

## Perlas de medicina interna en enfermedades ampollas autoinmunitarias

### *Autoimmune bullous diseases and internal medicine pearls.*

José Darío Martínez-Villarreal,<sup>1</sup> Adrián Cuéllar-Barboza,<sup>2</sup> Jesús Alberto Cárdenas-de la Garza,<sup>3</sup> Rómulo Omar Flores-Pérez<sup>1</sup>

#### Resumen

Las enfermedades ampollas autoinmunitarias comprenden un grupo de trastornos dermatológicos relativamente frecuentes que se manifiestan con lesiones ampollas, asociadas con alto grado de morbilidad y mortalidad. Es indispensable comprender de manera integral estos trastornos para la educación adecuada del paciente y un abordaje terapéutico seguro, por lo que deben reconocerse los factores de riesgo ambientales, el papel de la nutrición y los principales fármacos desencadenantes. Además, el tratamiento de estas enfermedades requiere con frecuencia fármacos sistémicos, como glucocorticoides e inmunosupresores estrechamente relacionados con complicaciones si se prescriben de manera indiscriminada. Esta revisión tiene como objetivo resumir la bibliografía actual de estas variables para concientizar al dermatólogo respecto al manejo adecuado y la prevención de efectos indeseables de estos fármacos.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedades ampollas autoinmunitarias; ampollas; inmunosupresores.

#### Abstract

*Immunobullous diseases are a group of dermatological conditions relatively common, whose hallmark is bullae, linked to high morbidity and mortality. It is very important to have a complete understanding of these disorders for the proper education of the patient, and a safe therapeutic approach, so facts like environmental risk, nutrition, and trigger drugs must be recognized. Besides, the treatment includes systemic steroids and immunosuppressants highly associated to complications if they are not prescribed properly. The objective of this review is to summarize updated literature of these variables to guide the dermatologist to a proper management and to avoid side effects of these drugs.*

**KEYWORDS:** *Immunobullous diseases; Bullae; Immunosuppressants.*

<sup>1</sup> Departamento de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Departamento de Dermatología.

<sup>3</sup> Departamento de Medicina Interna, Jefe de la Clínica de Medicina Interna. Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

**Recibido:** septiembre 2018

**Aceptado:** noviembre 2018

#### Correspondencia

José Darío Martínez Villarreal  
jdariomtz@yahoo.com.mx

#### Este artículo debe citarse como

Martínez-Villarreal JD, Cuéllar-Barboza A, Cárdenas-de la Garza JA, Flores-Pérez RO. Perlas de medicina interna en enfermedades ampollas autoinmunitarias. *Dermatol Rev Mex.* 2019 mayo-junio;63(3):293-301.

## ANTECEDENTES

Las enfermedades ampollas autoinmunitarias comprenden un grupo de trastornos dermatológicos causados por la producción patológica de anticuerpos contra componentes cutáneos implicados en la adhesión celular. Estos padecimientos se manifiestan con lesiones ampollas que generan alto grado de morbilidad y mortalidad.<sup>1</sup> En este grupo de enfermedades está el pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide ampollas, penfigoide de membranas mucosas, pénfigo paraneoplásico, pénfigo por IgA, dermatitis herpetiforme, epidermólisis ampollas adquirida y la dermatosis por IgA lineal.<sup>1,2</sup>

En el conocimiento de este grupo de padecimientos es imperativo tomar en cuenta los factores de riesgo ambientales, el papel de la nutrición y los principales fármacos desencadenantes.<sup>3</sup> Además, el tratamiento de estos trastornos requiere con frecuencia fármacos sistémicos, como corticosteroides e inmunosupresores, que confieren un riesgo importante de complicaciones, por lo que es indispensable conocer a detalle los efectos adversos y las precauciones necesarias al prescribirlos.<sup>2</sup>

### Factores de riesgo no genéticos

#### *Pénfigo vulgar*

En cuanto al pénfigo vulgar, se ha demostrado una relación inversa de la prevalencia en fumadores. Por el contrario, se ha visto prevalencia más elevada en pacientes expuestos a material de jardinería, pesticidas (organofosforados y organoclorados), vapor de metales, heridas crónicas, embarazo y reacciones a fármacos.<sup>4</sup>

