

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v67i4.8989>

Pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo: revisión de los tratamientos actuales

Pemphigus vulgaris and foliaceus: An overview of the current therapies.

Natasha Alexandra Medina Vicent

Resumen

Los pénfigos son un conjunto de enfermedades autoinmunitarias caracterizadas por la producción de autoanticuerpos contra antígenos de los desmosomas, en especial las desmogleínas 1 y 3; se manifiestan con ampollas intraepidérmicas en la piel y las mucosas, originadas por la separación de las células epidérmicas por un proceso llamado acantólisis. El diagnóstico se establece basado en las manifestaciones clínicas y se confirma con el estudio histológico, pruebas serológicas y con inmunofluorescencia. Los corticosteroides junto con agentes inmunosupresores han sido la piedra angular del tratamiento contra el pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo por varias décadas, esto ha mejorado el pronóstico de los pacientes; sin embargo, los índices de mortalidad son elevados, ya que esta terapia puede causar supresión prolongada del sistema inmunológico, provocando efectos secundarios catastróficos. Recientemente el enfoque terapéutico ha girado en torno a estrategias inmunosupresoras específicas, como el rituximab, anticuerpo monoclonal anti-CD20; la evidencia actual apunta a que su eficacia es superior cuando se administra temprano en el curso de la enfermedad; por ello, debe prescribirse como medicamento de primera línea en las formas moderadas y severas, para así aumentar la eficacia y mejorar el pronóstico de los pacientes. Esta revisión se enfoca en el tratamiento actual del pénfigo, basado en la bibliografía más actualizada, como las guías del manejo del pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo de la Academia Europea de Dermatología y Venereología, así como otros artículos relevantes para el tema.

PALABRAS CLAVE: Pénfigo; pénfigo vulgar; pénfigo foliáceo; acantólisis; epidermis; rituximab.

Abstract

Pemphigus are a group of autoimmune diseases characterized by the production of autoantibodies against desmosome antigens, especially desmogleins 1 and 3. They manifest with intraepidermal blisters on the skin and mucous membranes, caused by the separation of epidermal cells by a process called acantholysis. Diagnosis is made based on clinical manifestations and is confirmed by histological, serological and immunofluorescence tests. Corticosteroids and immunosuppressive agents have been the cornerstone of treatment against pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus for several decades, this has improved the prognosis of patients; however, mortality remains high since this therapy can cause prolonged suppression of the immune system and may cause catastrophic side effects. Recently, the therapeutic approach has revolved around specific immunosuppressive strategies such as rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody. Current evidence indicates that its efficacy is superior when administered early in the course of the disease, which is why it should be used as first-line medication in moderate and severe forms of the disease to increase efficacy and improve patient prognosis. This review focuses on the current treatment of pemphigus, based on the most up to date literature such as the guidelines for the management of pemphigus vulgaris and foliaceus of the European Academy of Dermatology and Venereology, as well as other articles relevant to the subject.

KEYWORDS: Pemphigus; Pemphigus vulgaris; Pemphigus foliaceus; Acantholysis; Epidermis; Rituximab.

Médico cirujano. Residente de Medicina Interna, Hospital Médica Sur, Ciudad de México.

Recibido: marzo 2022

Aceptado: agosto 2022

Correspondencia

Natasha Alexandra Medina Vicent
natashamv95@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Medina-Vicent NA. Pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo: revisión de los tratamientos actuales. Dermatol Rev Mex 2023; 67 (4): 518-529.



Para todo tipo de *pitiriasis capitis*¹

- ✓ **Alivio rápido**
de la descamación y el prurito.¹
- ✓ **Potente actividad**
contra *Trichophyton spp.*, *Epidermophyton spp.*,
Microsporum spp. y levaduras como: *Candida spp.*
y *Malassezia spp.* (*Pityrosporum spp.*).¹
- ✓ **Buen perfil de seguridad.**
Mínimas reacciones adversas.¹

Nizoral[®] *gel* 2%

Ketoconazol

Para todo tipo de *pitiriasis capitis*¹

Tratamiento:

- ✓ **Aplicar completamente** en el cuero cabelludo afectado,
2 veces a la semana, durante 2 a 4 semanas.¹
- ✓ **Dejar Nizoral[®] gel 2%**
durante **3-5 minutos**
antes de enjuagar.¹

durante
3-5
minutos



Profilaxis:

- ✓ **Una vez** cada
1-2 semanas.¹

MATERIAL PARA USO EXCLUSIVO DE LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

ANTECEDENTES

El grupo de los pénfigos incluye enfermedades caracterizadas por ampollas intraepidérmicas en la piel y las mucosas, son de significancia clínica, ya que pueden llevar a morbilidad y mortalidad elevadas si no se tratan adecuadamente.^{1,2} Los anticuerpos contra los antígenos de los desmosomas, en especial la desmogleína 1 y 3, son la base del diagnóstico y del tratamiento.^{3,4,5} Existen varias formas clínicas de pénfigo, el pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo son los más frecuentes.

El pénfigo vulgar, aunque raro, es la enfermedad ampollosa autoinmunitaria más frecuente.¹ Se ha observado en todas las edades y predomina entre 40 y 60 años; afecta a todas las razas, principalmente a judíos y ocurre entre ambos sexos con leve predominio en mujeres, con una relación 1.5:1. La incidencia varía de 0.5 a 3.2 por 100,000 habitantes por año a 1 a 16 por millón por año. La mortalidad es del 17.7%, el choque séptico es la principal causa de muerte.^{1,4} Tiene un efecto importante en la calidad de vida de los pacientes, en gran parte por su curso clínico impredecible y su tendencia a las recaídas. La terapia convencional consta de corticosteroides y agentes inmunosupresores.

