



Guías de Manejo de Penfigoide Ampollar 2021

Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología * Año 1 * N° 1 * Julio 2021
Lugar de Edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Grupo de Trabajo
Enfermedades Ampollares Autoinmunes**

Guías de Manejo de Penfigoide Ampollar

Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología * Año 1 * N° 1 * Julio 2021

Lugar de Edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

COMISIÓN DIRECTIVA

SOCIEDAD ARGENTINA DEDERMATOLOGÍA

2021-2023

Presidente:	Dr. Marcelo G. Label
Vice Presidente:	Dr. Ítalo Aloise
Secretario General:	Dr. Julio Gil
Pro Secretario General:	Dr. Ramón Fernández Bussy
Secretario Científico:	Dr. Hernán Staiger
Pro Secretaria Científica:	Dra. Ana Clara Torre
Tesorera:	Dra. Cristina Pascutto
Pro Tesorera:	Dra. Cecilia Ventrice
Secretaria de Actas:	Dra. María Alejandra Crespo
<i>Vocales titulares:</i>	Dr. Claudio Greco Dra. Beatriz Rosa del Valle Gómez Dra. Graciela Manzur Dra. Sonia Rodríguez Saá Dra. Mónica Prida Dr. Leandro E. Perrotat
<i>Vocales Suplentes:</i>	Dra. María Alejandra Falú Dra. Marcela Orduna Dra. María Lorena Silvagni Dra. Mara Ivanov Dra. Mónica Di Milia
<i>Órgano de fiscalización</i>	
Titulares	Dr. Manuel F. Giménez Dra. Mirta Fortino Dr. Rubén Spiner
Suplentes:	Dr. Oscar A. Territoriale Dra. Alicia Brunet

Coordinadores de Guías y Consensos

Dres. Mario Bittar, Virginia Mariana González, Ana Clara Torre

GRUPO DE TRABAJO DE ENFERMEDADES AMPOLLARES AUTOINMUNES

Autores

Directoras*

*Dra. Olga L. Forero**

Médica Dermatóloga de planta, Sector de Enfermedades Ampollares Autoinmunes, Servicio de Dermatología, Hospital "F. J. Muñiz", Buenos Aires. Docente de la Carrera de Especialista de Dermatología de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Coordinadora del Grupo de Trabajo de Enfermedades Ampollares Autoinmunes de la Sociedad Argentina de Dermatología (SAD). Jefa de trabajos prácticos de la Cátedra de Dermatología de la UBA, sede Hospital "F. J. Muñiz".

*Dra. M. Emilia Candiz**

Médica Dermatóloga de planta, Sector de Enfermedades Ampollares Autoinmunes, Servicio de Dermatología, Hospital "F. J. Muñiz", Buenos Aires. Docente de la Carrera de Especialista de Dermatología de la UBA.

Dr. Ramón Fernandez Bussy¹; Dra Cinthia Dickson²; Mónica Di Milia³; Dra. M. Inés Hernandez⁴; Dr. Diego Martín Lorient⁵; Dra. Silvia Marsico⁶; Dra. Sabrina Meik⁷; Dra. Ana Mordoh⁸; Dra. Micaela Ota⁹; Dra. Mariana Papa¹⁰; Dra. Julia Riganti¹¹; Dra. Graciela Rodríguez Costa¹²; Dra. Luisa Ruiz Morales¹³; Dra. Ana Clara Torre¹⁴; Dr. Guido Ubaldini¹⁵.

1. Jefe de Trabajos Prácticos Universidad Nacional de Rosario, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe.
2. Médica Dermatóloga. Sector de Enfermedades Ampollares Autoinmunes, Hospital J.M. Ramos Mejía. Docente de la Carrera de Especialista de Dermatología de la UBA.
3. Médica Dermatóloga. Sector de Enfermedades Ampollares Autoinmunes, Hospital J. M. Ramos Mejía. Docente de la Carrera de Especialista de Dermatología de la UBA.
4. Médica de Planta de la Unidad de Dermatología del Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Buenos Aires. Co-coordinadora del consultorio de Inmunodermatología. Coordinadora del Grupo de Trabajo de Colagenopatías de la SAD.
5. Médico de Planta, Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Prof. A. Posadas, Provincia de Buenos Aires. Encargado Docente de la asignatura Dermatología de la Unidad Docente Hospital Posadas. Jefe de trabajos prácticos de la Unidad Docente del Hospital San Miguel de la Provincia de Buenos Aires.
6. Médica Dermatóloga, Becaria Adscripta, Consultorio de Inmunodermatología, Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Buenos Aires.
7. Médica Dermatóloga. Encargada del consultorio de Inmunodermatología del Hospital General de Agudos "Dr Cosme Argerich", Buenos Aires.
8. Médica Dermatóloga. Jefa de trabajos prácticos Cátedra Dermatología Hospital de Clínicas "José de San Martín". Magister en Biología Molecular Médica UBA. Investigadora asociada del Centro de Investigaciones Oncológicas Fundación Cáncer.
9. Médica Dermatóloga, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe.
10. Profesora en Medicina. Jefa de Servicio de Dermatología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba. Encargada del consultorio de Enfermedades Ampollares Autoinmunes Hospital Córdoba, Córdoba.
11. Médica Asociada Dermatóloga, Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
12. Médica Dermatóloga, encargada del Consultorio de Enfermedades Ampollares Autoinmunes, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Buenos Aires.
13. Servicio de Dermatología, Hospital Público de Autogestión San Bernardo, Salta.
14. Médica de Planta, Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Profesora Asociada del Instituto Universitario Hospital Italiano. Secretaria Científica de la Sociedad Argentina de Dermatología.
15. Médico de Planta, Servicio de Dermatología, Hospital Británico, Buenos Aires.

* Los autores son miembros del:

Grupo de Trabajo de Enfermedades Ampollares Autoinmunes de la Sociedad Argentina de Dermatología.

Propietaria de las Guías de Manejo de los Pénfigos

Sociedad Argentina de Dermatología, Asociación Civil (SAD)

Domicilio Legal de la publicación: Av. Callao 852, 2º piso (C1023AAO), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Tel: (+54 11)

4815-4649 - www.sad.org.ar

Coordinación, supervisión y administración: Sra. Andrea Rovelli - E-mail: consensos@sad.org.ar

TABLA DE CONTENIDOS

1. Definición
2. Fisiopatogenia
3. Gatilladores de PA
4. Clínica
5. Scores de severidad
6. Diagnóstico
 - a. Citodiagnóstico de Tzanck
 - b. Histopatología
 - c. Inmunofluorescencia
 - d. Técnica de ELISA
 - e. Inmunoblot
7. Diagnósticos diferenciales
8. PA y asociaciones
 - a. PA y enfermedades neurológicas
 - b. PA y neoplasias
 - c. PA y otras asociaciones
9. Tratamiento
 - a. Introducción
 - b. Conclusiones terapéuticas del GTEA-SAD
 - c. Fármacos
 - c.1. Glucocorticoides
 - c.2. Antibióticos antiinflamatorios
 - c.3. Azatioprina
 - c.4. Mofetilmicofenolato
 - c.5. Metotrexato
 - c.6. Rituximab
 - c.7. Omalizumab

GLOSARIO

- PA: penfigoide ampollar
Ac: auto-anticuerpos
Ag: antígeno
IFI: inmunofluorescencia indirecta
PMN: polimorfonucleares
UDE: unión dermo-epidérmica
ZMB: zona de la membrana basal
LP: liquen plano
EAA: epidermólisis ampollar adquirida
HP: histopatología
IFD: inmunofluorescencia directa
LESA: lupus eritematoso sistémico ampollar
DH: dermatitis herpetiforme
DIAL: dermatosis por IgA lineal
PM: penfigoide de las mucosas
PG: penfigoide gestacional
PV: pénfigo vulgar

PENFIGOIDE AMPOLLAR

1. Definición

El penfigoide ampollar (PA) es una enfermedad ampollar subepidérmica de etiología autoinmune. Es la más frecuente de su clase, afecta con mayor frecuencia a adultos a partir de la sexta década de la vida y se presenta en ambos sexos por igual.

Se caracteriza por la inducción de una respuesta inmune humoral dirigida contra componentes de los hemidesmosomas.¹⁻³

Bibliografía:

1. Bernard P, Antonicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:513-528.
2. Bernard P, Borradori L. Pemphigoid Group Dermatology, Bologna J, 3rd edition. Elsevier, Philadelphia 2012:475-490.
3. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol* 2019;94:133-146.

2. Fisiopatogenia

El PA se caracteriza por la presencia de auto-anticuerpos (Ac) que reconocen 2 antígenos (Ag) ubicados en el hemidesmosoma de la zona de la membrana basal (ZMB):

- BP180 (180kDa), también llamado colágeno XVII o BPAg2.
- BP230 (230kDa) o BPAg1.^{1,2}

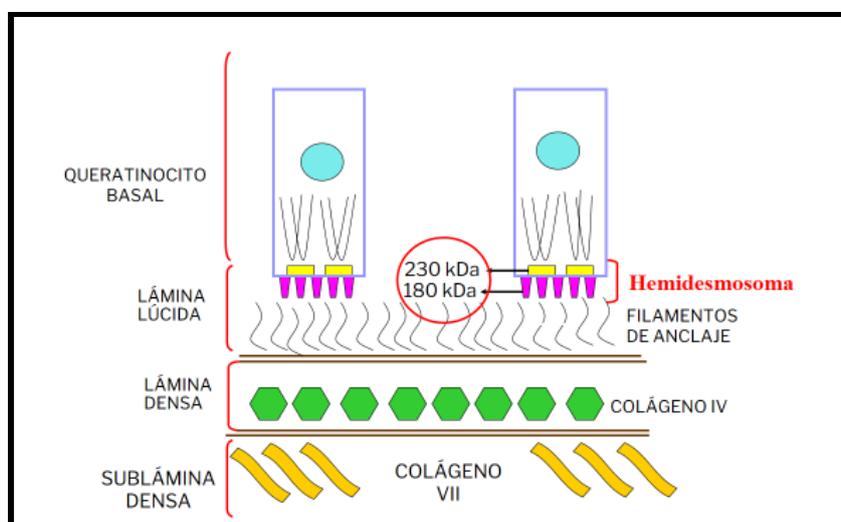


Figura 1. Representación esquemática de la membrana basal. ○ : ubicación de los Ag de PA en el hemidesmosoma.

El **BP180** es una glicoproteína de transmembrana cuyo principal epítipo antigénico es el dominio extracelular denominado NC16A. Sin embargo, cerca de un 10% de los Ac también reaccionan con otros sectores antigénicos diferentes (como el dominio carboxi-terminal).¹

Cuando los Ac anti-NC16A se unen al BP180 se activa la vía del complemento, con la posterior quimiotaxis de eosinófilos y liberación de proteasas y elastasas que promueven la disrupción de la ZMB, con la consiguiente formación de ampollas.¹⁻² Las subclases de inmunoglobulinas (Ig) circulantes anti-NC16A que predominan son IgG1 e IgG3, seguidas por IgG4.²

El **BP230** es un componente intracelular del hemidesmosoma que pertenece a la familia de las plaquinas. En PA los Ac IgG reaccionan predominantemente contra el dominio globular C-terminal. Debido a que la actividad clínica de la enfermedad a menudo se relaciona con los niveles séricos de Ac anti-BP180, pero no de anti-BP230, el rol de estos últimos todavía es controversial.¹ Generalmente los Ac IgG anti-BP180 son los primeros en ser detectados y los anti-BP230 aparecen después. Esto podría deberse a la destrucción de tejido mediada por IgG anti-BP180 y a la exposición de fragmentos antigénicos (fenómeno de dispersión de epítipos o "*epitopespreading*").