#### *Penfigoide ampollas*

Los factores de riesgo del penfigoide ampollas son en su mayor parte desconocidos.<sup>5,6</sup> No

se han descrito estudios de casos y controles relevantes de factores de riesgo ambientales. Asimismo, se ha encontrado una relación prominente de este padecimiento con enfermedades neurológicas. Algunos estudios han descrito una prevalencia cercana a 30% de enfermedad cerebrovascular y 13% de demencia en pacientes con este trastorno. En un estudio, las enfermedades neurológicas antecedieron al penfigoide ampollas con mediana de 5.5 años.<sup>7</sup> Otros padecimientos neurológicos asociados son la epilepsia, enfermedad de Parkinson y trastorno bipolar.<sup>3</sup> A pesar de que hay estudios que han encontrado relación entre penfigoide ampollas y neoplasias malignas, es difícil determinar si la asociación es genuina o mera coincidencia por la relación de malignidad con edad avanzada.<sup>3</sup> Chuang y su grupo hallaron una tasa significativamente elevada de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con penfigoide ampollas (4:1 contra controles).<sup>8</sup>

#### *Pénfigo foliáceo*

En el caso del *fogo selvagem*, una variante de pénfigo foliáceo endémica en Brasil, es bien conocida su relación con la mordedura de la mosca negra (*Simulium nigrimanum*). Además se ha encontrado asociación con mordeduras de artrópodos de la subfamilia *Triatominae* y del género *Cimex*. Otros factores vinculados son una vivienda rústica con techo de paja, paredes de adobe y puertas de mala calidad.<sup>9</sup> El pénfigo endémico de Túnez se ha relacionado con la exposición a los baños turcos, a carnicerías, al contacto con rumiantes y a las mordeduras de artrópodos (**Cuadro 1**).<sup>10</sup>

### Nutrición

#### *Dermatitis herpetiforme*

Este trastorno se relaciona con la enteropatía por gluten, por lo que algunos estudios susten-

tan mejoría clínica con dietas libres de gluten. En este contexto, se ha descrito que el tiempo promedio para reducir o suspender tratamiento farmacológico después de iniciar la dieta libre de gluten es de 18 meses.<sup>11</sup> Posiblemente uno de los beneficios más importantes de la dieta libre de gluten en la dermatitis herpetiforme es su aparente efecto protector contra la aparición de linfomas (una complicación bien descrita en esta enfermedad ampollosa).<sup>12</sup> El papel de la leche en la exacerbación clínica de este padecimiento es controvertido, pocos reportes de casos sugieren el empeoramiento clínico posterior a su consumo. Asimismo, los alimentos ricos en yodo, como los mariscos, pescados y sal de mar, pueden exacerbar las manifestaciones clínicas.<sup>11</sup>

Los antígenos que desencadenan la dermatitis herpetiforme provienen de proteínas completas, por ende, teóricamente una dieta que contenga sólo aminoácidos (dieta elemental) pudiera ser de beneficio para los pacientes con esta enfermedad. Los estudios que sustentan la mejoría clínica con el consumo de la dieta elemental son principalmente series de casos de pocos pacientes y debido a la poca practicidad de tal dieta, es difícil su recomendación.<sup>11,13</sup>

### *Pénfigo vulgar*

Las diferentes variedades de pénfigo parecen tener exacerbantes dietéticos. Entre ellos figuran los alimentos ricos en tioles, como el ajo, cebolla, cebollín y el puerro. Reportes de caso asocian el consumo elevado de ajo con empeoramiento clínico del pénfigo vulgar.<sup>11,14,15</sup> Otros descritos son los alimentos con alto contenido de fenoles, como la pimienta negra, chiles rojos, mango y nuez de la India.<sup>11</sup> Además, se ha encontrado relación con taninos (té, vino tinto, frambuesa, arándano, aguacate, mango),<sup>16</sup> isotiocianatos (mostaza, brócoli, coliflor, rábano)<sup>17</sup> y las ficocianinas (suplemento alimenticio *Spirulina platensis*).<sup>18,19</sup>