Los estudios recientes sugieren la administración de rituximab, que es un anticuerpo anti-CD20, se prescribe junto con los corticosteroides como primera línea en casos de pénfigo vulgar severo.

Con base en los datos en la bibliografía, este artículo tiene como objetivo hacer una revisión actualizada del tema y de las nuevas líneas de tratamiento, como el rituximab.^{6,7}

ETIOPATOGENIA

Aunque se desconoce la causa precisa, existe predisposición genética, que se relaciona con ciertos haplotipos de HLA, específicamente con HLA-DR4 en judíos, HLA-DR14 y HLA-DR10

en mexicanos con pénfigo vulgar y HLA-DR1 en mexicanos con pénfigo seborreico. Algunos casos son inducidos por antiinflamatorios no esteroideos, como fenilbutazona y piroxicam y sus derivados: rifampicina y captopril.^{6,8} También las quemaduras y la radioterapia se han relacionado con la enfermedad.

El pénfigo es una enfermedad relacionada con la producción de autoanticuerpos de clase IgG dirigidos contra antígenos de los desmosomas, en particular contra las desmogleínas 1 y 3 que causan acantólisis. En el pénfigo vulgar los anticuerpos están dirigidos contra la desmogleína 3, una proteína de 140 kDa, y en el pénfigo foliáceo, contra la desmogleína 1, una proteína de 165 kDa, ambas proteínas forman parte de la familia de las cadherinas. Los títulos de anticuerpos se relacionan con la gravedad de la enfermedad, aunque no siempre hay correlación. Los anticuerpos IgG1 e IgG4 indican enfermedad activa, mientras que los anticuerpos IgG2 se encuentran en periodos de remisión.^{1,8}

Pénfigo vulgar

La evolución del pénfigo vulgar típicamente comienza con la aparición de ulceraciones mucosas muy dolorosas, especialmente en la boca, síntomas acompañantes pueden ser sialorrea y salivación sanguinolenta.^{4,5} Semanas o meses después comienzan a surgir lesiones en otras áreas de la piel, con predominio en la piel cabelluda, los pliegues inguinales y axilares, el ombligo y la región submamaria. Las ampollas intraepidérmicas son flácidas de 1 a 2 cm y al romperse dejan zonas desnudas, costras melicéricas y excoriaciones.^{3,4,5} El paciente manifiesta dolor y en algunas ocasiones prurito. A la presión con el pulgar sobre la piel sana perilesional se desprende la ampolla, a esto se le conoce como signo de Nikolsky positivo; una presión fuerte y directa del pulgar sobre la ampolla produce extensión lateral de la misma, se le llama signo de Asboe-Hansen.^{1,4} Las variantes clínicas incluyen

el pénfigo vulgar que sólo afecta las mucosas y se correlaciona con autoanticuerpos anti-Dsg3; el pénfigo vulgar con afectación a la piel o la forma clásica mucocutánea con anti-Dsg1 y anti-Dsg3.^{6,7}

Pénfigo foliáceo

El nivel de formación de ampollas en el pénfigo foliáceo es elevado en el estrato córneo de la epidermis, por esto las ampollas son aún más frágiles que en el pénfigo vulgar y tal vez no se observe ninguna ampolla intacta. El pénfigo foliáceo es una dermatosis que empieza como pénfigo o un cuadro semejante a dermatitis seborreica y se extiende a eritrodermia exfoliativa o rezumante, de Darier. El anticuerpo que participa en esta enfermedad está dirigido contra la desmogleína 1 y por lo regular las superficies mucosas no están afectadas. El pénfigo foliáceo brasileño, *fogo selvagem* o pénfigo endémico sudamericano, es endémico en las zonas rurales de Sudamérica, se cree que es causado por un ciclo de insecto-vector-virus. Afecta a adolescentes y adultos jóvenes.^{4,5,6}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del pénfigo se basa en cuatro criterios: manifestación clínica, histopatología, inmunofluorescencia directa para examinar el área perilesional o una biopsia de mucosas y la detección serológica de anticuerpos contra la célula epitelial por inmunofluorescencia indirecta o ELISA Dsg1 y Dsg3.^{7,9,10}

Histopatología

Se recomienda preferentemente una biopsia con sacabocado de 3 a 5 mm de una vesícula reciente (menos de 24 horas) o una tercera parte de la porción periférica de una ampolla y dos terceras partes de la piel perilesional; debe ponerse en una solución de formaldehído al 10%. Posteriormente se hace el análisis

histopatológico, donde se observa: acantólisis intraepidérmica suprabasal en pénfigo vulgar o acantólisis en el estrato granular en pénfigo foliáceo. En los pénfigos vulgar y vegetante la ampolla es suprabasal y en el foliáceo y seborreico es subcorneal.^{7,9,10}

Inmunofluorescencia directa

El mejor lugar para realizar la biopsia es una zona de piel de aspecto normal y de preferencia no expuesta a la luz solar. En la inmunofluorescencia directa se encuentran depósitos de inmunoglobulina de tipo IgG con isotipos IgG1 e IgG4 con una configuración en panal de abeja, también pueden encontrarse depósitos de C3 en la superficie epidérmica.¹⁰