Recientemente, se ha comenzado a mirar con interés el rol de la IgE sérica en pacientes con PA y se la vincula con el prurito, las lesiones urticarianas y la severidad de la enfermedad. Algunos estudios confirman que ciertos pacientes presentan Ac de tipo IgE contra los Ag del PA, fundamentalmente contra el dominio NC16A del BP180. Esto provocaría degranulación de mastocitos y basófilos, liberación de histamina y citoquinas, que a su vez atraerían neutrófilos y eosinófilos, con la consiguiente formación de ampollas.³⁻⁴ En 2009 se describió

el tratamiento exitoso de un paciente con PA recalcitrante con omalizumab (Ac monoclonal que impide la unión de IgE con su receptor en mastocitos y eosinófilos) como monoterapia, lo cual avalaría el rol patogénico de la IgE en esta enfermedad.⁴

Se postula que los mastocitos constituirían el nexo entre los eosinófilos y la presencia de IgE, dado que los mismos expresan altos niveles de receptores de IgE y al ser activados liberan IL5, una citoquina potente inductora de quimiotaxis de eosinófilos.⁵

La actividad de la enfermedad se correlacionaría con los niveles circulantes de anti-BP180 IgG y potencialmente con los niveles séricos de anti-BP180 IgE.²

Bibliografía:

1. Tasanen K, Varpuluoma O, Nishie W. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid. *Front Immunol* 2019; 10: 1238. doi: 10.3389/fimmu.2019.01238
2. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous Pemphigoid. *An Bras Dermatol* 2019;94:133-46.
3. Genovese G, Di Zenzo G, Cozzani E, Berti E, et ál. New Insights Into the Pathogenesis of Bullous Pemphigoid. *Front Immunol* 2019; 10: 1506. doi: 10.3389/fimmu.2019.01506. eCollection 2019.
4. Messingham N, Crowe TP, Fairley JA. The Intersection of IgE Autoantibodies and Eosinophilia in the Pathogenesis of Bullous Pemphigoid. *Front Immunol* 2019;10:2331. doi: 10.3389/fimmu.2019.02331. eCollection 2019.
5. Freire PC, Muñoz CH, Stingl G. IgE autoreactivity in bullous pemphigoid: eosinophils and mast cells as major targets of pathogenic immune reactants. *Br J Dermatol* 2017;177:1644–1653.

3. Factores de riesgo y desencadenantes de PA

Se han descrito diversos factores de riesgo y gatilladores de PA (Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo y desencadenantes para PA		
Edad	- Mayores de 60 años	
Enfermedades neurológicas y psiquiátricas	- Esclerosis múltiple	
	- Demencia	
	- Enfermedad de Parkinson	
	- Enfermedad cerebrovascular	
	- Epilepsia	
	- Esquizofrenia	
	- Trastornos de personalidad	
Enfermedades dermatológicas inflamatorias	- Liquen plano	
	- Psoriasis	
Fármacos	- AINES (Ibuprofeno)	
	- IECA	- Enalapril
		- Captopril
	- Diuréticos	- Furosemida
		- Espironolactona
	- D-penicilamina	
	- Neurolépticos	- Fenotiazina
		- Fluoxetina
	- Antibióticos	- Ampicilina
		- Amoxicilina
		- Ciprofloxacina
	- Anti DPP- IV (gliptinas)	- Vildagliptina
		- Linagliptina
	- Anti PD-1/PDL-1	- Pembrolizumab

	- Nivolumab
	- Durvalumab
	- Anti TNF
	- Yoduro de potasio
Infecciones	- VIH
	- HHV
	- CMV
	- VEB
	- VHB y VHC
	- <i>Helicobacter Pylori</i>
Factores físicos	- Trauma
	- RUV (PUVA, UVB o fototerapia dinámica)
Vacunas	- Difteria / Tétanos/ Tos ferina (DPT)
	- <i>Haemophilus influenza B</i>
	- Poliomiелitis
	- Neumococo
	- Gripe porcina.

Tabla 1. Factores de riesgo y desencadenantes para Penfigoide Ampollar. AINES: antiinflamatorios no esteroideos, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, anti DPP-IV: inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV, anti PD-1/PDL-1: anticuerpos monoclonales dirigidos a las vías de la proteína de muerte celular programada 1 y al ligando de muerte celular programada 1, Anti TNF: Inhibidores del factor de necrosis tumoral. HHV: Virus Herpes Humano. CMV: Citomegalovirus. VEB: virus de Epstein-Barr. HIV: Virus de la Inmunodeficiencia Humana. VHB: Virus Hepatitis B. VHC: Virus de Hepatitis C. RUV: Radiación ultravioleta.

- **Edad:** es el factor de riesgo más importante, sobre todo en mayores de 60 años.¹
- **Enfermedades neurológicas:** los mecanismos patogénicos de esta asociación no se conocen con exactitud.

Estudios experimentales demostraron que los Ag de PA se expresan en la piel y en el sistema nervioso central. Se postula que la injuria neuronal desencadenaría una reactividad cruzada autoinmune con sus isoformas epiteliales. Otro factor gatillante puede ser la medicación administrada en los pacientes con trastornos neurológicos.¹⁻³

- **Enfermedades dermatológicas inflamatorias:** el PA se ha asociado a psoriasis y liquen plano. En ellas, el daño a la ZMB junto al reclutamiento de linfocitos activados y la aparición de numerosas células presentadoras de Ag, conduciría a la exposición de los Ag y la inducción de Ac contra BP180 y/o BP230 (fenómeno de dispersión de epítomos).^{1,2}
- **Fármacos:** se plantea la hipótesis de que ciertos fármacos pueden modificar la respuesta inmune o alterar Ag de la ZMB en pacientes genéticamente predispuestos, con la inactivación de células T reguladoras y estimulación de clones de células B que reconocen auto-Ag e inducen la producción de Ac. En ocasiones es difícil distinguirlo de la forma clásica de PA, aunque los pacientes suelen ser más jóvenes y en promedio se desarrolla 3 meses después de introducir el nuevo fármaco. Presentan buen pronóstico, en general con una respuesta favorable al tratamiento luego de retirar el medicamento inductor.

En los últimos años, los fármacos que más se han asociado con PA, son los hipoglucemiantes orales inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV).

Es más frecuente con Vildagliptina y Linagliptina.^{1,2}

Los anticuerpos monoclonales que se dirigen a las vías de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y al ligando de muerte celular programada 1 (PD-L1) también se han vinculado al desarrollo de PA. De ellos, Pembrolizumab, Nivolumab y Durvalumab son los mencionados con mayor frecuencia.¹

- **Infecciones:** son factores conocidos, pero poco frecuentes como gatilladores de PA. Entre ellas se mencionan las infecciones por Virus Herpes Humano (HHV), Citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (VEB), Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), Virus Hepatitis B (VHB), y más raramente Virus Hepatitis C (VHC).⁴ Sin embargo, estas asociaciones siguen siendo tema de debate.
- **Factores físicos:** la radiación ultravioleta y el tratamiento con fototerapia pueden desencadenar la exposición de Ag de PA.^{1,2}
- **Vacunas:** la asociación entre PA y vacunación sigue siendo controversial. Se postula que el trauma y la inflamación que provoca la misma en la piel podría exponer los Ag del hemidesmosoma con la generación posterior de Ac específicos en pacientes con predisposición inmunológica. Se ha informado que el período de latencia varía desde un día hasta un mes.⁵

Bibliografía

1. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous Pemphigoid. *An Bras Dermatol* 2019;94:133–146.
2. Bernard P, Antonicelli F. Bullous pemphigoid: A review of its diagnosis, associations and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:513-528.
3. Försti AK, Jokelaine J, Ansakorpi H, Seppänen A, et al. Psychiatric and neurological disorders are associated with bullous pemphigoid – a nationwide Finnish Care Register study. *Sci Rep* 2016; 6:37125.

4. Jang H, Jin YJ, Yoon C, Kim CW, *et ál.* Bullous pemphigoid associated with chronic hepatitis C virus infection in a hepatitis B virus endemic area. A case report. *Medicine.* 2018;97: e0037. doi: 10.1097/MD.00000000000010377
5. Walmsley N, Hampton P. Bullous pemphigoid triggered by swine flu vaccination: case report and review of vaccine triggered pemphigoid. *J Dermatol* 2011; 4:74-76.

4. Clínica

El PA puede iniciar con un estadio prodrómico no ampollar caracterizado por intenso prurito y máculas eritematosas o placas urticariformes. Con menor frecuencia se observan lesiones de aspecto eccematoso o símil prurigo.

Posteriormente aparecen las ampollas, que en su forma clásica son grandes y tensas, de contenido seroso y/o hemorrágico. Las mismas pueden permanecer intactas por horas o días para luego reabsorberse o romperse, dejando erosiones y costras serosas o serohemáticas. Las erosiones no tienden a extenderse y curan relativamente rápido sin dejar cicatriz. A menudo dejan una hiper o hipopigmentación postinflamatoria y excepcionalmente quistes de milium. El prurito es un hallazgo frecuente y puede ser de leve a intenso. El signo de Nikolsky es negativo.

La localización de las ampollas es a predominio de tronco inferior, grandes pliegues y superficie flexora de miembros. Tiende a respetar el polo cefálico. El compromiso mucoso está presente solo en el 30% de los casos, principalmente a nivel oral. Con menor frecuencia compromete otras mucosas. Las lesiones mucosas suelen ser leves y transitorias, y generalmente se presentan en pacientes con enfermedad cutánea extensa.

En raras ocasiones cursa exclusivamente con prurito y excoiaciones por rascado como únicas lesiones cutáneas, motivo por el cual debe ser tenido en cuenta como diagnóstico diferencial en el prurito crónico del anciano sin causa aparente.¹⁻³

Variantes clínicas de PA:²⁻⁵

1. No ampollar: presenta prurito y lesiones eritematosas, urticariformes o eccematosas, sin formación de ampollas. Sólo se puede diferenciar del estadio prodrómico con el seguimiento del paciente por periodos prolongados.
2. Localizado: limitado a una zona corporal, por ejemplo, peri-ostomal, peri-umbilical, pretibial y vulvar, entre otras.
3. Dishidrosiforme: afectación palmo-plantar.
4. Vesicular: múltiples vesículas tensas, de distribución simétrica, que simulan un cuadro de dermatitis herpetiforme, aunque no tienen la distribución típica de ésta, ni la tendencia a agruparse.
5. Nodular: simula un prurigo nodular.
6. Eritodérmico: dermatitis exfoliativa generalizada con ampollas en forma previa, concomitante o posterior al cuadro de eritrodermia.
7. Infantil: de rara observación, se caracteriza por el frecuente compromiso de mucosas.
8. Liquen plano penfigoide: el liquen plano (LP) precede a la aparición de las ampollas del PA. Se producen por un mecanismo autoinmune causado por la exposición de Ag en las lesiones de LP (fenómeno de dispersión de epítomos).
9. Vegetante: en zonas intertriginosas.
10. Seborreico: compromete áreas seborreicas y remeda el aspecto clínico del pénfigo seborreico.
11. Otras: pigmentado, símil-NET, símil ectima.

Bibliografía

1. Jainta S, Sitaru C, Zillikens D. Penfigoide ampoloso y herpes gestationis. España Alonso A, Mascaró Galy JM. Enfermedades Ampollosas. Aula Médica Ediciones, Madrid, 2004: 149-158.
2. Culton DA, Liu Z, Diaz LA. Penfigoide Ampollar. Goldsmith L, Katz S, Gilchsrest B, Paller A, *et ál.* Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. Ed.Panamericana (8ª edición), Buenos Aires, 2014: 607-615.
3. Bernard P, Borradori L. Grupo del Penfigoide. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*. 4ta Ed. Elsevier Health 2017: 510-525.
4. Coelho C, Moya J, Spelta G, Alonso L, *et ál.* Penfigoide ampollar: análisis retrospectivo de 45 casos. *Dermatol Argent* 2011;17 : 387-395.
5. Riganti J, Franco M, Vaglio GG, Valeria PM, *et ál.* Penfigoide ampollar atípico: Presentación de tres casos. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica* 2013;11:29-34.