### **Cuadro 1.**

**Cuadro 1.** Factores de riesgo no genéticos y nutricionales en las enfermedades ampollosas

| Factores no genéticos          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Penfigoide ampolloso</b>    | <b>Factores ambientales desconocidos</b><br><b>En relación con:</b><br>Enfermedad cerebrovascular<br>Demencia<br>Enfermedad de Parkinson<br>Epilepsia<br>Trastorno bipolar<br>Diabetes mellitus tipo 2<br>Malignidad (controversial)                                                                                                                                   |
|                                | <b>Relación inversa con el tabaquismo</b><br><b>En relación con:</b><br>Materiales de jardinería<br>Pesticidas (organofosforados y organoclorados)<br>Vapor de metales<br>Heridas crónicas<br>Embarazo<br>Reacción a fármacos                                                                                                                                          |
| <b>Pénfigo vulgar</b>          | <b>Fogo selvagem</b><br>Mordedura de mosca negra ( <i>Simulium nigrimanum</i> ) y de artrópodos ( <i>Triatoma</i> y <i>Cimex</i> ).<br>Vivienda rústica o de adobe con o sin techo de paja.                                                                                                                                                                            |
| <b>Pénfigo foliáceo</b>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Factores nutricionales         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Dermatitis herpetiforme</b> | <b>Relación con enteropatía por gluten</b><br>Dieta libre de gluten<br>Remisión a los 18 meses promedio<br>Protección contra linfomas                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                | <b>Exacerbaciones por</b><br>Alimentos ricos en yodo (mariscos, pescados y sal de mar)<br>Leche (evidencia escasa)<br><b>Posible beneficio con dieta elemental (poca practicidad)</b>                                                                                                                                                                                  |
| <b>Pénfigo vulgar</b>          | <b>Exacerbaciones por alimentos ricos en:</b><br>Tioles (ajo, cebolla, cebollín y puerro)<br>Fenoles (pimienta negra, chiles rojos, mango y nuez de la India)<br>Taninos (té, vino tinto, frambuesa, arándano, aguacate y mango)<br>Isotiocianatos (mostaza, brócoli, coliflor y rábano)<br>Ficocianinas como complementos alimenticios ( <i>Spirulina platensis</i> ) |

## Fármacos desencadenantes

### Penfigoide ampuloso

El penfigoide ampuloso se ha relacionado con múltiples fármacos. En un estudio de casos y controles de 86 pacientes se encontró asociación principalmente con diuréticos de asa.<sup>20</sup> Hace poco se identificó una relación del penfigoide ampuloso con los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (vidagliptina, linagliptina, sitagliptina y saxagliptina), antidiabéticos orales ampliamente prescritos.<sup>21</sup> Otros fármacos desencadenantes de penfigoide ampuloso son la espironolactona, penicilinas, quinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino), antiinflamatorios no esteroideos (AINES: ibuprofeno, diclofenaco tópico y ácido acetilsalicílico), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs: enalapril, captopril, lisinopril),  $\beta$ -bloqueadores, antipsicóticos, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (etanercept, adalimumab) y ustekinumab (IL-12/23).<sup>20,22-24</sup>

### Pénfigo vulgar

En el pénfigo se han identificado múltiples fármacos desencadenantes de acantólisis, clásicamente se ha relacionado con la penicilamina y el captopril. Además, se han reportado como desencadenantes los anticonceptivos orales, propranolol, penicilinas, cefalosporinas, isoniazida, etambutol, indometacina, fenilbutazona y rifampicina.<sup>14,23</sup>

### Pénfigo foliáceo

Los medicamentos implicados con más frecuencia son la penicilamina, lisinopril, captopril, nifedipino e imiquimod tópico (**Cuadro 2**).<sup>25</sup>

**Cuadro 2.** Fármacos desencadenantes

#### Penfigoide ampuloso

Diuréticos de asa (furosemida y bumetanida)  
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (vidagliptina, linagliptina, sitagliptina y saxagliptina)  
AINES (ibuprofeno, ácido acetilsalicílico y diclofenaco)  
Quinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino)  
IECAs (captopril, enalapril y lisinopril)  
Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (etanercept y adalimumab)  
Otros: penicilinas,  $\beta$ -bloqueadores, antipsicóticos y ustekinumab