Inmunofluorescencia indirecta

Variedad de inmunofluorescencia en la cual los anticuerpos específicos no marcados se unen al antígeno y posteriormente al anticuerpo marcado con fluorocromo, es más sensible que la inmunofluorescencia directa. Los títulos de anticuerpos antiepiteliales circulantes se correlacionan con la actividad de la enfermedad y este método es de gran ayuda para evaluar la respuesta terapéutica.^{1,10}

Técnica enzimática

La valoración inmunoabsorbente ligada a enzimas (ELISA) permite la detección de anti-DSG IgG, que es positiva en más del 95% de los casos y correlaciona la extensión y actividad de la enfermedad.^{3,10}

Datos de laboratorio

Suele haber anemia, leucocitosis, eosinofilia, disminución de la concentración de proteínas plasmáticas, inversión de la proporción entre albúmina y globulina y aumento de la sedimentación eritrocítica.^{1,3}

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es controlar y curar las áreas de piel o mucosa afectadas, así como minimizar lo más posible los efectos secundarios del tratamiento, mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar los cuadros recurrentes.

El manejo inicial, diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones extensas de la enfermedad requieren la hospitalización del paciente hasta que se logre el control de la afección. En los pacientes con enfermedad leve y localizada puede vigilarse la enfermedad de forma ambulatoria.^{7,11,12}

Se define pénfigo leve como: pénfigo foliáceo que afecta menos del 5% de la superficie corporal total; pénfigo vulgar el que afecta menos del 5% de la superficie corporal total y causa lesiones orales limitadas que no afectan la ingesta de comida o que no requieren analgésicos o el índice del área afectada en pénfigo (PDAI) igual o menor de 15.^{1,7}

El índice del área afectada en pénfigo o PDAI califica la actividad de la enfermedad según la ubicación anatómica y el tamaño de las lesiones. Se dispone de un máximo de 120 puntos para calificar la actividad de la piel sin incluir la piel cabelluda, 10 para la actividad de la piel cabelluda y 120 puntos para la actividad de las mucosas, con una puntuación máxima de 250 puntos.¹⁴

Tratamiento de primera línea del pénfigo foliáceo leve

Dapsona: Dosis inicial de 50 a 100 mg al día hasta 1.5 mg/kg,¹⁰ usualmente combinada con corticosteroides tópicos. Sin embargo, el 50% de los pacientes que comienzan con dapsona sin corticosteroides recaen y posteriormente necesitarán corticosteroide sistémico. También pueden administrarse corticosteroides tópicos de clase

III o IV de forma aislada si existen lesiones limitadas o corticosteroides sistémicos: prednisona 0.5-1.0 mg/kg al día. Otra opción es el rituximab: dos infusiones de 1 g separadas por dos semanas, solo o en combinación con esteroides tópicos o prednisona oral; pueden dejar de administrarse los corticosteroides después de 3 a 4 meses del inicio del tratamiento.¹⁰ **Figura 1**

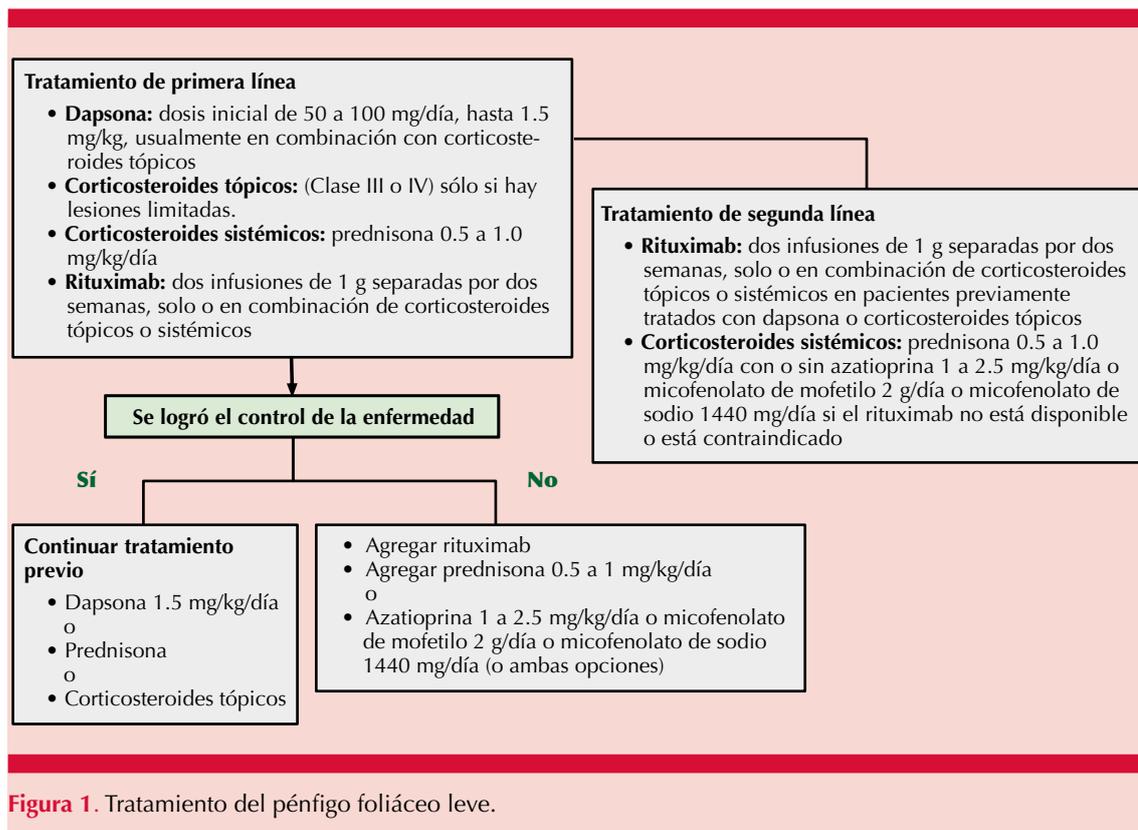
Si el control se logra con el tratamiento de primera línea, entonces debe continuarse con el esquema prescrito hasta el momento, pero si no se logra debe pasarse al tratamiento de segunda línea.^{7,10}