5. Score de severidad

En la actualidad se dispone de dos sistemas de puntuación objetivos para monitorizar el estado clínico de los pacientes con PA: *Bullous Pemphigoid Disease Area Index* (BPDAI) y *Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score* (ABSIS). Ambos sistemas son independientes y miden la extensión y severidad de la enfermedad. El uso de estas escalas permite minimizar la subjetividad y es de gran utilidad para comparar de forma fiable la evolución de un paciente, entre pacientes y en estudios de investigación.^{1,2}

El *International Pemphigoid Comitee* propuso el sistema BPDAI basándose en el modelo del PDAI (*score* utilizado en pacientes con pénfigo). Este sistema discrimina el compromiso cutáneo y el mucoso y tiene en cuenta tanto el tipo de lesión como su localización (Tabla 2). La puntuación va de 0 a 360. Distintos estudios mostraron que el BPDAI presenta suficiente fiabilidad, validez y capacidad para la evaluación y valoración de los pacientes con PA.¹⁻³

PIEL	ACTIVIDAD		ACTIVIDAD		DAÑO
Localización	Erosiones/ ampollas	<3 lesiones	Urticaria/ eccema/ otras	<3 lesiones	Pigmentación/ otras
	0 ausente		0 ausente		0 AUSENTE 1 PRESENTE
	1 1-3 lesiones, ninguna > 1 cm		1 1-3 lesiones, ninguna > 6 cm		
	2 1-3 lesiones, al menos 1 > 1 cm		2 1-3 lesiones, al menos 1 >6 cm		
	3 >3 lesiones, ninguna >2 cm		3 >3 lesiones o al menos 1 > 10 cm		
	5 >3 lesiones y al menos 1 > 6 cm		5 >3 lesiones y al menos 1 > 25 cm		
	10 >3 lesiones y al menos 1 > 5 cm, o toda una área anatómica		10 >3 lesiones y al menos 1 > 50 cm, o toda una área anatómica		
CABEZA					
CUELLO					
PECHO					
BRAZO DCHO.					
BRAZO IZQ.					
MANOS					
ABDOMEN					
GENITALES					
ESPALDA/GLUTEOS					
PIERNA DCHA.					
PIERNA IZQ.					
PIES					
TOTAL		/120		/120	
MUCOSA					
	Erosiones/ ampollas				
	1 1 lesión				
	2 2-3 lesiones				
	5 > 3 lesiones o 2 < 2cm				
	10 toda un área				
OJOS					
NARIZ					
MUCOSA ORAL					
PALADAR DURO					
PALADAR BLANDO					
GINGIVAL SUPERIOR					
GINGIVAL INFERIOR					
LENGUA					
SUELO DE LA BOCA					
MUCOSA LABIAL					
FARINGE POSTERIOR					
ANOGENITAL					
TOTAL		/120			

Tabla 2. Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI)

ABSIS fue desarrollado en 2007 para el seguimiento de los pacientes con pénfigo (Tabla 3). Esta escala diferencia lesiones cutáneas y mucosas. Para puntuar las primeras, toma en cuenta el tipo y extensión de la enfermedad, que se obtiene mediante la “regla de los 9” o la “regla de las palmas” (1 palma equivale al 1 % de la superficie corporal). Una vez estimada el área afectada se realiza una multiplicación por un factor común. El puntaje varía de 0 a 260. Para las lesiones mucosas (menos frecuentes en PA) se consideran dos valoraciones: la existencia de lesiones y la severidad (disconfort ante la ingesta). Este método es menos preciso que BPDAl, en particular cuando las áreas afectadas son pequeñas.^{1,4}

PIEL:

1. **Extensión** (porcentaje de superficie corporal afecta): 0-100%

2. **Gravedad:** puntúa según el tipo de lesiones como un factor que multiplica la extensión: 0-1,5

- Ampollas y erosiones: x 1,5
- Erosiones secas: x 1
- Erosiones reepitelizadas: x 0,5

Puntuación cutánea = Extensión x Gravedad = 0-150 puntos

MUCOSA ORAL:

1. **Extensión:** presencia de lesiones en determinadas localizaciones: 0-11

- 1 / 2 Mucosa gingival superior / inferior
- 3 / 4 Mucosa labial superior / inferior
- 5 / 6 Mucosa yugal derecha / izquierda
- 7 Lengua
- 8 Suelo de la boca
- 9 / 10 Paladar duro / blando
- 11 Faringe

2. **Gravedad:** molestias o dolor con la comida o la bebida:

Asocia distintos alimentos con una puntuación según su consistencia que se multiplica por un factor "y" que representa el dolor o sangrado que el paciente experimenta con la ingesta del mismo:

- 1 si esto ocurre siempre
- 0,5 si ocurre a veces
- 0 si no sucede nunca

Agua	1 x y
Sopa líquida	2 x y
Yogur	3 x y
Crema	4 x y
Puré de patatas, huevos revueltos	5x y
Pescado cocinado	6x y
Pan blanco	7x y
Manzana / Zanahoria cruda	8x y
Bistec / Pan integral con corteza	9x y
Total puntos	

Puntuación 1 (Extensión: 0-11) = puntos

Puntuación 2 (Gravedad: 0-45) = puntos

Tabla 3. ABSIS

Aunque estos scores son de alta utilidad cuando se llevan a cabo trabajos de investigación, la realidad es que no son prácticos ni de fácil realización en el manejo cotidiano del paciente. Una manera más sencilla de categorizar la severidad de PA es evaluar el porcentaje de superficie corporal comprometida.¹ De esta forma, se considera PA leve si afecta menos del 10%, moderado entre el 10 y 30% y severo cuando hay compromiso de más del 30% de la superficie corporal.

De todas formas, no hay una herramienta universalmente aceptada para valorar la severidad de estos pacientes.

Bibliografía

1. Daniel B, Hertl M, Werth V, Eming R, et ál. Severity score index for blistering diseases. *Clin Dermatol* 2012; 30 : 108-113.
2. Wijayanti A, Zhao C, Boettiger D, Chiang Y, et ál. The Reliability, Validity and Responsiveness of Two Disease Scores (BPDAl and ABSIS) for Bullous Pemphigoid: Which One to Use?. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 24–31.
3. Murrell D, Daniel B, Joly P, Borradori L, et ál. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: Recommendations by an international panel of expert. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:479-485.
4. Zhao C, Murrell D. Outcome measures for autoimmune blistering diseases. *J Dermatol* 2015; 42: 31–36.

6. Diagnóstico

6.a. Citodiagnóstico de Tzanck¹

Método complementario y rápido, que consiste en el examen del contenido de la ampolla con tinción de Giemsa. La presencia de eosinófilos es orientadora de PA.

6.b. Histopatología (HP)^{2,3}

Las características dependen del tipo de lesión biopsiada.

En las lesiones iniciales o prodrómicas se observa espongiosis eosinofílica.

Si la lesión biopsiada es una ampolla se evidencia despegamiento subepidérmico con eosinófilos en su interior e infiltrado inflamatorio eosinofílico en dermis superficial.

6.c. Inmunofluorescencia^{4,5}

- Inmunofluorescencia directa (IFD): la muestra debe ser tomada de piel sana perilesional, colocada en solución fisiológica y remitida en forma refrigerada al laboratorio. Se aconseja no biopsiar ampollas, pues los depósitos autoinmunes se encuentran degradados y se alteraría el resultado.

En PA se evidencian depósitos lineales de IgG y C3 en la UDE en aproximadamente el 90% de los pacientes.

- Inmunofluorescencia indirecta (IFI): es un método serológico que detecta AclgG circulantes con patrón lineal en ZMB, en alrededor del 70% de los pacientes con PA.
- Técnica de *salt-split*: consiste en la incubación de la muestra en cloruro de sodio al 1 molar, con el objetivo de lograr una ampolla artificial cuyo clivaje ocurre a nivel de la lámina lúcida (Figura 2). En el caso del PA los Ac se unen al techo (lado epidérmico) de esta ampolla, sitio donde se ubican sus blancos antigénicos. Este hallazgo es útil para diferenciarlo de otras entidades de la UDE como la epidermólisis ampollar adquirida (EAA) donde los Ac impactan en la base (lado dérmico) de la ampolla.

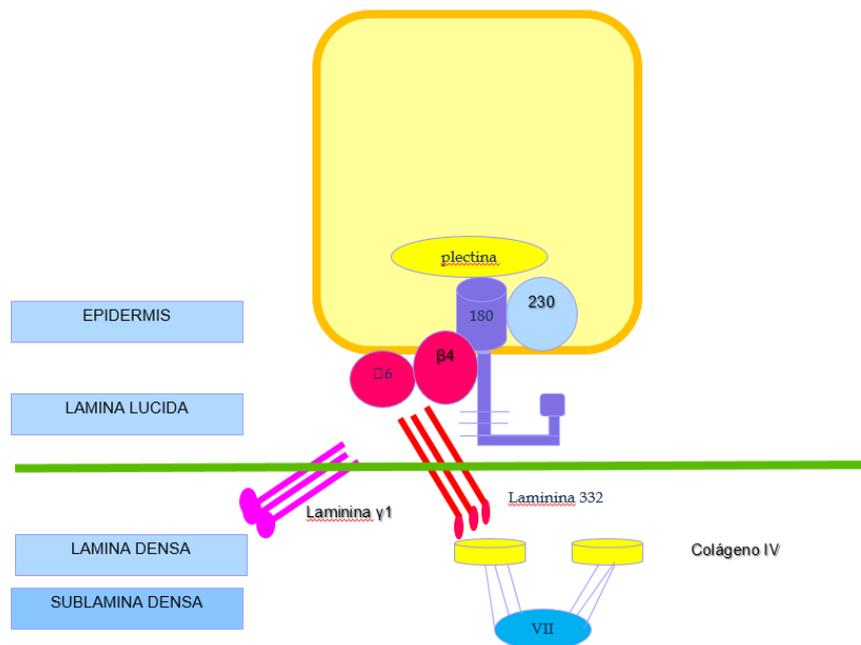


Figura 2: — sitio de clivaje artificial con técnica de *salt-split*.

6.d. Técnica de ELISA

Es un método serológico indirecto, altamente sensible y específico, que permite la detección de Ac en una muestra de sangre.

En PA estas serologías arrojan resultados positivos para BP180 en alrededor del 88% de los pacientes y para BP230 en el 56% de los casos.⁶

6.e. Immunoblote Inmunoprecipitación

Ambas técnicas detectan blancos antigénicos por peso molecular. Son complicadas, costosas y disponibles sólo en laboratorios de investigación.

Bibliografía:

1. Yaeen A, Masood Ahmad Q, Farhana A, Shah P, *et al*. Diagnostic value of Tzanck smear in various erosive, vesicular, and bullous skin lesions. *Indian Dermatol Online* 2015; 6: 381–386.
2. Bernard P, Borradori L. Grupo de penfigoides. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatología* 3ra ed. Filadelfia, Pa. Elsevier Saunders; 2012: 475-490.
3. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet*. 2013 (9863); 381:320–32.
4. Pohla-Gubo G, Hintner H. Direct and indirect immunofluorescence for the diagnosis of bullous autoimmune diseases. *Dermatol Clin* 2011; 29: 365–372.

5. Magro CM, Roberts Barnes J, Crowson A. Direct Immunofluorescence testing in the diagnosis of immunobullous diseases. *Dermatol Clin* 2012; 30: 763–780.
6. Candiz ME, Forero O, Olivares L, Muñoz de Toro M, et ál. Diagnóstico serológico de patologías ampollares autoinmunitarias. *Dermatol Argent* 2018; 24: 177–184.

7. Diagnósticos diferenciales

El PA puede tener una presentación polimorfa con manifestaciones ampollares y no ampollares que generan una amplia gama de diagnósticos diferenciales.

En primer lugar, se plantea con las otras entidades que conforman el grupo de DAA de la UDE: EAA, lupus eritematoso sistémico ampollar (LESA), dermatitis herpetiforme (DH), dermatosis por IgA lineal (DIAL), penfigoide de las mucosas (PM), penfigoide antilaminina gamma 1 y penfigoide gestacional (PG).¹

De las dermatosis mencionadas se destaca principalmente la EAA en su modalidad inflamatoria, que puede remedar desde el punto de vista clínico e histológico al PA. La presencia de infiltrado inflamatorio de predominio neutrofílico orienta a la sospecha de EAA. La IFD evidencia depósitos lineales de IgG y anti-C3 en la UDE; estos hallazgos resultan similares a los del PA por lo que es necesario realizar técnica de *salt-split*.¹

Otros diagnósticos diferenciales incluyen a las DAA acantolíticas.¹

Existen además otras enfermedades no ampollares que, si bien poseen características fisiopatológicas distintas, en su presentación clínica pueden tener similitudes con el PA, como ser eritema multiforme, farmacodermia, impétigo, síndrome de Sweet, urticaria, eccema, prurigo, escabiosis, exantemas virales, liquen plano ampollar, entre otras.^{2,3}

Bibliografía:

1. Pérez DL., Forero OL., Olivares L., CandizME. Dermatitis ampollares subepidérmicas neutrofílicas. *Dermatol Argent* 2016; 22: 171-182.

2. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol* 2019; 94:133-146.
3. Ganapathineedi B, Mehta A, Dande S, Shinde A, et ál.. Bullous Pemphigoid with Atypical Skin Lesions and Acute Interstitial Nephritis: A Case Report and Focused Literature Review. *Am J Case Rep* 2019;20:212-218.

8. PA y asociaciones

8.a. PA y enfermedades neurológicas

En los últimos años se ha descrito la asociación entre PA y algunas enfermedades neurológicas, tanto degenerativas como de origen vascular. Dicha asociación se puede explicar por la fisiopatogenia.

Tanto el BP230 como el BP180 (colágeno XVII) poseen isoformas neuronales. Existen dos del BP230: la BPAg1-n o distonina y la BPAg1-a; ambas poseen dominios homólogos con la isoforma epidérmica. El colágeno XVII neuronal también comparte un dominio NC16A con el epidérmico y está distribuido en todo el cerebro, con zonas predominantes como los núcleos motores y las neuronas piramidales.

