rabdomiolisis, acidosis metabólica e hiperpotasemia tras la administración de propofol, compatible con el SIP.

Mujer de 20 años y 55 kg de peso que ingresa por traumatismo craneoencefálico (TCE) tras accidente de tráfico. Durante su estancia en UCI mantuvo presiones intracraneales altas, por lo que requirió sedación con propofol y midazolam, cargas de manitol y suero hipertónico e hiperventilación moderada. La paciente recibió propofol en infusión continua a una dosis de entre 2,6–6 mg/kg/h durante 5 días, deteniéndose por hipotensión. El quinto día inició un cuadro brusco de trastornos del ritmo cardíaco con bradicardia. El ionograma objetivaba potasio de 7 mmol/L y fosfato

[☆]Declaración de publicación preliminar: este trabajo fue presentado como comunicación tipo póster en el 53 congreso de la SEFH.