#### Pénfigo vulgar

Penicilamina  
Captopril  
Anticonceptivos orales  
Propranolol  
Penicilina  
Quinolonas  
Isoniazida  
Etambutol  
Rifampicina  
Indometacina

#### Pénfigo foliáceo

Penicilamina  
IECAs (captopril y lisinopril)  
Nifedipino  
Imiquimod tópico

## Minimizando complicaciones de la terapia farmacológica

### Glucocorticoides sistémicos

Desde su instauración como tratamiento de primera línea en el decenio de 1950, el efecto en el pronóstico de estas enfermedades ha sido profundo (modificando la mortalidad de 60-90% a 5-15%). Con frecuencia, estos fármacos se prescriben de forma prolongada, por tanto, es imperativo conocer a detalle los posibles efectos adversos asociados con su administración crónica. La administración de esteroides sistémicos por más de cuatro semanas y a dosis mayores a 30 mg equivalentes de prednisona debe obligar

al dermatólogo a una vigilancia estrecha de las complicaciones.<sup>2,6</sup>

La inmunosupresión resultante de su administración puede llevar a infecciones bacterianas, fúngicas, virales y a la reactivación de la tuberculosis latente.<sup>2</sup> Antibióticos tópicos como la mupirocina pueden limitar la aparición de infecciones bacterianas secundarias. La serología viral y la vacunación en el contexto clínico adecuado pueden prevenir o identificar oportunamente herpes zoster y hepatitis viral.

Los trastornos metabólicos se manifiestan frecuentemente en pacientes con enfermedades ampollas en tratamiento con esteroides sistémicos. Aunque la hiperglicemia es un efecto secundario conocido, es rara la aparición de diabetes franca en un sujeto previamente sano. El riesgo de diabetes es proporcional a la dosis. Se aconseja una alimentación baja en carbohidratos y un programa de ejercicio. El seguimiento con determinaciones de glucemia sérica e incluso de hemoglobina glucosilada puede orientar la conducta terapéutica, porque en ocasiones se requieren antidiabéticos orales o insulina. En el seguimiento del paciente deben explorarse signos clínicos sugerentes de síndrome de Cushing exógeno (como giba y redistribución de grasa) que ameritan ajustes de la dosis.<sup>2,26,27</sup>

La hipertensión arterial sistémica se manifiesta en cerca de 20%, lo que amerita un registro constante de la presión arterial, además, se ha encontrado asociación con aterosclerosis e insuficiencia cardíaca.<sup>26,27</sup>

La insuficiencia adrenal es desencadenada por la suspensión abrupta del medicamento después de la administración prolongada del mismo. Se distingue por debilidad, fatiga, mialgias, artralgias y síncope. Ante la sospecha de este trastorno deben reiniciarse los glucocorticoides e interconsultar al endocrinólogo.<sup>2,27</sup>

Los glucocorticoides sistémicos modifican la tasa de reabsorción ósea, dando lugar a mayor riesgo de osteoporosis (sobre todo en la población de mujeres posmenopáusicas). El Colegio Americano de Reumatología (ACR) recomienda clasificar a los pacientes en niños, menores o mayores de 40 años y según el riesgo de fractura utilizando la calculadora de riesgo FRAX. EL ACR hace la recomendación condicional de optimizar el consumo de calcio (1000-1200 mg/día) y vitamina D (600-800 UI/día y concentración sérica  $\geq 20$  ng/mL) para pacientes con consumo  $\geq 2.5$  mg de prednisona por más de tres meses y según el riesgo de fractura agregar bisfosfonatos. La densitometría ósea es una herramienta indispensable para vigilar esta enfermedad, que al manifestarse debe tratarse con bisfosfonatos o denosumab, calcio y vitamina D.<sup>2,26-28</sup>

La úlcera péptica puede prevenirse con la indicación de inhibidores de la bomba de protones o inhibidores del receptor 2 de histamina. Si el dermatólogo sospecha sangrado del tubo digestivo subclínico el seguimiento debe incluir biometrías hemáticas para la vigilancia de hemoglobina o un estudio de sangre oculta en heces.<sup>2,26,27</sup>