El nexa entre PA y enfermedad neurológica se generaría a partir del compromiso de la barrera hematoencefálica relacionado con la edad, enfermedades neurodegenerativas o trastornos vasculares cerebrales. Cuando ésta se altera, el cerebro pierde su estado de inmunoprivilegio y se exponen Ag. La exposición de las isoformas neuronales del BP230 y/o BP180 genera la formación de Ac que luego reaccionarían contra las isoformas epidérmicas por fenómeno de dispersión de epítomos y reacción cruzada.

Las enfermedades más frecuentemente asociadas se mencionan en la tabla 1.

En general, los trastornos neurodegenerativos preceden al compromiso cutáneo por meses a años.¹⁻³

8.b. PA y neoplasias

Es difícil relacionar el PA con un aumento de incidencia de neoplasias; es probable que esta asociación se deba a la edad avanzada de los pacientes.

Se describe vinculación con carcinomas del tracto digestivo, urinario (vejiga), respiratorio (pulmón) y alteraciones linfoproliferativas. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que esta asociación no es estadísticamente significativa.⁴

8.c. PA y otras asociaciones

La diabetes ha sido mencionada como enfermedad asociada en varias publicaciones. Sin embargo, no está del todo aclarada su asociación, pero sí el hecho de que complica la evolución del PA.

Se destaca la probada vinculación de PA y Penfigoide de las Mucosas gatillados por el uso de fármacos hipoglucemiantes inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) o “gliptinas”.⁵

Por último, cabe mencionar la asociación de PA con otras dermatosis como psoriasis, pénfigo vulgar y liquen plano, entre otras.⁶⁻⁷

Bibliografía:

1. Milani-Nejad N, Zhang M, Kaffenberger J. The association between bullous pemphigoid and neurological disorders: a systematic review. *Eur. J. Dermatol* 2017; 27: 472–481.
2. Yang YW, Chen YH, Xirasagar S, Lin HC. Increased Risk of Stroke in Patients With Bullous Pemphigoid: A Population-Based Follow-Up Study. *Stroke* 2011;42:319-323.
3. Lai YC, Yew YW, Lambert WC. Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016, 30: 2007–2015.
4. Vega González MT, Peña Ortiz J, Ramos Garibay A, Llergo Valdez R. Penfigoide ampolloso asociado con carcinoma epidermoide de pene. Comunicación de un caso y revisión bibliográfica. *Dermatología Rev Mex* 2009; 53: 100-105.
5. Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, Cazzaniga S, et ál. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:1090-1096.
6. Phan K, Goyal S, Murrell DF. Association between bullous pemphigoid and psoriasis: Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Australas J Dermatol* 2019;60:23–28.

7. Cabanillas-Becerra J, Guerra-Arias C. Penfigoide ampoloso. *Dermatol Peru* 2011; 21: 70-75.

9.Tratamiento

9.a. Introducción

Se convocó a los integrantes del grupo de trabajo de Enfermedades Ampollares Autoinmunes de la Sociedad Argentina de Dermatología (GTEA-SAD) con el objetivo de lograr consenso en el manejo terapéutico de PA. Previo a la reunión se envió una encuesta basada en guías internacionales. Los resultados fueron discutidos y las conclusiones serán descriptas a continuación. Posteriormente se desarrollará de manera individual cada opción terapéutica.

Se consideró la severidad de PA según el porcentaje de superficie corporal: PA leve cuando el compromiso es menor al 10%, moderado entre el 10 y 30% y severo, mayor del 30%.

9.b.Conclusiones terapéuticas del GTEA-SAD

9.b.1.Manejo de glucocorticoides

- **PA leve:** el uso de glucocorticoides (GC) **tópicos** de forma exclusiva se sugiere para pacientes con compromiso menor al 10% de la superficie corporal, en una única localización anatómica. En zonas más extensas esta opción estaría limitada por la dificultad de su aplicación.

En caso de requerir **GC sistémicos**, el GTEA-SAD sugiere utilizar prednisona 0,3-0,5 mg/kg/día vía oral (VO) o equivalentes.

- **PA moderado:** el 90% del GTEA-SAD utiliza prednisona 0,5 mg/kg/día VO; el 10% restante indica dosis inferiores (0,3 mg/kg/día).

- **PA severo:** el 100% de los integrantes coincide con la indicación de prednisona 0,5 – 1 mg/kg/día VO.

Ninguno de los integrantes utiliza pulsos de esteroides en esta entidad.

Descenso de GC

La totalidad del GTEA-SAD inicia el descenso de la dosis de esteroides cuando no hay ampollas nuevas ni signos inflamatorios.

La disminución debe ser gradual: 25% en etapas iniciales cada 2 a 4 semanas y luego, al llegar a los 20 mg/día se recomienda bajar de a 5 mg por mes hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 5mg de prednisona o equivalentes.

A partir de este momento debe iniciarse la suspensión del mismo. Se consultó a especialista en Endocrinología quien desarrolló el tema (anexo 1).

Tratamientos complementarios a la incorporación de GC

Debe acompañar al GC sistémico la utilización de calcio y vitamina D. El 90% del GTEA-SAD deriva a los pacientes al servicio de endocrinología para estudio del metabolismo fosfocálcico y evaluación de necesidad de bifosfonatos; el 10% restante los indica directamente.

Se recomienda la incorporación de protector gástrico, aunque no existe evidencia científica clara de la indicación de su uso en pacientes con corticoterapia.

9.b.2. Ahorradores de GC

El 60% de los referentes del GTEA-SAD indican ahorrador de inicio en los casos de PA moderado-severo. En los casos leves, consideran su incorporación de acuerdo a la respuesta a los GC.

El ahorrador elegido por el 50% de los expertos como de primera línea fueron los antibióticos antiinflamatorios, como doxiciclina o minociclina 100-200 mg/día.

El otro 50% del GTEA-SAD prefiere el uso de inmunosupresores como ahorrador de elección. La azatioprina (AZA) es el más utilizado. La dosis elegida por la mayoría es de 2 mg/kg/día, aunque algunos de los referentes utilizan dosis de hasta 3,5 mg/kg/día. Se sugiere solicitar dosaje de tiopurinametiltransferasa (TPMT) previo al inicio de la misma.

Otros inmunosupresores utilizados por el GTEA-SAD en PA son metotrexato (MTX) y micofenolatomofetil (MMF). Con respecto al MTX, los que eligen su uso, utilizan dosis promedio de 15 mg/sem y en cuanto al MMF la dosis es 30-45 mg/kg/día, con un máximo de 3 g/d.

Si bien está descripta como una opción en la bibliografía, los integrantes de este grupo no utilizan dapsona en pacientes con PA. La razón principal es que esta patología afecta principalmente a mayores de 60 años, grupo etario en el cual los efectos adversos de la dapsona podrían generar inconvenientes.

La elección del ahorrador dependerá de la edad del paciente, las comorbilidades, la severidad del cuadro, las interacciones con otros fármacos y la experiencia del médico tratante.

En caso de falla terapéutica con las opciones de primera línea el GTEA-SAD sugiere aumentar la dosis del GC hasta un máximo de 1 mg/kg/día, y si no hay respuesta, rotar el ahorrador de corticoides.

9.b.3. Biológicos

La mayoría de los pacientes responden a las terapéuticas convencionales mencionadas y no requieren terapia biológica. Solo el 10% del GTEA-SAD ha utilizado rituximab (RTX) en PA recalcitrante.

El omalizumab es el otro biológico indicado para PA pero ninguno de los miembros del GTEA-SAD tuvo oportunidad de usarlo hasta la fecha.

9.c. Desarrollo de opciones terapéuticas

9.c.1. Glucocorticoides

- Corticoterapia local: se indica en formas localizadas como tratamiento de inicio y como tratamiento complementario a los GC sistémicos. Deben emplearse corticoides tópicos de alta o mediana potencia. Asimismo, se puede evaluar su aplicación en rebrotes localizados de cuadros que inicialmente requirieron tratamiento sistémico.¹

- Corticoterapia sistémica: su uso está dirigido a la disminución de la síntesis de Ac y la inhibición del fenómeno inflamatorio. El éxito terapéutico consiste en el control de la enfermedad con la menor dosis posible.

Dosis: la dosis recomendada es 0,5 - 1 mg/kg/día de prednisona o equivalentes. La dosis inicial debe mantenerse hasta el cese de la actividad (no aparición de nuevas ampollas). Generalmente este lapso no es inferior a las dos semanas. Se indica por la mañana, imitando el ritmo circadiano.

Efectos adversos: la incidencia y gravedad de las reacciones adversas a los GC depende de la dosis, duración del tratamiento y potencia del mismo.

Dentro de ellos se destacan a corto plazo hiperglucemia, hipertensión arterial, irritación gástrica, hiperlipidemia, desórdenes hidroelectrolíticos, riesgo de trombosis, glaucoma, miopatía proximal, entre otros. Los cambios de conducta son muy frecuentes (hasta en un 25 a 40% de los pacientes) e incluyen euforia leve, insomnio y aumento del apetito. A largo plazo se pueden observar osteoporosis y osteopenia, necrosis aséptica ósea, fragilidad capilar, cataratas posteriores, obesidad central, hábito cushingoide y desórdenes de la función sexual, entre otros.

Debido al alto porcentaje de pacientes que desarrollan osteoporosis es necesario en todos los casos realizar estudios de metabolismo fosfo-cálcico (ver anexo 1).

Además, deben tenerse en cuenta los riesgos frente a la suspensión brusca de la administración.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a la prednisona, infecciones fúngicas, bacterianas, virales o parasitarias sin un adecuado tratamiento, glaucoma de ángulo estrecho y úlcera péptica. En pacientes que están recibiendo corticoides en dosis inmunosupresoras se contraindica la administración de vacunas vivas o vivas atenuadas.

Interacciones medicamentosas: anfotericina B, andrógenos, antiácidos, agentes antidiabéticos, calcitriol, ciclosporina, isoniacida, diuréticos de asa, AINES, anticoagulantes dicumarínicos.²⁻⁴

Bibliografía

1. Das A, Panda S. Use of Topical Corticosteroids in Dermatology: An Evidence-based Approach. *Indian J Dermatol* 2017; 62:237-250.
2. Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, et. ál. Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol* 2015; 172: 867-877.
3. Bağcı IS, Horváth ON, Ruzicka T, Sárdy M. Bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev* 2017;16:445-455.
4. Botargues M, Enz P, Musso C. Tratamiento con corticoides. *Evid Act Pract Ambul* 2011; 14: 33-36.

9.c.2. Antibióticos antiinflamatorios (Tetraciclinas)

Las tetraciclinas pertenecen a un grupo de antibióticos de amplio espectro con efecto bacteriostático. Sumado a su potencial antimicrobiano, presentan una acción antiinflamatoria, inmunomoduladora, a nivel de la angiogénesis y de la proliferación celular.

Existe evidencia que avala su uso enPA debido a la inhibición de la quimiotaxis de polimorfonucleares. Se considera una opción segura, bien tolerada y que demostró ser útil como ahorrador de GC, aunque su uso no está validado por estudios prospectivos randomizados doble ciego.

Dosis: doxicilina o minociclina 100-200 mg/día.

Efectos adversos:

- Gastrointestinales: molestias epigástricas, náuseas, vómitos y diarrea. Se han comunicado casos de esofagitis y úlceras esofágicas.
- Piel, mucosas y faneras: fotosensibilidad, hiperpigmentación cutánea, de uñas y mucosas.
- Dientes: las tetraciclinas se fijan a los depósitos de calcio en la primera dentición y provoca manchas permanentes en la dentina y el esmalte.
- Óseos: deformidad e inhibición en el desarrollo óseo.
- Neurológicos: pseudotumor cerebral o hipertensión endocraneana benigna.

-Síndrome símil lupus.

Contraindicaciones: embarazo, menores de 8 años, hipersensibilidad conocida, disfunción hepática severa.

Interacciones: anticoagulantes, anticonceptivos orales, sulfonilureas, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, medicamentos a base de aluminio, calcio, hierro y magnesio. La administración en forma conjunta con isotretinoína aumenta la posibilidad de pseudotumor cerebral.¹⁻⁵

Bibliografía

1. Perret LJ, Tait CP. Non-antibiotic properties of tetracyclines and their clinical application in dermatology. *Australas J Dermatol.* 2014;55:111-118.
2. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:258-265.
3. Epstein ME, Amodio-Groton M, Sadick NS. Antimicrobial agents for the dermatologist. II. Macrolides, fluoroquinolones, rifamycins, tetracyclines, trimethoprim-sulfamethoxazole, and clindamycin. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(3 Pt 1):365-384.
4. Loo WJ, Kirtschig G, Wojnarowska F. Minocycline as a therapeutic option in bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:376-379.
5. Miyamoto D, Giulisanti C, Aoki V, Maruta C. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol* 2019;94:133-146.