Tratamiento de segunda línea del pénfigo foliáceo leve

En los pacientes que aún tienen persistencia de lesiones activas y detección de anticuerpos séricos anti-Dsg1 y que además ya han sido tratados con dapsona, corticosteroides tópicos o ambos se recomienda:

- Rituximab: dos infusiones de 1 g separadas por dos semanas cada una, solo o asociado con corticosteroides orales (prednisona oral 0.5 mg/kg al día) con un descenso rápido a fin de suspenderlos después de 3 o 4 meses del inicio del tratamiento.
- Corticosteroides sistémicos: prednisona 0.5-1.0 mg/kg al día con o sin azatioprina (1 a 2.5 mg/kg al día) o micofenolato de mofetilo 2 g al día o micofenolato de sodio 1440 mg al día en caso de que el rituximab no esté disponible o esté contraindicado.
- En los pacientes que inicialmente comenzaron tratamiento con corticosteroides orales y tienen lesiones activas y persistentes debe agregarse rituximab al tratamiento.

La azatioprina es inmunosupresor y citotóxico, análogo de la purina, se convierte en 6-mer-



captapurina e inhibe la síntesis de ADN por disminución de las reservas de nucleótidos en los linfocitos T y B. Su acción terapéutica provoca un efecto ahorrador de esteroides, reduciendo la toxicidad asociada con altas dosis y con la administración prolongada de los mismos.¹³

Tratamiento de primera línea del pénfigo vulgar

Rituximab: dos infusiones de 1 g con dos semanas de separación entre cada una, puede acompañarse de prednisona oral 0.5 mg/kg al día con un descenso rápido, para suspender los corticosteroides después de 3 a 4 meses del inicio del tratamiento.

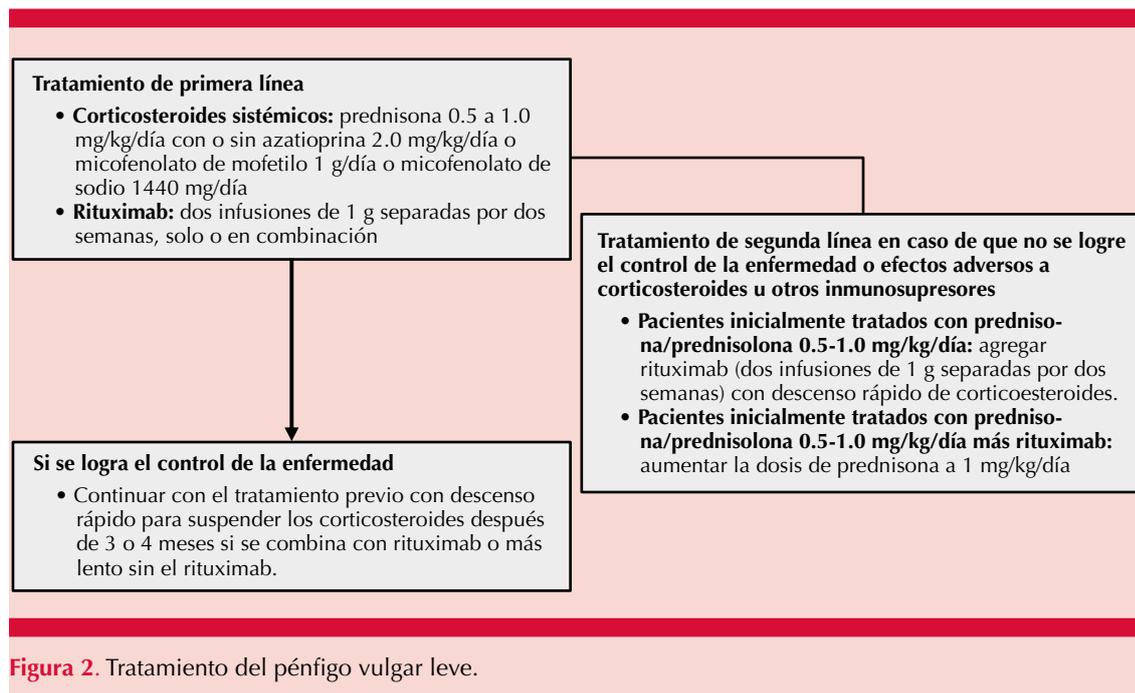
- Corticosteroides sistémicos: prednisona 0.5 a 1.0 mg/kg/día con o sin azatioprina 2 mg/kg al día o micofenolato de mofe-

tilo 2 g al día o micofenolato de sodio 1440 mg al día.