La lista de efectos indeseables asociados con la administración prolongada de esteroides es extensa y a continuación se mencionan algunos frecuentemente omitidos: miopatía por esteroides, puede ser súbita con dosis altas o insidiosa con dosis menores, se manifiesta con debilidad de músculos proximales, es un diagnóstico de exclusión, desaparece en dos a cuatro semanas tras la disminución de la dosis y puede atenuarse con el ejercicio; necrosis avascular del fémur o del húmero, puede prevenirse con la vigilancia del dolor de la articulación coxofemoral o glenohumeral y solicitar resonancia magnética nuclear en casos seleccionados para diagnóstico temprano; cataratas y glaucoma, en su sospecha

debe interconsultarse al oftalmólogo; toxicidad del sistema nervioso central, amerita vigilar cambios en el estado de ánimo y síntomas psicóticos; trastornos en la cicatrización, por lo que deben evitarse traumatismos inadvertidos y tener cuidado adicional de las heridas; desequilibrio hidroelectrolítico, se vigila evaluando el potasio y el sodio séricos; retención de líquidos y edema de miembros inferiores, se previene con disminución del consumo de sal en la dieta y administración de diuréticos ahorradores de potasio; irregularidades menstruales, en caso de ser secundarias al esquema terapéutico debe considerarse la interconsulta ginecológica y terapia hormonal. Los glucocorticoides sistémicos pueden ser una opción viable para pacientes

embarazadas en el contexto clínico adecuado (categoría C).<sup>2,26,27</sup> **Cuadro 3**

### Azatioprina

Algunas enfermedades ampollas autoinmunitarias, como el pénfigo vulgar, requieren el inicio de inmunosupresores sistémicos como ahorradores de esteroides. En la administración de azatioprina idealmente deben evaluarse las concentraciones de tiopurinamiltransferasa (TPMT) previo a su inicio. Además, se debe vigilar el sistema digestivo, citopenias y hepatotoxicidad. Podría prescribirse con cierta seguridad en el embarazo de ser absolutamente necesario (categoría D).<sup>2,26,29</sup>

**Cuadro 3.** Efectos adversos de los glucocorticoides sistémicos y su manejo (continúa en la siguiente página)

| Sistema                | Efecto adverso                                                                                                                                                                    | Manejo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neuropsiquiátrico      | Euforia/manía<br>Depresión-insomnio<br>Pseudotumor cerebral<br>Acetisía<br>Psicosis<br>Confusión                                                                                  | Interrogar por cambios en el estado de ánimo, patrón de sueño, periodos de confusión e ideas suicidas.<br>Las personas con antecedentes neuropsiquiátricos son más susceptibles.<br>Interconsulta con psiquiatría.                                                                                                                           |
| Oftalmológico          | Glaucoma<br>Catarata posterior subcapsular<br>Exoftalmos                                                                                                                          | Interrogar por alteraciones de la agudeza visual en cada cita.<br>Interconsulta con oftalmólogo.                                                                                                                                                                                                                                             |
| Cardiovascular         | Retención de líquidos<br>Arterioesclerosis prematura<br>Hipertensión arterial<br>Arritmias                                                                                        | Reducción de dosis si es posible.<br>Toma de presión arterial en cada cita.<br>Antihipertensivos.<br>Dieta baja en sodio.<br>Diuréticos ahorradores de potasio.                                                                                                                                                                              |
| Dermatológico          | Apariencia cushingoide<br>Estrías/adelgazamiento de la piel<br>Acné<br>Hirsutismo<br>Eritema facial<br>Cicatrización de heridas retardada<br>Púrpura, equimosis o ambas           | Reducción de dosis si es posible.<br>Actividad física.<br>Tratamiento antiacné.<br>Depilación.<br>Evitar traumatismos.<br>Curación de las heridas.                                                                                                                                                                                           |
| Endocrino y metabólico | Hiperglucemia<br>Ganancia de peso<br>Insuficiencia adrenal (fatiga, mialgias, artralgias, debilidad, síncope)<br>Alteraciones en el perfil de lípidos<br>Alteraciones menstruales | Reducción de dosis si es posible.<br>Vigilancia de glucosa sérica y hemoglobina glucosilada.<br>Actividad física y dieta balanceada.<br>Antidiabéticos orales, insulino terapia o ambas.<br>Evitar retirar glucocorticoides súbitamente.<br>En sospecha de insuficiencia adrenal, volver a dosis previa.<br>Interconsulta con endocrinólogo. |