9.c.3. Azatioprina

La AZA es una prodroga de la 6-mercaptopurina, antimetabolito de las purinas que actúa inhibiendo la síntesis de los ácidos nucleicos y la proliferación de los linfocitos T y B. Se utiliza como inmunosupresor y agente ahorrador de esteroides.

La AZA no está aprobada por ANMAT para el tratamiento de PA (indicación “*off label*”).

Dosis: la dosis promedio descripta en la literatura para PA es entre 1,5 y 2,5 mg/kg/día y se puede administrar en una o dos tomas diarias. La dosis máxima no debe superar los 5 mg/kg/día.

El efecto terapéutico comienza a las 6 semanas y si no se aprecia la mejoría clínica en 16 semanas se debe evaluar discontinuar y rotar a otro inmunosupresor.

La administración de la AZA durante las comidas puede reducir su absorción, pero es útil para evitar la intolerancia gastrointestinal.

Es recomendable dosar la TPMT previo al inicio del tratamiento y ajustar la posología según la actividad de la enzima (Tabla 4).

Genotipo	Niveles de TPMT (u/ml)	Dosis de Azatioprina
TPMT LL	< 5	Contraindicado
TPMT LH	5 – 13,7	0,5 a 2 mg/kg/día
TPMT HH	13,8 -25,1	2,5 a 3 mg/kg/día

Tabla 4: Dosis de AZA según TPMT

En caso de no poder dosar la TPMT se sugiere iniciar con dosis bajas e ir incrementando paulatinamente con controles de laboratorio.

Efectos adversos: los más frecuentemente observados son los relacionados con la intolerancia gastrointestinal como náuseas, vómitos y diarrea. Éstos se pueden evitar administrando el medicamento durante las comidas.

La mielosupresión aparece en el 1,4 a 5% de los casos y usualmente se manifiesta con leucopenia y en ocasiones con trombocitopenia y anemia. Algunos casos pueden mejorar con disminución de la dosis pero los más severos requieren inmediata suspensión. Esto último generalmente ocurre en pacientes con bajo nivel o ausencia de TPMT.

Otros posibles efectos son hepatotoxicidad, pancreatitis, síndrome de hipersensibilidad, alopecia, infecciones y carcinogénesis.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a la AZA, homocigotas para un alelo de baja actividad de la TPMT (niveles <5 u/ml) y neoplasias actuales. Debe ser usada con precaución en disfunción hepática o renal.

Interacciones: allopurinol, warfarina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, cotrimoxazol, succinilcolina y sulfazalazina.¹⁻⁶

Bibliografía:

1. Leis-Dosil VM, Prats-Caelles I. Manejo práctico de inmunosupresores en dermatología. *Actas Dermosifilogr* 2018; 109:24-34.
2. Santacoloma K, MaestreAJ, Rueda L, Motta A. Inmunosupresores no biológicos en dermatología. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2017; 25: 204-216.
3. Saldaña M, Torres-Camacho P, Arellano Mendoza MI. Use of Methotrexate, Azathioprine and MofetilMycophenolate in Dermatology. *CMQ* 2017;15: 45-48.
4. Fuertes de Vega P, Iranzo-Fernández B, Mascaró-Galy JM. Penfigoide ampoloso: guía de manejo práctico. *Actas Dermosifilogr*2014; 105: 328-334.
5. Dean L. Azathioprine Therapy and TPMT Genotype. 2012 Sep 20 [Updated 2016 May 3]. En: Pratt VM, McLeod HL, Rubinstein WS, et ál. Editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100661/>
6. Meggitt SJ, Anstey AV, MohdMustapa MF, Reynolds NJ, et ál. British Association of Dermatologists' guidelines for the safe and effective prescribing of azathioprine 2011. *Br J Dermatol* 2011; 165:711-734.

9.c.4. Micofenolatomofetil

El MMF es el éster del ácido micofenólico, un ácido orgánico débil, liposoluble, derivado del hongo *Penicillium stoloniferum*.

Actúa inhibiendo selectivamente y no competitivamente la actividad de la enzima inosinamonofofosfato deshidrogenasa en la vía de síntesis de *novo* de purinas, y así disminuye la síntesis de ADN, ARN y proteínas.

El MMF no está aprobado por ANMAT para el tratamiento de PA (indicación “*off label*”).

Dosis: 30-45 mg/kg/día dividido en 2 tomas hasta un máximo de 3g/día.

Se sugiere iniciar a dosis bajas (500 mg/día) y aumentar gradualmente 1 comprimido por semana hasta alcanzar la dosis terapéutica.

En pacientes con deterioro importante de la función renal, se requiere reducción de la dosis.

Efectos adversos: el MMF es generalmente bien tolerado. La carencia de hepatotoxicidad ofrece una importante ventaja terapéutica.

Las manifestaciones adversas más frecuentes son de índole gastrointestinal (náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, constipación, obstrucción intestinal).

El efecto adverso más relevante es a nivel hematopoyético (leucopenia, anemia, plaquetopenia).

Otros efectos adversos: urinarios (urgencia miccional, disuria, hematuria, piuria estéril), afecciones neurológicas (cefalea, tinitus, insomnio), manifestaciones cutáneas (erupciones exantemáticas y acné), infecciones (citomegalovirus, herpes simple y zoster, candidiasis, criptococosis, etc), efectos metabólicos (hiperglucemia, hiperfosfatemia, alteraciones de la concentración de potasio y aumento del colesterol), entre otros.

En animales se ha demostrado teratogenia y en humanos se la considera categoría C en el embarazo.

Contraindicaciones: embarazo, lactancia y alergia a algunos de los componentes de la droga.

Interacciones: las más relevantes incluyen colestiramina, antiácidos, probenecid, ganciclovir y aciclovir.¹⁻⁴

Bibliografía:

1. Allevato M, Donati L. Mofetil Micofenolato. *Act Terap Dermatol* 2006; 29:222-230.
2. Erning R, Sticherling M, Hoffman SC, Hunzelman N, et al. Guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris, foliaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 833-844.
3. Del Rosso J, Park H. The emergence of Mycophenolate Mofetil in Dermatology. *J Clin Aestet Dermatol* 2011; 4: 18-27.
4. Leis-Dosil V, Prats-Caello I. Practical management of immunosuppressants in Dermatology. *Act Dengl* 2017; 2-24.

9.c.5. Metotrexato

El MTX es un antimetabolito que interfiere con la síntesis de ADN al inhibir la dihidrofolato reductasa y así la producción de ácido fólico.

Posee una triple acción: antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora.

No está aprobado por ANMAT para el uso en PA.

Dosis: 0,3-0,7 mg/kg por semana. Su administración puede ser oral, subcutánea o intramuscular. En casos de insuficiencia renal es necesario ajustar la dosis.

Se recomienda añadir ácido fólico 1 mg/día o 5 mg/semana para disminuir la toxicidad.

Efectos adversos: los más frecuentes son náuseas, malestar general, alopecia, elevación de transaminasas, mielosupresión y úlceras gastrointestinales. Ocasionalmente se describen fiebre, escalofríos, depresión, infecciones, nefrotoxicidad, fibrosis hepática, cirrosis, neumonía intersticial y alveolitis.

Contraindicaciones: embarazo (categoría X), lactancia, deseo de concepción (al suspenderlo se debe esperar al menos tres meses en hombres y un ciclo ovulatorio en mujeres), anemia, leucopenia, trombocitopenia, infecciones graves,

enfermedades hepáticas graves, inmunodeficiencias e insuficiencia respiratoria aguda.

Interacciones: salicilatos, AINES, sulfonamidas, probenecid, penicilina, colchicina, inhibidores de la ciclooxigenasa, ciclosporina, trimetoprima-sulfametoxazol, cloranfenicol, retinoides, leflunomida.¹⁻²

Bibliografía:

1. Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy JM. Bullous pemphigoid: clinical practice guidelines. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:328-346.
2. Molteni A, FernandezBussy RA, Metotrexato capítulo 13. Drogas de uso sistémico en Dermatología. Gatti CF, Orellano I, Pimentel IM, Fernandez Bussy R.A. 1ed CABA. Journal, 2020:169-175.

9.c.6. Rituximab

El RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra una glicoproteína transmembrana denominada CD20 expresada en los Linfocitos B.

Una revisión sistemática que incluyó 62 pacientes con PA que recibieron RTX, mostró una tasa de respuesta completa de 85%. La tasa de recurrencia fue de 29% y el tiempo medio de recurrencia fue de 10,2 meses.

Dosis: se han descrito esquemas de 500 mg/semana por dos semanas, 1 gr en los días 0 y 14 (esquema de artritis reumatoidea), o 375 mg/m²/semana por 4 semanas (esquema de linfomas).

La utilidad de la indicación de dosis de mantenimiento a los 6,12 y 18 meses aún es discutida.

Efectos adversos: los efectos colaterales graves con el uso del RTX tienen una incidencia de 0 a 4,8%, con una mortalidad atribuible de 1 a 1,8%.

Los efectos adversos inmediatos o posteriores a la infusión son los más frecuentes y se encuentran relacionados con la liberación de citoquinas (síndrome de liberación de citoquinas) u otros mediadores químicos. Ocurren con mayor frecuencia durante la primera infusión para luego disminuir progresivamente su incidencia.

Entre los efectos adversos mediatos o tardíos se describen las infecciones secundarias a la inmunosupresión que genera, las cuales son el efecto adverso más comunicado. La neumonía bacteriana es la infección más frecuente; se describen a su vez celulitis, infecciones del tracto urinario y reactivaciones virales (herpes zóster, herpes simple, HBV, virus JC).

Otros efectos adversos mencionados son: hipogammaglobulinemia persistente, neutropenia, leucoencefalopatía multifocal progresiva, reacciones adversas cutáneo-mucosas graves, oclusión intestinal y trombosis venosa.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al RTX, a alguno de sus componentes o a proteínas murinas; infecciones activas; insuficiencia cardíaca o arritmias sin tratamiento.

En el embarazo el RTX es un fármaco de categoría C, dado que se han descrito casos de prematuridad, anormalidades hematológicas e infecciones en los neonatos. Se recomienda a las mujeres en edad fértil que utilicen un doble método anticonceptivo hasta 12 meses luego de la última infusión.¹⁻³

Estudios que deben ser solicitados antes de iniciar tratamiento: ver anexo 2
“Enfoque infectológico”

Forma de administración: todos los pacientes deben ser medicados 1 hora antes de la infusión con paracetamol (500-1000 mg VO) y difenhidramina (25-50 mg EV) y luego, 30 minutos antes, con corticoides (dexametasona 8 mg o metilprednisolona 100 mg EV).

El RTX se comercializa en viales de 100 mg (10 ml) y de 500 mg (50 ml), en los cuales la concentración del Ac es de 10 mg/10 ml de solución estéril para uso EV. La solución para infundir se prepara habitualmente diluyendo un vial de 500 mg en 500 ml de dextrosa al 5%, y debe administrarse en forma inmediata, con bomba de infusión. Se recomienda comenzar con una velocidad de infusión de 50 mg/hr (50 ml/hr) los primeros 30 minutos, e ir aumentando de a 50 ml cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/hr. En las infusiones subsiguientes, se puede iniciar con velocidades de infusión mayores (100 mg/hr).

Bibliografía:

1. Kremer N, Snast I, Cohen ES, et al. Rituximab and Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of the Literature. *Am J Clin Dermatol* 2019;20:209-216. doi:10.1007/s40257-018-0401-6.
2. Polansky M, Eisenstadt R, DeGrazia T, Zhao X, et ál. Rituximab therapy in patients with bullous pemphigoid: A retrospective study of 20 patients. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:179-186. doi:10.1016/j.jaad.2019.03.049
3. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, et ál. Systematic Review of Safety and Efficacy of Rituximab in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front Immunol.*2019;10:1990. Published 2019 Sep 6. doi:10.3389/fimmu.2019.01990

9.c.7. Omalizumab

Es un Ac monoclonal humanizado que inhibe la unión de la IgE a su receptor FcεRI.

En PA los Ac son predominantemente IgG, pero al menos un 75% de los pacientes presentan Ac IgE.

En 2009, Fairley *et ál.* describieron el uso de Omalizumab en un paciente refractario al tratamiento con corticoides. Desde entonces se han publicado casos o series de casos en pacientes refractarios o con contraindicaciones de uso de inmunosupresores.

Las dosis descritas son variables, desde 100 mg a 525 mg subcutáneos, cada 2 a 8 semanas, durante 2 a 20 meses.