Tratamiento de segunda línea del pénfigo vulgar

Se utiliza si el control de la enfermedad no se alcanzó o si ocurrieron efectos adversos con la administración de corticosteroides o en caso de contraindicación de los inmunosupresores convencionales como se muestra en la **Figura 2.**

- Pacientes que inicialmente fueron tratados con prednisona o prednisolona 0.5-1.0 mg/kg al día: agregar rituximab, dos infusiones de 1 g con dos semanas de separación.
- Pacientes inicialmente tratados con prednisona o prednisolona 0.5-1.0 mg/kg al



día en combinación con rituximab: incrementar la dosis de prednisona a 1 mg/kg al día.⁷

Tratamiento del pénfigo vulgar o foliáceo moderado a severo

Se define como pénfigo vulgar o foliáceo severo:

- Afectación múltiple de mucosas en pénfigo vulgar: oral, nasofaríngeo, conjuntival o genital.
- Lesiones orales severas o disfagia con pérdida de peso.
- Dolor significativo.
- Lesiones cutáneas en más del 5% de la superficie corporal total.
- Pénfigo moderado: PDAI de 15 a 45.
- Severo: PDAI mayor de 45.

Manejo de primera línea

- Rituximab: dos infusiones de 1 g con dos semanas de separación, asociado con un corticosteroide sistémico, prednisona 1 mg/kg al día; deben suspenderse los corticosteroides a los 6 meses del inicio del tratamiento.¹⁰
- Corticosteroides sistémicos: prednisona oral 1 a 1.5 mg/kg al día, sola o en combinación con un inmunosupresor como azatioprina 1 a 2.5 mg/kg al día o micofenolato de mofetilo 2 g al día o micofenolato de sodio 1440 mg al día. En especial en pacientes con riesgo elevado de efectos secundarios de los corticosteroides por su administración prolongada o si no se pueden tratar con rituximab.^{2,6,10}

En los pacientes que tienen remisión completa y que inicialmente tuvieron manifestaciones

severas o que tienen altos títulos de anticuerpos anti-Dsg al tercer mes debe mantenerse el tratamiento hasta el sexto mes con rituximab 500 mg o 1 g. En los pacientes que no tuvieron remisión completa de la enfermedad debe darse tratamiento con 2 g de rituximab.

El mantenimiento a los 12 y 18 meses debe hacerse con 500 mg de rituximab en dichos meses en pacientes con remisión completa y en particular en pacientes que aún tienen anticuerpos anti-Dsg.^{7,10,14}

Deben medirse las concentraciones de anticuerpos anti-Dsg cada 6 meses para tener vigilancia adecuada de la enfermedad.

En pacientes sin control de la enfermedad a las semanas 3 a 4:

- Si inicialmente fueron tratados con rituximab y prednisona debe incrementarse la dosis de prednisona a 1.5 mg/kg al día o administrar pulsos de corticosteroides intravenosos.
- Pulsos con corticosteroide intravenoso: metilprednisolona 0.5 a 1 g al día con intervalos de 3 a 4 semanas.
- Si inicialmente se trató con prednisona sistémica a dosis de 1.0 mg/kg al día debe incrementarse la dosis de prednisona a 1.5 mg/kg al día más rituximab (2 x 1 g) o debe agregarse un inmunosupresor como azatioprina de 1 a 2.5 mg/kg al día o micofenolato de mofetilo 2 g al día o micofenolato de sodio 1440 mg al día.^{10,11}

En los pacientes con pénfigo severo o resistente se recomiendan otras tres líneas de tratamiento:

- Inmunoglobulina IV 2 g/kg/ciclo (2-5 días consecutivos cada 4 semanas). Un efecto secundario importante de esta terapia es una meningitis aséptica, en especial en

los pacientes con migraña. La deficiencia de IgA es una contraindicación absoluta para el tratamiento con IVIG.

- Corticosteroide intravenoso con pulsos de metilprednisolona 0.5 a 1 g al día o dexametasona 100 mg al día durante tres días consecutivos en intervalos de 3 a 4 semanas.
- Inmunoadsorción con un mínimo de dos ciclos con 3 a 4 días consecutivos cada 4 semanas. Las contraindicaciones son infecciones sistémicas severas, enfermedad cardiovascular severa, alergias al tratamiento, administración de IECAS y diátesis hemorrágicas.¹⁰

Inmunosupresores coadyuvantes convencionales: pueden considerarse primera línea si el rituximab no está disponible o está contraindicado. **Figura 3**

- Azatioprina 1 a 2.5 mg/kg al día. La primera semana debe comenzar con 50 mg al día para detectar reacciones idiosincráticas y después incrementar la dosis de manera paulatina hasta alcanzar la deseada.^{10,11}
- Micofenolato de mofetilo 2 g al día o ácido micofenólico 1440 mg al día. Debe aumentarse la dosis con una cápsula de 500 mg por semana hasta alcanzar la dosis deseada para tener mejor tolerancia gastrointestinal.¹⁰

Como tercera línea puede prescribirse ciclofosfamida (50 mg al día vía oral o 500-750 mg al mes IV); deben considerarse sus efectos adversos.