**Cuadro 3.** Efectos adversos de los glucocorticoides sistémicos y su manejo (continuación)

| Sistema                     | Efecto adverso                                                                                                         | Manejo                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gastrointestinal            | Enfermedad úlcero-péptica<br>Perforación de víscera hueca<br>Esteatohepatitis<br>Gastritis                             | Interrogatorio intencionado.<br>Dosis de glucocorticoides después de los alimentos.<br>Administración de inhibidores de la bomba de protones o antihistamínicos H2 o sucralfato.                                                                                                                            |
| Musculoesquelético          | Osteopenia/osteoporosis<br>Miopatía (disnea, debilidad de músculos proximales)<br>Necrosis avascular de húmero o fémur | Valorar disminución de dosis.<br>Optimizar consumo de calcio, vitamina D o ambos.<br>Valorar riesgo de fracturas y necesidad de densitometría.<br>Exploración de fuerza muscular.<br>Interrogar por dolor de hombros o cadera.<br>Radiografías de hombros, cadera o ambos.<br>Valoración por traumatología. |
| Hematológico e inmunológico | Infecciones (reactivación de tuberculosis, virales, fúngicas y bacterianas)<br>Leucocitosis<br>Linfopenia              | Reducción de dosis si es posible<br>Aplicación de PPD o quantiferón.<br>Antecedente de fiebre.<br>Tratamiento antibiótico.<br>Valorar profilaxis contra <i>pneumocystis jirovecii</i> .                                                                                                                     |

#### Mofetil micofenolato

El micofenolato de mofetilo es un inmunosupresor efectivo, aunque de inicio lento, que puede causar náusea, diarrea, citopenias, sangrado del tubo digestivo e infecciones. Puede ser mejor tolerado que la azatioprina, pero es una opción más costosa.<sup>2,26,30</sup>

#### Ciclofosfamida

La ciclofosfamida puede desencadenar cistitis hemorrágica, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, fibrosis pulmonar intersticial, daño gonadal y malignidad (cáncer de vejiga).<sup>2,26,31</sup>

#### Rituximab

En el pénfigo vulgar se cuenta con herramientas terapéuticas más modernas (hoy de primera línea) que pueden evitar la administración prolongada de esteroides, entre ellas están el rituximab (inhibidor CD20) y la inmunoglobulina intravenosa (IVIG). La administración de rituximab amerita tratamiento profiláctico de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y de herpes

zoster. Se deben vigilar complicaciones severas, como leucoencefalopatía multifocal progresiva y necrólisis epidérmica tóxica (sobre todo en los extremos de la vida).<sup>2,32</sup>

#### Inmunoglobulina humana intravenosa

La inmunoglobulina intravenosa puede desencadenar reacciones anafilácticas severas, por lo que se prepara al enfermo con antihistamínicos y corticoesteroides. La vigilancia durante su aplicación está justificada tomando en cuenta, además, otras complicaciones asociadas que incluyen trombosis, mialgias, escalofríos, fiebre, taquicardia, hipertensión arterial y nefrotoxicidad (aminorada con la administración de IVIG sin sacarosa).<sup>2,33</sup>

#### Dapsona

Por último, la dapsona es una sulfona ampliamente efectiva en enfermedades ampollas autoinmunitarias con componente neutrofílico. Idealmente previo a su inicio se miden las concentraciones de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa con el propósito de prevenir anemia

hemolítica. Otras complicaciones son la meta-hemoglobinemia, la agranulocitosis, neuropatía periférica, cefalea, letargia, psicosis y el síndrome DRESS (**Cuadro 4**).<sup>2,34</sup>