El uso de Omalizumab se presenta como una nueva herramienta terapéutica en PA, pero es necesario realizar ensayos clínicos controlados prospectivos para conocer más sobre el uso adecuado del mismo.

Efectos adversos: reacciones anafilácticas, en general en las primeras 3 aplicaciones; enfermedad del suero; infecciones parasitarias; sensibilidad al látex.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.¹⁻⁵

Bibliografía:

1. Sinha S, Agrawal D, Sardana K, Kulhari A, Malhotra P. Complete remission in a patient with treatment refractory bullous pemphigoid after a single dose of omalizumab. *Indian Dermatol Online J*2020; 11: 607-611.
2. Lonowski S, Sachsman S, Patel N, Truong A, Holland V. Increasing evidence for omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid. *JAAD Case Rep.* 2020;6:228-233.
3. Cozzani E, Gasparini G, Di Zenzo G, Parodi A. Immunoglobulin E and bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol.* 2018;28:440-448.
4. James T, Salman S, Stevenson B, Bundell C, *et ál.* IgE blockade in autoimmunity: Omalizumab induced remission of bullous pemphigoid. *Clin. Immunol.* 2019, 198:54-56.
5. Hadjikyriacou Saniklidou A, Tighe P, Fairclough L, Todd I. IgE autoantibodies and their association with the disease activity and phenotype in bullous pemphigoid: a systematic review. *Arch Dermatol Res.* 2018, 310;11-28.

Anexo 1. Manejo y cuidados del uso de corticoides

Javier Giunta

Médico asociado, Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires

El tratamiento con glucocorticoides (GC) tiene como efectos adversos probables la desmineralización ósea y el aumento del riesgo de fracturas (Fx), la hiperglucemia y la posibilidad de desarrollar insuficiencia suprarrenal durante el descenso de dosis, entre otros. En este apartado se desarrollarán consejos prácticos para minimizar el impacto negativo de la terapia con GC.

¿Qué hacer para prevenir la pérdida de masa ósea y fracturas?

La pérdida de masa ósea (MO) por GC depende en gran medida de la dosis y el tiempo de uso y se asocia a un aumento del riesgo de Fx. Es importante tener en cuenta que esta pérdida es sustancialmente mayor al inicio del tratamiento y coincidente con el uso de dosis altas. Sin embargo, dosis pequeñas de prednisona de 2,5 mg o equivalentes también tienen representación en la pérdida de MO.

Al inicio de la terapéutica con GC, se debe indagar el riesgo de Fx del individuo teniendo en cuenta los antecedentes tales como edad, género femenino, tabaquismo, consumo de alcohol, antecedentes de Fx previas, uso de corticoides previo, entre otros. Una herramienta válida para usar es el calculador de riesgo FRAX de la universidad de Sheffield (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=17>). Este calculador estima el riesgo de Fx por osteoporosis en los próximos 10 años ayudando en la toma de decisiones terapéuticas. En aquellos casos en los cuales se utilizan

dosis mayores a 7,5 mg de prednisona el riesgo de Fx aumenta un 15% por encima del resultado de FRAX.

El estudio de densitometría ósea es un pilar importante para establecer el riesgo de Fx. En condiciones normales un T score menor a -2,5 establece la categoría diagnóstica de osteoporosis o baja masa mineral ósea, de la que se desprende el uso de tratamiento farmacológico. En la condición especial de uso de GC, un T score menor a -1 establece una condición similar y requiere terapéutica.

El estudio del metabolismo fosfocálcico completo no es necesario de rutina. Sin embargo, se sugiere medir el calcio y la creatinina para identificar trastornos del calcio antes de comenzar tratamientos farmacológicos.

Para evitar la desmineralización ósea y disminuir el riesgo de Fx se sugiere brindar a los pacientes recomendaciones: aumentar el contenido de calcio en la dieta, estimular la actividad física, evitar el consumo de alcohol e impulsar medidas de cesación tabáquica. La recomendación de calcio en la dieta es de al menos 1200 mg/día. Si no es posible llegar a dicha meta, indicar suplementos de carbonato de calcio 1250 mg (equivalentes a 500 mg por comprimido).

En cuanto al tratamiento farmacológico, se recomienda iniciar vitamina D 800 a 1200 UI/día, al mismo tiempo que la dosis de GC.

El tratamiento farmacológico habitual para la prevención de Fx son los bifosfonatos. Los que presentan mayor evidencia para este fin son el risedronato 150mg mensual y el alendronato 70 mg por semana. Se recomienda su uso teniendo en cuenta la función renal en los pacientes que requieran dosis de prednisona mayores de 7,5 mg/día. En pacientes con riesgo intermedio o alto de Fx se sugiere valoración multidisciplinaria con especialistas en endocrinología y

metabolismo óseo para considerar el uso de bifosfonatos en forma endovenosa, teriparatide o denosumab.

¿Cómo identificar el riesgo de fracturas en pacientes bajo tratamiento con corticoides?

Riesgo alto:

1. Mayores de 40 años con FRAX mayor o igual a 20% de Fx por osteoporosis o mayor o igual 3% de Fx de cadera.
2. Mayores de 40 años con valores densitométricos de T score *menor* o igual -2,5.
3. Antecedentes de Fx por fragilidad ósea independientemente de la edad.

Riesgo intermedio:

1. Mayores de 40 años con FRAX entre 10 y 19% de Fx por osteoporosis o entre 1 y 3% de Fx de cadera.

Riesgo bajo:

1. Mayores de 40 años con FRAX menor a 10% de Fx por osteoporosis o menor 1% de Fx de cadera.

¿Cómo detectar o prevenir las hiperglucemias por corticoides?

Los GC pueden producir hiperglucemia tanto en pacientes con diagnóstico de diabetes (DBT) como en pacientes no diabéticos. La misma depende de la dosis y el tiempo de uso. Esta hiperglucemia se desarrolla en periodos postprandiales usualmente con valores normales en ayuno, de aquí la dificultad en su evaluación y seguimiento. Los antecedentes familiares de DBT, la edad y la obesidad se asocian a mayor posibilidad de desarrollar hiperglucemias. En la

mayoría de las oportunidades los valores de glucemia volverán a su habitualidad una vez disminuida o suspendida la dosis de GC.

La evaluación en un paciente con antecedentes personales o riesgo aumentado de desarrollar DBT debe incluir glucemia de ayunas y hemoglobina glicosilada previo al tratamiento.

Debido a que las glucemias postprandiales son las más afectadas, es recomendable mantener una alimentación equilibrada, sugiriendo mantener un espacio entre las comidas mayor a 4 horas, eliminando las colaciones o alimentos fuera de horarios. Se sugiere restringir los hidratos de carbono refinados o de alto índice glucémico para evitar las amplias elevaciones glucémicas posprandiales.

En pacientes con antecedentes personales de diabetes se sugiere realizar automonitoreo glucémico previo a las comidas para evaluar el impacto del tratamiento con corticoides. Se sugiere mantener un estrecho control y evaluación multidisciplinaria.

En pacientes sin antecedentes personales de diabetes se sugiere establecer educación y pautas de alarma con respecto a síntomas cardinales como son poliuria, polidipsia y polifagia. Estos síntomas pueden alertarnos precozmente del desarrollo de hiperglucemia. En caso de evidenciarse, es recomendable tener una evaluación rápida e instaurar el eventual tratamiento.

No existen recomendaciones ampliamente aceptadas sobre qué controles de glucemias deberían hacerse en el grupo de pacientes sin diabetes y sin síntomas. Las dosis necesarias para el tratamiento del penfigoide ampollar pueden generar un número no despreciable de pacientes con hiperglucemias significativas. Por lo que sería recomendable realizar al menos un control diario

de glucosa capilar pre comida antes del almuerzo o merienda para detectar alteraciones glucémicas significativas.

Resumen de recomendaciones

1. Se recomienda solicitar glucemia en ayunas y hemoglobina glicosilada previo al tratamiento con corticoides.
2. Se recomienda sugerir una dieta equilibrada, mantener espacios entre las comidas de 4 o más horas sin alimentos, evitando las colaciones.
3. Se recomienda disminuir el consumo de hidratos de carbono refinados o de alto índice glucémico, especialmente en el desayuno, almuerzo o merienda.
4. En pacientes con diabetes se recomienda realizar automonitoreo de glucemia y evaluación multidisciplinaria.
5. En pacientes sin diabetes, puede recomendarse un control glucémico diario precomida en el almuerzo o merienda para detectar hiperglucemias significativas. Se sugiere entrenar en pautas de alarma con respecto a síntomas como polidipsia, polifagia y poliuria.

¿Cómo descender los corticoides para evitar la insuficiencia suprarrenal?

La insuficiencia suprarrenal es una entidad que puede desarrollarse por la supresión del eje adrenal durante el tratamiento con corticoides. Esta situación también depende de las dosis empleadas, el tiempo que dura el tratamiento y la velocidad de descenso de los corticoides.

La insuficiencia suprarrenal puede ser diagnosticada durante el periodo de descenso o suspensión de los corticoides. La presencia de hipotensión arterial,

hiponatremia, hipoglucemia y síntomas clínicos, como cansancio y astenia, deben hacer sospechar este cuadro.

El tratamiento de corticoides para el penfigoide ampollar tiene elevado riesgo de desarrollar supresión del eje si no se suspende lentamente. Por este motivo no requiere pruebas de evaluación del eje frente a clínica compatible y debe tratarse como tal.

En caso de sospecha de dicho cuadro el paciente debe ser evaluado clínicamente en forma presencial y administrar una dosis de corticoides. En caso que se encuentre realizando un descenso debe indicarse la dosis anterior con la que no había tenido sintomatología. Se debe tener en cuenta que olvidos de la toma de los corticoides pueden ser la causa de la clínica y deben ser indagados correctamente. Situaciones como cuadros gastrointestinales (diarreas o vómitos) pueden sugerir una disminución de la absorción del fármaco y requerir su administración por vía intramuscular o endovenosa. En tal caso se recomienda que el paciente reciba pautas de alarma para concurrir a la atención médica.

Resumen de Recomendaciones

- Disminuir paulatinamente la dosis de corticoides para evitar episodios de insuficiencia suprarrenal.
- Educar a los pacientes con respecto a los probables síntomas y brindar pautas de alarma para consulta a la guardia.
- Tener en cuenta que si el paciente tiene síntomas relacionados con insuficiencia suprarrenal durante el descenso de corticoides, se debe aumentar la dosis que recibió durante de la última semana sin síntomas.

- En caso de que la suspensión de corticoides se prolongue en el tiempo, se sugiere evaluación multidisciplinaria con equipo de endocrinología.

Bibliografía

- Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13: 777–787.
- De Laet C, Odén A, Johansson H, Johnell O, et ál. The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies: a mathematical approach. *Osteoporos Int* 2005;16: 313–318.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011;22: 809–816.
- Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10: CD001347.
- Maricic M, Deal C, Dore R, Laster A. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Comment on the Article by Buckley et ál. *Arthritis care&research*. 2018. pp. 949–950.
- Schurman L, Galich AM, González C, González D, et ál. Argentine guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis, 2015. *Medicina* 2017;77: 46–60.
- Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempster S, et ál. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med*. 1993;328: 1747–1752.
- Richey F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster J-Y. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporosis International* 2004. pp. 301–310. doi:10.1007/s00198-003-1570-5
- Adler RA, Curtis J, Weinstein RS, Saag KG. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Osteoporosis* 2008. pp. 1135–1166. doi:10.1016/b978-012370544-0.50046-x
- Dodiuk-Gad RP, Ish-Shalom S, Shear NH. Systemic glucocorticoids: important issues and practical guidelines for the dermatologist. *Int J Dermatol* 2015;54: 723–729.
- McMahon M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes / Metabolism Reviews*. 1988. pp. 17–30. doi:10.1002/dmr.5610040105
- Roberts A, James J, Dhataria K, Agarwal N, et ál. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabetic Medicine* 2018; 1011–1017. doi:10.1111/dme.13675
- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42: S13–S28.
- Franz MJ. Diabetes Nutrition Therapy: Effectiveness, Macronutrients, Eating Patterns and Weight Management. *Am J MedSci* 2016;351: 374–379.
- Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, Dixon WG. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46: 133–141.
- Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respir Care* 2018;63: 655–670.