Tratamiento de soporte

Pueden considerarse inyecciones intralesionales de corticosteroides (acetónido de triamcinolona) para tratar lesiones aisladas de la mucosa oral,

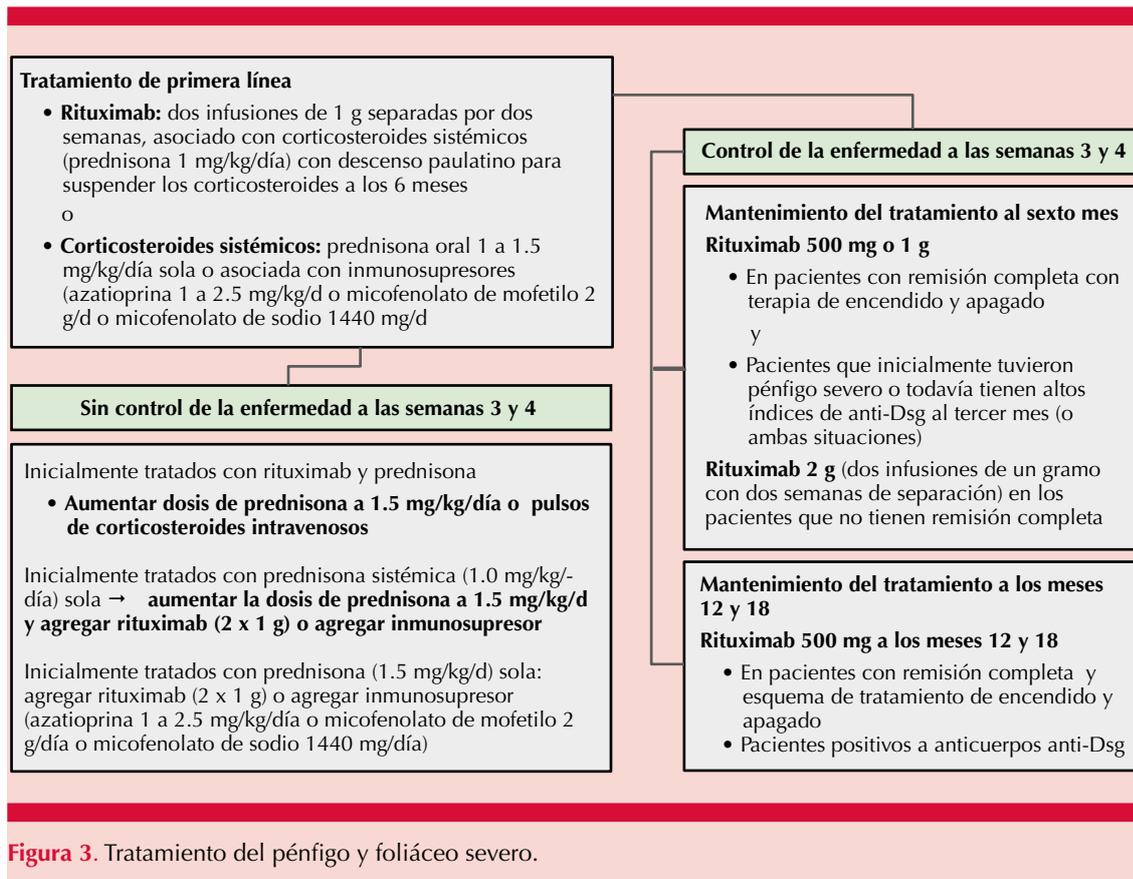


Figura 3. Tratamiento del pénfigo y foliáceo severo.

labios y piel, así como el tratamiento coadyuvante tópico con corticosteroides superpotentes (propionato de clobetasol o acetónido de triamcinolona en gel) directamente en las erosiones orales sumada a tratamiento sistémico.¹⁰

Los baños con antisépticos pueden realizarse en pacientes con lesiones extensas, se recomienda cubrir las lesiones erosivas con emolientes locales y compresas. Los analgésicos como paracetamol, metamizol y opioides pueden administrarse en caso necesario. Se recomienda llevar un plan nutricional adecuado, ya que una dieta inadecuada puede agravar el curso de la enfermedad.¹⁴

Medidas necesarias en pacientes que requieren terapia prolongada con corticosteroides: admi-

nistración de vitamina D y complementos de calcio al inicio del tratamiento con glucocorticoides para prevenir la osteoporosis; también deben prescribirse bifosfonatos en pacientes con riesgo alto de padecerla (mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años). También es necesario que se hagan revisiones oftalmológicas. Los corticosteroides pueden causar úlceras gástricas o duodenales, por lo que puede considerarse la administración de bloqueadores H2 o inhibidores de la bomba de protones para prevenirlo. En algunos casos debe recomendarse la terapia psicológica, ya que este trastorno puede afectar considerablemente la calidad de vida de los pacientes.^{10,11}

Si se administra rituximab debe tenerse precaución y no vacunar a los pacientes con vacunas de

virus vivos atenuados. Deben vacunarse contra influenza y neumococo.¹⁰

Vigilancia de los pacientes

El pénfigo normalmente cursa con un cuadro crónico con recaídas, por lo que requiere vigilancia estrecha del curso clínico y de los efectos adversos de la terapia inmunosupresora; debe hacerse un abordaje multidisciplinario.¹⁰

Al pasar el primer mes de tratamiento con corticosteroides deben considerarse dos posibilidades: a) detener el tratamiento, debe realizarse un descenso escalonado del corticosteroide o b) mantener una dosis mínima del corticosteroide entre 3 y 6 mg al día, especialmente en pacientes que persisten con títulos elevados de anticuerpos anti-Dsg.¹⁰

Para realizar un descenso escalonado de los glucocorticoides, se sugiere hacerlo como se muestra en el **Cuadro 1**.