## CONCLUSIONES

Las enfermedades ampollosas autoinmunitarias conllevan gran morbilidad y mortalidad, por lo que el dermatólogo está obligado a conocer los factores ambientales, nutricionales y los fármacos prescritos comúnmente que pueden desencadenar estas enfermedades. Asimismo, es importante tener en cuenta los efectos secundarios de los fármacos prescritos comúnmente para su manejo, como los glucocorticoides, que son altamente efectivos pero, a la vez, confieren la posibilidad de múltiples efectos adversos. Los medicamentos inmunosupresores ahorradores de glucocorticoides son una opción complementaria en el tratamiento de estas enfermedades, pero representan riesgo de importantes efectos adversos, por lo que el dermatólogo debe conocer estos factores de

riesgo y dominar la administración de los glucocorticoides y del resto de los inmunosupresores con el fin de minimizar al máximo el riesgo de complicaciones y así lograr un tratamiento exitoso, para proporcionar a los pacientes la máxima seguridad posible.

## REFERENCIAS

1. 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.
2. Clay T, Pandya AG. Minimizing complications in autoimmune blistering diseases. *Dermatol Clin* 2011;29(4):577-83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2011.06.005>
3. Oh DD, Zhao CY, Murrell DF. A review of case-control studies on the risk factors for the development of autoimmune blistering diseases. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2016;30(4):595-603.
4. Brenner S, Tur E, Shapiro J, Ruocco V, D'Avino M, Ruocco E, et al. Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency questionnaire. *Int J Dermatol* 2001 Sep;40(9):562-9.
5. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris: incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* 2008 Jul;337:a180.

**Cuadro 4.** Efectos adversos de la terapia farmacológica

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Azatioprina                 | Evaluar concentraciones de tiopurinamiltransferasa para pautar las dosis y evitar efectos indeseados.<br>Gastrointestinal: náusea, vómito, diarrea dolor abdominal y hepatotoxicidad.<br>Hematológico: leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia y neoplasias.<br>Otros: fiebre, mialgias y susceptibilidad a infecciones. |
| Micofenolato mofetilo       | Náusea, diarrea, citopenias, sangrado de tubo digestivo e infecciones.                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Ciclofosfamida              | Cistitis hemorrágica, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, fibrosis pulmonar intersticial, daño gonadal y cáncer de vejiga.                                                                                                                                                                                                    |
| Rituximab                   | Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> , reactivación de tuberculosis y de herpes zoster.<br>Náusea, vómito, diarrea, neuropatías, edema, hipertensión, ganancia de peso y citopenias.<br>Leucoencefalopatía multifocal progresiva y necrólisis epidérmica tóxica.                                                     |
| Inmunoglobulina intravenosa | Reacciones anafilácticas severas, trombosis, mialgias, escalofríos, fiebre, taquicardia, hipertensión arterial y nefrotoxicidad (evitar la preparación con sacarosa).                                                                                                                                                      |
| Dapsona                     | Medir concentraciones de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa para prevenir anemia hemolítica.<br>Metahemoglobinemia, agranulocitosis, neuropatía periférica, cefalea, letargia, psicosis y el síndrome DRESS.                                                                                                                 |

6. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol* 2011 Mar;131(3):637-43.
7. Taghipour K, Chi C-C, Vincent A, Groves RW, Venning V, Wojnarowska F. The association of bullous pemphigoid with cerebrovascular disease and dementia: a case-control study. *Arch Dermatol* 2010 Nov;146(11):1251-4.
8. Chuang TY, Korkij W, Soltani K, Clayman J, Cook J. Increased frequency of diabetes mellitus in patients with bullous pemphigoid: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 1984 Dec;11(6):1099-102.
9. Aoki V, Sousa JXJ, Diaz LA. Pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin* 2011 Jul;29(3):413-8, viii.
10. Bastuji-Garin S, Turki H, Mokhtar I, Nouira R, Fazaa B, Jomaa B, et al. Possible relation of Tunisian pemphigus with traditional cosmetics: a multicenter case-control study. *Am J Epidemiol* 2002 Feb;155(3):249-56.
11. Fedeles F, Murphy M, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Nutrition and bullous skin diseases. *Clin Dermatol* [Internet] 2010;28(6):627-43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.03.036>
12. Lewis HM, Renaula TL, Garioch JJ, Leonard JN, Fry JS, Collin P, et al. Protective effect of gluten-free diet against development of lymphoma in dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1996 Sep;135(3):363-7.
13. Kadunce DP, McMurry MP, Avots-Avotins A, Chandler JP, Meyer LJ, Zone JJ. The effect of an elemental diet with and without gluten on disease activity in dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 1991 Aug;97(2):175-82.
14. Brenner S, Goldberg I. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol* 2011;29(4):455-7.
15. Chorzelski TP, Hashimoto T, Jablonska S, Amagai M, Ishii K, Olszewska M, et al. Can pemphigus vulgaris be induced by nutritional factors? *Eur J Dermatology* 1996;6:284-6.
16. Brenner S, Ruocco V, Ruocco E, Russo A, Tur E, Luongo V, et al. *In vitro* tannin acantholysis. *Int J Dermatol* 2000 Oct;39(10):738-42.
17. Tur E, Brenner S. Diet and pemphigus. In pursuit of exogenous factors in pemphigus and fogo selvagem. *Arch Dermatol* 1998 Nov;134(11):1406-10.
18. AN L, VP W. Activation of autoimmunity following use of immunostimulatory herbal supplements. *Arch Dermatol* [Internet] 2004;140(6):723-7.
19. Kraigher O, Wohl Y, Gat A, Brenner S. A mixed immunoblistering disorder exhibiting features of bullous pemphigoid and pemphigus foliaceus associated with *Spirulina algae* intake. *Int J Dermatol* 2008 Jan;47(1):61-3.
20. Lloyd-Lavery A, Chi C-C, Wojnarowska F, Taghipour K. The associations between bullous pemphigoid and drug use. *JAMA Dermatology* [Internet] 2013;149(1):58. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/2013.jamadermatol.376>
21. García-Díez I, Ivars-Lleó M, López-Aventín D, Ishii N, Hashimoto T, Iranzo P, Pujol RM, España A H-GJ. Bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Eight cases with clinical and immunological characterization. *Int J Dermatol* 2018.
22. Onsun N, Sallahoglu K, Dizman D, Su Ö, Tosuner Z. Bullous pemphigoid during ustekinumab therapy in a psoriatic patient. *Eur J Dermatology* 2017;27(1):81-2.
23. Feng S, Zhou W, Zhang J, Jin P. Analysis of 6 cases of drug-induced pemphigus. *Eur J Dermatol* 2011;21(5):696-9.
24. Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 Sep;28(9):1133-40.
25. Khachemoune A, Guldbakke KK, Ehrsam E. Pemphigus foliaceus: A case report and short review. *Cutis* 2006;78(2):105-10.
26. DeHoratius DM, Sperber BR, Werth VP. Glucocorticoids in the treatment of bullous diseases. *Dermatol Ther* 2002;15(4):298-310.
27. Moghadam-Kia S, Werth VP. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. *Int J Dermatol* 2010 Mar; 49(3):239-48. doi:10.1111/j.1365-4632.2009.04322.x.
28. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(8):1521-1537. doi: 10.1002/art.40137.
29. Anstey AV, Wakelin S, Reynolds NJ. Guidelines for prescribing azathioprine in Dermatology. *Br J Dermatol* 2004;151(6):1123-32.
30. Park H. The emergence of mycophenolate mofetil in dermatology: From its roots in the world of organ transplantation to its versatile role in the dermatology treatment room. Del Rosso JQ, ed. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011 Jan;4(1):18-27.
31. Kim J, Chan J. Cyclophosphamide in dermatology. *Australas J Dermatol* 2017 Feb;58(1):5-17. doi: 10.1111/ajd.12406.
32. Gleghorn K, Wilson J, Wilkerson M. Rituximab: Uses in Dermatology. *Skin Therapy Lett* 2016;21(5):5-7.
33. Dourmishev LA, Guleva DV, Miteva LG. Intravenous immunoglobulins: Mode of action and indications in autoimmune and inflammatory dermatoses. *Int J Inflammation* 2016;2016:3523057. doi:10.1155/2016/3523057.
34. Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res* 2014;306(2):103-124. doi:10.1007/s00403-013-1409-7.