Anexo 2: Guías de enfoque Infectológico en patología ampollar autoinmune

José Carranza¹, Pía Machuca², Jessica Monroig², Daniela Della Paolera², Susana Lloveras³. *Zoopatología y parasitología médica, Hospital F. J. Muñoz, CABA*

1. Especialista en Infectología. Médico de planta, Sección Zoopatología y Parasitología Médica, Hospital F. J. Muñoz, CABA
2. Especialista en Infectología. Médica adjunta, Sección Zoopatología y Parasitología Médica, Hospital F. J. Muñoz, CABA
3. Especialista en Infectología. Jefa de Sección Zoopatología y Parasitología Médica, Hospital F. J. Muñoz, CABA

1. Evaluación inicial de pacientes que reciben drogas inmunosupresoras

El objetivo de la evaluación pre inmunosupresión radica en evaluar los antecedentes epidemiológicos e infecciosos del paciente, para determinar el riesgo de infecciones activas o reactivación de eventos pasados. El riesgo dependerá del tratamiento inmunosupresor a recibir.

Esta estrategia permite mejorar el pronóstico de los pacientes, anticipar y prevenir infecciones que aumentan la morbimortalidad asociada a los tratamientos.

El INMUNOCOMPROMISO asociado a drogas en pacientes con patología ampollar autoinmune se define en los siguientes *items*: Cuadro 1.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Corticoides en altas dosis:<ul style="list-style-type: none">- ≥ 2 mg/kg/día de metilprednisona o su equivalente hasta 10 kg de peso- ≥ 20 mg/día de metilprednisona o su equivalente en personas de más de 10 kg de peso, por un periodo mayor a 14 días- Metotrexato > 0,4 mg/kg/semana- Azatioprina > 3 mg/kg/día- Agentes biológicos (Rituximab) |
|---|

Cuadro 1. Inmunosupresión asociada a drogas en dermatosis ampollares autoinmunes.

Durante la evaluación inicial, además de realizar un análisis exhaustivo de las inmunizaciones recibidas, se deben solicitar los siguientes estudios complementarios e interconsultas con diferentes especialidades:

- **Serologías.**
 - a. Elisa VIH (cuarta generación).
 - b. Hepatitis virales:
 - i. Hepatitis A (HAV): IgG HAV.
 - ii. Hepatitis B (VHB):
 - 1. No vacunados: HBsAg y anti-HBcore.
 - 2. Vacunados (3 dosis): anti-HBs
 - iii. Hepatitis C (HCV): antiHCV.
 - c. VDRL/FTAbs: evaluar antecedentes de infección y definir tratamiento si no ha recibido previamente.
 - d. Anticuerpos IgG específicos contra Virus varicela zoster (VVZ IgG)
 - e. Anticuerpos IgG específicos contra sarampión.
 - f. Serología Chagas: (IFI, ELISA, HAI) se considera positivo 2 de 3 métodos. En caso de reactivación, el seguimiento será con métodos directos según disponibilidad (PCR y Strout).
 - g. Anticuerpos IgG específicos contra Toxoplasmosis
 - h. Anticuerpos IgG específicos contra Herpes simplex I/II
 - i. Anticuerpos IgG específicos contra Citomegalovirus (CMV)
 - j. Anticuerpos IgG específicos contra Rubéola
 - k. HTLV I y II (*considerar en situaciones especiales y si hay disponibilidad*).
- **Imágenes:** radiografía de tórax.
- **Coproparasitológico:**
 - Seriado y fresco de materia fecal (escobillado anal en caso de prurito).

- Cultivo *Strongyloides stercoralis*, serología o PCR (según disponibilidad).
- **Prueba de Mantoux (PPD 2UT)**: debe ser leída a las 48-72 horas de la aplicación. No puede repetirse por tres meses luego de la primera dosis porque genera errores de interpretación en la lectura.
- **Evaluación odontológica**: para la identificación de focos infecciosos odontógenos que deben ser resueltos previos a la inmunosupresión.
- **Evaluación ginecológica**: para descartar patología infecciosa o neoplásica.

Anualmente repetir:

- Aquellas serologías que resultaron negativas en la evaluación inicial.
- Ac anti-HBs y vacunar en caso de disminución por debajo de 100.
- PPD
- Parasitológico de materia fecal (seriado y fresco).

2. Tuberculosis e inmunosupresión

Los pacientes en tratamiento inmunosupresor tienen un riesgo aumentado de padecer tuberculosis (TBC); este riesgo puede duplicar al de la población general y aumenta hasta 10 veces con las terapias biológicas. Por ello, todos los pacientes deben ser evaluados para TBC antes del inicio del tratamiento. Si se detectan formas latentes o reactivaciones durante el tratamiento, se deberá posponer o suspender la inmunosupresión hasta completar uno o dos meses de tratamiento antifímico específico.

En la práctica diaria muchas veces la enfermedad de base requiere el inicio urgente de terapias biológicas; ante esta situación el paciente debe recibir como

mínimo dos semanas de tratamiento antituberculoso antes del inicio de la inmunosupresión.

En ausencia de una prueba *gold standard* para el diagnóstico de TBC, se debe sustentar la evaluación en la anamnesis, antecedentes de exposición, lesiones sugestivas en la radiografía de tórax y realizar pruebas de detección. Las pruebas disponibles son: PPD y los ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA). En inmunosuprimidos, la positividad de una de estas pruebas orienta a sospechar TBC latente y hace necesario descartar actividad de la enfermedad.

En Argentina no se encuentran disponibles IGRA. La PPD es una reacción local intradérmica como consecuencia de una respuesta tardía de hipersensibilidad en personas previamente expuestas (interfiere en la respuesta la vacunación previa con BCG) que se traduce en eritema e induración. Se interpreta como positiva una PPD que sea igual o mayor a 5 mm en personas inmunosuprimidas y mayor o igual a 10 mm en inmunocompetentes. Los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar anergia, por lo que una prueba negativa no descarta la enfermedad.

Ante una PPD positiva se debe realizar radiografía de tórax y baciloscopía de esputo. Sin la presencia de signos de actividad se interpreta como TBC latente, se debe iniciar profilaxis y posponer el inicio del tratamiento inmunosupresor si es posible. Los regímenes de profilaxis son:

1. Isoniacida 5mg/kg/día (máximo 300 mg/día) por 6 meses + piridoxina 50 mg/día.
2. Isoniacida por 9 meses + piridoxina.

3. Isoniacida más rifampicina 10 mg/kg/día (máximo 600 mg/día) por 3 meses + piridoxina.

Los pacientes inmunosuprimidos tienen indicación de realizar profilaxis durante 9 meses, ya que los regímenes de menor tiempo pueden ser menos eficaces. La desventaja de esta estrategia es la adherencia, por lo que se debe evaluar la utilización de esquemas más acotados en situaciones especiales.

3. Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*

La neumonía por *Pneumocystis jiroveci*(PJP) es una infección micótica oportunista que se asocia a una importante mortalidad. El uso de corticosteroides sistémicos es el tratamiento más comúnmente asociado con neumonía por PJP y la incidencia parece ser mayor con el uso de dosis de > 40 mg/día durante más de 3 meses, particularmente cuando este régimen se combina con agentes citotóxicos, como metotrexato y ciclofosfamida. Esta combinación de medicamentos tendría un efecto sinérgico inmunosupresor de las células T.

Aunque se cree que la neumonía por PJP se desarrolla en estados de deterioro de la inmunidad mediada por células T, también puede presentarse durante el tratamiento inmunosupresor dirigido contra células B como con el uso de Rituximab (RTX). En los pacientes infectados con VIH el recuento de linfocitos CD4 se toma en cuenta para indicar la profilaxis, pero en los pacientes inmunosuprimidos no VIH no se ha establecido aún la recomendación para solicitar recuentos de CD4. Se sugiere profilaxis para pacientes tratados con dosis altas de glucocorticoides (prednisona ≥ 20 mg/día durante más de 1 mes) o que reciben corticoides en combinación con un segundo fármaco

inmunosupresor, particularmente un agente citotóxico (metotrexato, ciclofosfamida).

La primera opción para la profilaxis es trimetoprima/sulfametoxazol (TMP / SMX). Para pacientes con función renal normal, se puede administrar TMP/SMX 160/800 mg/día o tres veces por semana. Las alternativas son dapsona, atovacuona y pentamidina.

La profilaxis de PJP debe continuar hasta que el factor de riesgo de la enfermedad. Aunque no se ha demostrado que el recuento de CD4 se correlacione con el riesgo de PJP en pacientes no VIH, algunos expertos sugieren suspender la profilaxis sólo con recuento de CD4 > 200 células/mm³.

4. Reactivación de virus de hepatitis B

El riesgo de reactivación de VHB está influenciado por el tipo de terapia inmunosupresora y el estado serológico del huésped.

A partir de la terapia inmunosupresora que reciban, los pacientes se categorizan en:

1. Alto riesgo de reactivación

- Rituximab: en pacientes HbsAg positivo y en HBsAg negativo/anti-HBcore positivo.
- Corticoides: metilprednisona en dosis media (10-20 mg/día) o en dosis alta (> 20 mg/día) durante más de 4 semanas en pacientes con HBsAg positivo.

2. Moderado riesgo de reactivación

- Corticoides en dosis bajas (metilprednisona 10 mg/día durante 4 semanas) en pacientes con HBsAg positivo.
- Corticoides en dosis medias (metilprednisona 10-20 mg/día) en individuos con HBsAg negativo y anti-HBcore positivo.

3. Bajo riesgo de reactivación

- Corticoides a dosis bajas con HBsAg negativo y anti-HBcore positivo.
- Metotrexato
- Azatioprina

Indicaciones según los escenarios:

A partir de la evaluación de la serología realizada, se consideran los siguientes escenarios y recomendaciones:

- **HBsAg (-), anti HBcore (-) y anti HBs (-):** *paciente naïve*; se sugiere vacunación.
- **HBsAg (+)** indica *infección activa*; de requerir terapias con alto y moderado riesgo de reactivación debe realizarse profilaxis antiviral junto al seguimiento mensual de la carga viral.
- **HBsAg (-), anti HBcore (+) y anti HBs (≥100):** indica una *infección funcionalmente curada* pero que puede reactivarse en caso de inmunocompromiso con terapias con alto y moderado riesgo de reactivación.

Hay dos conductas posibles:

1. Seguimiento con anti-HBs cada 2 semanas y carga viral mensual. Si la determinación de carga viral es >2000 UI/ml se debe iniciar profilaxis, así como ante la pérdida del título de anticuerpos.
2. Dar profilaxis a todos los pacientes, si no contamos con la posibilidad de realizar carga viral mensual y anticuerpos cada 2 semanas. Dada la baja incidencia de Hepatitis B en Argentina (menos del 2%) y el alto costo de realizar el seguimiento con anticuerpos y carga viral, la recomendación es profilaxis al 100 % de los pacientes con estos marcadores positivos.

- HBsAg (-), anti HBcore (+) y anti HBs (-): puede tratarse de un *falso positivo* o una *VHB oculta*.

Se sugiere indicar una dosis de vacuna. Si presenta respuesta con detección de anticuerpos anti-HBs a los 30 a 40 días, se considera que se trató de un falso positivo y se debe vacunar como si fuera paciente *naïve*.

En caso de no obtener respuesta, se trata de un verdadero anti HBcore positivo, como expresión de infección VHB oculta, por una mutante que impide hacer anti-HBs, en este caso se deberá pedir carga viral e instaurar profilaxis.

-HBsAg (-), anti HBcore (-), anti HBs (+): puede corresponder a un *paciente que ha sido vacunado* o a un porcentaje bajo de pacientes que no han sido vacunados y se trata de VHB oculta. Para diferenciarlos se debe pedir ADN VHB e instaurar profilaxis en caso de ser positivo.

No sirve realizar el seguimiento con enzimas hepáticas, dado que la carga viral antecede al aumento de enzimas en aproximadamente 8 semanas y es la carga

viral la que determina la reactivación. Una vez que esta se produce la mortalidad es mayor al 50%.

Antivirales recomendados:

- Entecavir: es la droga de elección hasta los 2 años de suspendido el biológico inmunosupresor.

- Otros antivirales utilizados: Adefovir y Tenofovir

5. Chagas e inmunosupresión

La enfermedad de Chagas (ECh) es endémica en 21 países de las Américas.

La etapa aguda se caracteriza por la presencia del *Tripanozoma cruzi* en sangre en concentración elevada, pudiendo ser detectado el parásito por métodos diagnósticos directos (Strout y/o PCR).

El diagnóstico de la fase crónica debe realizarse con al menos dos reacciones serológicas normatizadas de principios distintos (IFI, ELISA, HAI), que detecten anticuerpos diferentes. Para considerar el diagnóstico como definitivo el resultado de ambas pruebas debe ser coincidente. En caso de discordancia se debería realizar una tercera prueba o derivarla a un centro de referencia.

En huéspedes inmunocomprometidos, pueden presentarse dos situaciones: I) adquirir una infección aguda por cualquier vía de contagio, o II) que una infección crónica se reactive. Es por esta última entidad que se recomienda solicitar estudios serológicos a toda persona que viva en Argentina o provenga de país endémico, previo al inicio de terapia inmunosupresora.