Si los corticosteroides se administran sin rituximab debe titularse la dosis de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. Se propone que el descenso de la dosis de prednisona sea del 10 al 25% cada dos a tres semanas hasta 15-25 mg al día. La persistencia de concentraciones elevadas de anti-Dsg1 por ELISA tiene un valor positivo predictivo para recaídas cutáneas, mientras que

la persistencia de anti-Dsg3 IgG no necesariamente predice recaída de la enfermedad en mucosas, excepto si los valores son superiores a 130 UI/mL.¹⁰

Tratamiento de las recaídas:

En pacientes que inicialmente fueron tratados con rituximab y corticosteroides sistémicos:

- Si la recaída ocurre mientras se hace el descenso escalonado de la prednisona entre los meses 0 y 4, se recomienda volver a aumentar la dosis de los corticosteroides orales, siempre considerando la severidad de la recaída.
- Si ocurre durante el descenso escalonado entre el cuarto y sexto mes debe agregarse un ciclo adicional de rituximab 2 g.
- Si la recaída ocurre después de suspender la prednisona (después del sexto mes de mantenimiento con la infusión de rituximab) existe poca evidencia en la bibliografía que dicte qué debe realizarse en esta situación en particular; se tendrá que consultar a un dermatólogo experto en pénfigo.^{10,14}

En pacientes que inicialmente no fueron tratados con rituximab:

- Si la recaída ocurre durante el descenso escalonado del corticosteroide deben agregarse dos infusiones de 1 g de rituximab, separadas por dos semanas cada una.
- En los pacientes con contraindicaciones para la administración de rituximab o cuando no está disponible se recomienda incrementar la dosis del corticosteroide y agregar azatioprina 1 a 2.5 mg/kg al día¹⁵ o micofenolato de mofetilo 2 g al día o micofenolato de sodio 1440 mg

Cuadro 1. Descenso escalonado de corticosteroides

	Pénfigo leve (mg/kg)	Pénfigo moderado o severo (mg/kg)
Mes 1	0.5	1
Mes 2	0.3	0.75
Mes 3	0.2	0.5
Mes 4	0.1	0.3
Mes 5	-	0.2
Mes 6	-	0.1

al día hasta que se logre el control de la enfermedad.^{12,14}

Consultas de seguimiento y contenido importante que debe evaluarse en las mismas

Debe evaluar la eficacia del tratamiento que se ha estado administrando con base principalmente en los síntomas clínicos. La frecuencia de las consultas debe agendarse de acuerdo con el estado clínico del paciente, la severidad de la enfermedad según las escalas clínicas de *Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score* (ABSIS) y *Pemphigus Disease Area Index* (PDAI). En general, las consultas se recomiendan cada dos a cuatro semanas hasta que se logre el control de la enfermedad y posteriormente cada cuatro a ocho semanas hasta suspender la administración de corticosteroides. Una vez hecho esto puede verse al paciente cada 8 a 16 semanas siempre y cuando se tenga remisión de la enfermedad y los anticuerpos anti-Dsg.¹⁰

Vigilancia serológica de la actividad de la enfermedad: se recomienda determinar el nivel sérico de anticuerpos al inicio del tratamiento, luego a los 3 meses, posteriormente cada 3 a 6 meses. En caso de recaída debe realizarse ELISA para determinar anti-Dsg1, anti-Dsg3, estos últimos se relacionan con la actividad clínica del pénfigo y, por ende, pueden ser de utilidad al momento de tomar decisiones terapéuticas.¹⁰

Información para los pacientes

Se recomienda informar a los pacientes y a sus familiares acerca de la enfermedad y de los posibles efectos adversos de los medicamentos prescritos para tratar el pénfigo. Puede ser benéfico alertar a los pacientes acerca de algunos factores que pueden ocasionar recaída de la enfermedad, como exposición prolongada a la luz solar, algunos fármacos, infecciones y radiación.^{10,12}

CONCLUSIONES

Están en investigación nuevas terapias para permitir abordajes más dirigidos. La administración de rituximab en combinación con corticosteroides se propone como el tratamiento de primera línea contra el pénfigo vulgar y foliáceo. El rituximab ha revolucionado el tratamiento del pénfigo, al lograr controlar el curso de la enfermedad, minimizar al máximo los efectos adversos y aumentar la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Arenas R. *Dermatología atlas, diagnóstico y tratamiento* (7ª ed.). Ciudad de México: McGraw-Hill, 2019.
2. Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and future therapeutic strategies. *Front Immunol* 2019; 10: 1418. doi: 10.3389/fimmu.2019.01418.
3. Kridin K, Schmidt E. Epidemiology of pemphigus. *JID Innov* 2021; 1 (1): 100004. doi: 10.1016/j.xjidi.2021.100004.
4. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res* 2018; 66 (2): 255-270. doi: 10.1007/s12026-018-8986-7.
5. Frampton JE. Rituximab: A review in pemphigus vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2020; 21 (1): 149-156. doi: 10.1007/s40257-019-00497-9.
6. Melchionda V, Harman KE. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an overview of the clinical presentation, investigations and management. *Clin Exp Dermatol* 2019; 44 (7): 740-746. doi: 10.1111/ced.14041.
7. Schmidt E, Kasper Kiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet* 2019; 394 (10201): 882-894. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31778-7.
8. Kridin K, Schmidt E. Epidemiology of pemphigus. *JID Innov* 2021; 1 (1): 100004. doi: 10.1016/j.xjidi.2021.100004.
9. Di Lernia V, Casanova DM, Goldust M, Ricci C. Pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid: Update on diagnosis and treatment. *Dermatol Pract Concept* 2020; 10 (3): e2020050. doi: 10.5826/dpc.1003a50.
10. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, Bergman R, Bernard P, Borradori L, Caproni M, Caux F, Cianchini G, Daneshpazhooh M, De D, Dmochowski M, Drenovska K, Ehrchen J, Feliciani C, Goebeler M, Groves R, Guenther C, Hofmann S, Ioannides D, Kowalewski C, Ludwig R, Lim YL, Marinovic B, Marzano AV, Mascaró JM Jr, Mimouni D, Murrell DF, Pincelli C, Squarcioni CP, Sárdy M, Setterfield J, Sprecher E, Vassileva S, Wozniak K, Yayli S, Zambruno G, Zillikens D, Hertl M, Schmidt E. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European

- academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (9): 1900-1913. doi: 10.1111/jdv.16752.
11. Bilgic Temel A, Murrell DF. Pharmacological advances in pemphigus. *Curr Opin Pharmacol* 2019; 46: 44-49. doi: 10.1016/j.coph.2019.01.001.
 12. Tavakolpour S. Current and future treatment options for pemphigus: Is it time to move towards more effective treatments? *Int Immunopharmacol* 2017; 53: 133-142. doi: 10.1016/j.intimp.2017.10.027.
 13. Zhao CY, Murrell DF. Outcome measures for autoimmune blistering diseases. *J Dermatol* 2015; 42 (1): 31-6. doi: 10.1111/1346-8138.12711.
 14. Beyzaee AM, Rahmatpour Rokni G, Patil A, Goldust M. Rituximab as the treatment of pemphigus vulgaris in the COVID-19 pandemic era: A narrative review. *Dermatol Ther* 2021; 34 (1): e14405. doi: 10.1111/dth.14405.
 15. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Azathioprine. 2017.

EVALUACIÓN

1. ¿Contra qué desmogleína están dirigidos los anticuerpos en el pénfigo vulgar?
 - a) la desmogleína 3
 - b) la desmogleína 2
 - c) la desmogleína 1
 - d) la desmogleína 4
2. Acude a tu consulta un paciente con pénfigo vulgar severo ¿cuál de las siguientes opciones es correcta con respecto al tratamiento?
 - a) la azatioprina actúa rápidamente, por lo que debe implementarse como medicamento de primera línea para aliviar los síntomas del paciente
 - b) los corticosteroides sistémicos están contraindicados en los pacientes con pénfigo vulgar severo
 - c) deben utilizarse infusiones de rituximab como tratamiento de primera línea
 - d) el objetivo del tratamiento en el pénfigo vulgar severo es el alivio de los síntomas
3. ¿Qué anticuerpos se encuentran en la enfermedad activa del pénfigo vulgar?
 - a) IgG2 e IgG4
 - b) IgG3 e IgG1
 - c) IgG1 e IgG2
 - d) IgG1 e IgG4
4. ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas sería la más razonable como tratamiento de primera línea en el pénfigo foliáceo leve?
 - a) azatioprina
 - b) ciclofosfamida
 - c) dapsona
 - d) rituximab
5. ¿Cada cuánto se recomienda determinar las concentraciones séricas de anticuerpos para vigilar la respuesta al tratamiento del pénfigo vulgar y foliáceo?
 - a) al mes del inicio del tratamiento, luego a los 3 meses, posteriormente cada 4 a 6 meses
 - b) al inicio del tratamiento, luego a los 3 meses, posteriormente cada 3 a 6 meses
 - c) al inicio del tratamiento, luego a los 2 meses, posteriormente cada 4 a 9 meses
 - d) al inicio del tratamiento, luego a los 4 meses, posteriormente cada 3 a 6 meses

6. ¿En qué capa de la epidermis se encuentra la acantólisis en el estudio histopatológico del pénfigo foliáceo?
 - a) subcorneal
 - b) basal
 - c) subcorneal y basal
 - d) suprabasal
7. ¿Cuál es el mecanismo de acción del rituximab?
 - a) es un anticuerpo monoclonal anti CD20
 - b) es un anticuerpo policlonal anti CD20
 - c) es un antígeno monoclonal anti CD20
 - d) es un antígeno policlonal anti CD20
8. ¿Cómo es la evolución típica del pénfigo vulgar?
 - a) comienza con la aparición de ulceraciones mucosas muy dolorosas, especialmente en la boca, síntomas acompañantes pueden ser sialorrea y salivación sanguinolenta
 - b) comienza con la aparición de ulceraciones muy dolorosas, especialmente en la espalda, síntomas acompañantes pueden ser prurito y pérdida de la sensibilidad
 - c) comienza con la aparición de ulceraciones mucosas muy dolorosas, especialmente en los ojos, síntomas acompañantes pueden ser prurito y fotofobia
 - d) comienza con la aparición de ulceraciones mucosas muy dolorosas, especialmente en los genitales, síntomas acompañantes pueden ser prurito y ardor
9. ¿Cuál de los siguientes es un factor que puede ocasionar recaída de la enfermedad?
 - a) exposición a la luz solar
 - b) uso de cremas humectantes
 - c) algunas frutas y verduras
 - d) administración de amoxicilina, diosmina y azatioprina
10. ¿En cuál de las siguientes opciones se debe evaluar principalmente la eficacia del tratamiento que se ha estado utilizando?
 - a) datos serológicos y ELISA
 - b) datos clínicos
 - c) datos histopatológicos
 - d) inmunofluorescencia directa

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2023 a la siguiente dirección electrónica: articulos@nietoeditores.com.mx

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2024