La reactivación de ECh es definida como un incremento de la parasitemia que puede detectarse por métodos parasitológicos directos, aún en ausencia de síntomas clínicos. Este riesgo parece estar relacionado con la intensidad de la inmunosupresión.

El tratamiento específico de la ECh aguda o reactivación de ECh crónico forma parte de las indicaciones formales de tratamiento según Guías de Manejo nacionales e internacionales. También las normativas recomiendan considerar el tratamiento ante un diagnóstico de ECh crónico en personas que se encuentran en plan de iniciar inmunosupresión, como estrategia para reducir la posibilidad de reactivación de la misma y mortalidad asociada. Se realiza con Benznidazol 5 mg/kg/día o Nifurtimox 8-10 mg/kg/día por 30 - 60 días.

6. *Strongyloides stercoralis* e inmunosupresión

La estrongiloidosis es una infección causada por *Strongyloides stercoralis* (SS), nematodo que se encuentra ampliamente distribuido en áreas tropicales y subtropicales. En Argentina, si bien las áreas endémicas clásicamente descritas son el noreste y noroeste, en un trabajo del año 2013 se observó que la distribución es más amplia y puede abarcar todo el territorio argentino.

Los individuos inmunocompetentes pueden establecer un equilibrio con el parásito y desarrollar una infección crónica con mínimo impacto, pero esta situación es dinámica por lo que si cambia el estado inmunológico la parasitosis puede evolucionar a cuadros graves, con alta tasa de mortalidad en huéspedes inmunocomprometidos.

Se sugiere la búsqueda activa de esta parasitosis en todo individuo que va a recibir terapia inmunosupresora en nuestro país, a través de:

- Coproparasitológico seriado: al menos tres muestras (mayor rédito diagnóstico).
- Cultivo de *Strongyloides*: mejora la detección con menos muestras remitidas, pero no siempre se dispone del mismo.
- Parasitológico en sondeo duodenal: evaluar este método en pacientes con eosinofilia y coproparasitológicos seriados negativos.
- Serología ELISA: no disponibles en nuestro país.

El tratamiento de elección es Ivermectina 200 µg/kg (VO) una vez por día, por 2 días. Otras alternativas son: tiabendazol 25 mg/kg (máximo 1,5 g) dos veces al día (luego de las comidas) por tres días; albendazol 400 mg, dos veces al día, durante tres días y mebendazol 100 mg cada 12 horas por tres días.

Se debe considerar tratamiento empírico con ivermectina en personas que presentan eosinofilia sin causa que la justifique, aún con coproparasitológicos seriados negativos y que van a recibir terapia inmunosupresora o ante la urgencia de iniciar un tratamiento inmunosupresor que no da tiempo a un plan diagnóstico.

7. Vacunación recomendada para pacientes que serán inmunosuprimidos

Por la naturaleza de las vacunas se requiere de la presencia de un sistema inmune adecuado para la generación de anticuerpos protectores. Por esta razón, la decisión de la vacunación en huéspedes que serán inmunosuprimidos es muy importante. El momento ideal es al menos 2 a 4 semanas previas al inicio de la inmunosupresión. Si el paciente recibió vacunas vivas se deberán esperar como mínimo 4 semanas.

En muchos casos, la gravedad de la enfermedad dermatológica no permite una inmunización previa adecuada. Cabe aclarar que el requerimiento de indicar inmunizaciones no debe retrasar el inicio de tratamiento inmunomodulador.

En pacientes que reciben rituximab (RTX), la respuesta de anticuerpos es baja a casi nula para las vacunas de neumococo e influenza indicadas semanas previas al inicio o durante el tratamiento con RTX y hasta 6 meses posteriores. Para vacunas vivas se recomienda esperar 12 meses desde la última dosis de RTX.

En resumen, las vacunas que se recomiendan en inmunosuprimidos son:

1. Influenza: 1 dosis. Refuerzo anual en otoño.
2. Neumococo:
 - a. Sin esquema previo: neumococo conjugado 13valente 1 dosis. Esperar un intervalo de 8 semanas y aplicar 1 dosis de vacuna neumococo 23 polisacárida. Refuerzo a los 5 años con vacuna neumococo 23 polisacárida y luego segundo refuerzo de vacuna neumococo 23 polisacárida después de los 65 años.
 - b. Con esquema previo de Neumococo 23 polisacárida: esperar un año desde la vacunación y posteriormente indicar 1 dosis de neumococo conjugada 13valente. Refuerzo a los 5 años con vacuna neumococo 23 polisacárida y luego segundo refuerzo de vacuna neumococo 23 polisacárida después de los 65 años.
3. Hepatitis B: 3 dosis, si la serología es negativa.
 - a. Esquema habitual: 0-1-6 meses.
 - b. Esquema rápido: 0-1-2-12 meses.
 - c. Esquema ultra rápido: 0-7-21 días y refuerzo a los 12 meses.

- d. Determinar la presencia de anticuerpos protectores entre los 45 y 60 días posteriores a la aplicación. Se toma como protector valores por encima de 10 mUI/ml.
- 4. Hepatitis A: si la serología es negativa, indicar 2 dosis. Esquema: 0 - 6 meses. No es necesario el control ulterior de anticuerpos.
- 5. Tétanos/difteria: 3 a 5 dosis en la vida con refuerzo cada 10 años.
 - a. Esquema completo: 1 dosis de refuerzo cada 10 años.
 - b. Esquema incompleto: 3 dosis y refuerzo cada 10 años. Una de estas dosis debe ser de DTPa (*Pertusis acelular*).
- 6. Virus Papiloma Humano (HPV): presentaciones de formulaciones cuadrivalentes y nonavalentes.
 - a. Inmunocompetentes: indicar entre los 11 y 14 años, 2 dosis separadas por 6 meses.
 - b. Inmunosuprimidos: indicar entre 15 y 26 años y evaluar colocación de 3 dosis (0-2-6 meses).

VACUNAS CONTRAINDICADAS

Mientras reciben inmunosupresión y hasta **3 meses** de finalizado el tratamiento, los pacientes **NO** deberán recibir las siguientes vacunas por riesgo a reactivación: BCG, Sabin, triple viral, varicela/zoster, fiebre amarilla, Salmonella typhi oral, fiebre hemorrágica Argentina, rotavirus e influenza inhalatoria.

VACUNAS A CONVIVIENTES

Los convivientes de personas inmunosuprimidas deben estar correctamente vacunados para prevenir la exposición. Se recomienda:

1. Influenza: Anualmente.

2. Triple viral y virus varicela: en convivientes que no tienen anticuerpos. Si se desarrolla erupción con vacuna de varicela el paciente no podrá estar en contacto con este familiar hasta que las lesiones estén en costra.
3. Poliomielitis: de requerir actualización del esquema, el mismo deberá ser con vacuna Salk. La vacuna Sabin está contraindicada en convivientes. Si el familiar recibió Sabin, el paciente no podrá estar en contacto por 1 mes.
4. Rotavirus: si recibió la vacuna se deben tomar medidas de lavado de manos estrictas durante el cambio de pañales o episodios de diarrea por las primeras 4 semanas de aplicada la vacuna.

8. Consejería para pacientes en tratamiento inmunosupresor.

Es importante dar consejería general sobre manejo de actividades cotidianas para minimizar riesgos de exposición e infección en pacientes que reciben inmunosupresores.

Se enumeran algunos de los consejos a brindar:

1. Evitar el contacto con personas enfermas.
2. Lavar las manos con agua y jabón o con alcohol gel de forma frecuente.
3. Lavar adecuadamente las frutas y verduras que van a ser ingeridas crudas.
4. Desaconsejar la ingesta de lácteos no pasteurizados, así como el consumo de quesos blandos: tipo brie, roquefort, camembert (dado que no tienen un proceso que garantice la ausencia de alta carga bacteriana).
5. Evitar la ingesta de carnes o huevos crudos.

6. En caso de serología negativa para toxoplasmosis, evitar comer carnes poco cocidas y/o vegetales crudos mal lavados, así como tener precauciones al limpiar las excretas de gatos y realizar tareas de jardinería.
7. Evitar trabajos de jardinería, cuidado de pájaros o permanecer en las proximidades de áreas en construcción. Si no se pueden evitar, se deberá usar barbijo.
8. No adquirir nuevos animales de compañía, especialmente animales exóticos, tortugas, peces, reptiles, etc. Realizar control veterinario, desparasitación y vacuna antirrábica a perros y gatos que vivan en el hogar.
9. Consultar antes de viajar con un mínimo de 8 semanas para poder recibir asesoramiento previaje.
10. Usar preservativo durante relaciones sexuales.
11. No aplicar vacunas sin supervisión del médico tratante.

Bibliografía

1. Jordan R., Valledor A. Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica. *Rev Arg Reumatol* 2014;25: 08-26.
2. Abreu C, Sarmiento A, Magro F. Screening, prophylaxis and counselling before the start of biological therapies: A practical approach focused on IBD patients. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 1289–1297. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.09.002>.
3. Rogríguez-Jimenz P, Mir-Viladrich I, Chicharro P, *et ál*. Consenso multidisciplinar sobre prevención y tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico. Adaptación al paciente dermatológico. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2018; 109: 584-601. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.03.013>.
4. Directrices sobre la atención de la infección de tuberculosis latente. 2018. Organización Mundial de la Salud.
5. Atención del paciente infectado con Tripanozomacruzi. Guía para el equipo de Salud. 3ra Edición, Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Presidencia de la Nación Argentina, 2018.
6. Pinazo M-J, Espinosa G, Cortes-Lletget C, *et ál*. Immunosuppression and Chagas disease: a management challenge. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e1965.
7. Riarte A, Fernandez M, Salgueira C, *et ál*. Chagas Disease in Immunosuppressed Patients. *Chagas Disease* 2019: 265 – 299.
8. Lavarra E, Echazarreta S. Prevalencia de *Strongyloides Stercoralis* en Argentina. Revisión de la literatura nacional y propuesta para un mapa de riesgo. *Rev Arg Zoonosis y Enfermedades Infecciosas Emergentes* 2012; VII (2): 18-23.

9. Mejia R, Nutman TB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25:458-463. doi:10.1097/QCO.0b013e3283551dbd.
10. Requena-Méndez A, Chiodini P, Bisoffi Z, Buonfrate D, et al. The laboratory diagnosis and follow up of strongyloidiasis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2002. doi:10.1371/journal.pntd.0002002.
11. Forero E, Chalem M, Vázquez G, Jauregui E, et al. Gestión de riesgo para la prescripción de terapias biológicas. *Rev Colomb Reumatol* 2016; 23 <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.02.004>
12. Vacunación en huéspedes especiales. Lineamientos técnicos de actualización 2014. Ministerio de Salud de la Nación. http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000442cnt-2014-04_lineamientos-huespedes-especiales.pdf
13. Mora C. Vacunas en pacientes que reciben tratamiento con altas dosis de corticoides sistémicos. Sociedad Argentina de Infectología. <https://www.sadi.org.ar/guias-recomendaciones-y-consensos/item/41-recomendaciones-vacunas>.
14. Bienvenu AL, Traore K, Plekhanova I, Bouchrik M, et al. Pneumocystis pneumonia suspected cases in 604 non-HIV and HIV patients. *Int J Infect Dis* 2016; 46: 11–17.
15. Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM. Pneumocystis jirovecii pneumonia in the non-HIV-infected population. *Ann Pharmacother* 2016; 50: 673–679.
16. Gonzalez Santiago TM, Wetter DA, Kalaaji AN, Limper AH, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients treated with systemic immunosuppressive agents for dermatologic conditions: a systematic review with recommendations for prophylaxis. *Int J Dermatol*. 2016;55:823-830.
17. Martin-Garrido I, Carmona EM, Specks U, et al. Pneumocystis pneumonia in patients treated with rituximab. *Chest* 2013; 144:258–265.
18. European Association for the Study of the Liver EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370–398.
19. Loomba R, Liang TJ. Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts Management Strategies, and Future Directions. *Hepatitis B Gastroenterology*. 2017;152:1297–1309.
20. Mikulska M, Lanini S, Gudio C, Drgona L, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens: CD19, CD20 and CD52) . *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: S 71-82.
21. Rajender Reddy K, Beavers K, Hammond S, Lim j, et al. Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology* 2015; 148:215-219.
22. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009;49: (5 Suppl):S35-44. doi: 10.1002/hep.22882.
23. Preventing hepatitis B reactivation due to immunosuppressive drug treatments. Perrillo RP, Martin P, Lok AS. *JAMA* 2015; 313: 1617.
24. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*. 2018;67:1560-1599.