

GUÍA INTERSOCIETARIA DE MANEJO DE PENFIGOIDE DE LAS MUCOSAS

**SOCIEDAD ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA
SOCIEDAD ARGENTINA DE SUPERFICIE OCULAR**

Guía Intersocietaria de Manejo de Penfigoide de las Mucosas

Autores

Directores:

Candiz, M. Emilia

Médica dermatóloga de planta, Unidad de Dermatología, hospital "F.J. Muñiz", Buenos Aires. Docente de la Carrera de Médico Especialista en Dermatología de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Coordinadora del Grupo de Trabajo Enfermedades Ampollares Autoinmunes de la Sociedad Argentina de Dermatología (SAD).

Forero, Olga

Médica dermatóloga de planta, Unidad de Dermatología, hospital "F.J. Muñiz", Buenos Aires. Docente de la Carrera de Médico Especialista en Dermatología UBA. Ex coordinadora del Grupo de Trabajo Enfermedades Ampollares Autoinmunes (SAD). Subdirectora de la cátedra de Dermatología de la UBA, sede hospital "F. J. Muñiz".

Label, Marcelo

Doctor en Medicina, título otorgado por la UBA. Tesis técnicas de inmunofluorescencia aplicadas a Dermatología. Encargado del sector de Enfermedades Ampollares Autoinmunes en el hospital JM Ramos Mejía 1988-2021.

Di Milia Mónica

Médica Dermatóloga. Sector de Enfermedades Ampollares Autoinmunes, hospital "J.M. Ramos Mejía". Docente de la Carrera de Especialista de Dermatología de la UBA.

Galperin, Gustavo

Médico Oftalmólogo. Hospital Oftalmológico "Dr. P. Lagleyze". Doctor en Medicina. Presidente 2022-2023 de la Sociedad Argentina de Superficie Ocular (SASO).

Integrantes de la Sociedad Argentina de Dermatología: M. del Pilar Beruschi¹, Luciana Cabral Campana², David De Luca³, Cinthia Dickson⁴, Ramón Fernandez Bussy (h)⁵, M. Inés Hernandez⁶, Ada L. López Di Noto⁷, Diego Martín Loriente⁸, Sabrina Meik⁹, Ana Mordoh¹⁰, Micaela Otal¹¹, Julia Riganti¹², Graciela Rodriguez Costa¹³, Ana Clara Torre¹⁴, Guido Ubaldini¹⁵, Cecilia Veciño Rodriguez¹⁶.

Integrantes de la Sociedad Argentina de Superficie Ocular: Alejandro Aguilar¹⁷, Martín Berra¹⁸, G. Mónica Bolatti¹⁹, Ricardo Brunzini²⁰.

1. Médica Dermatóloga. Ex médica de planta de la Unidad Dermatología del Hospital Durand. Ex jefa de residentes de la Unidad Dermatología del Hospital Durand. Docente adscripta de Dermatología UBA.
2. Médica de planta del Servicio de Dermatología del Hospital "J.M. Ramos Mejía", a cargo del sector de estomatología. Docente UBA y Universidad de Favaloro.
3. Médico especialista en Dermatología. Máster en medicina molecular médica. Investigador en enfermedades inmunoampollares en Universidad de Lübeck, Alemania.
4. Médica Dermatóloga. Sector de Enfermedades Ampollares Autoinmunes, Hospital "J.M. Ramos Mejía". Docente de la Carrera de Especialista de Dermatología de la UBA.
5. Jefe de Trabajos Prácticos Universidad Nacional de Rosario, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe.
6. Médica de Planta de la Unidad de Dermatología del Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Buenos Aires. Co-coordinadora del consultorio de Inmunodermatología. Integrante del Grupo de Trabajo de Colagenopatías de la SAD.
7. Médica Dermatóloga del Hospital Italiano de Buenos Aires. Consultorio de Enfermedades Ampollares.
8. 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 Hospitalaria Hospital Posadas.
9. Médica Dermatóloga. Encargada del consultorio de Inmunodermatología del Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Buenos Aires.
10. Médica de planta, Hospital de Clínicas "José de San Martín". Docente autorizada UBA. Magister en Biología Molecular Médica.
11. Médica Dermatóloga, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe.
12. Médica Asociada Dermatóloga, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
13. Médica Dermatóloga, ex jefa de Consultorios Externos del Hospital de Clínicas "José de San Martín", Buenos Aires.
14. Médica de planta, Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Prosecretaría Científica de la SAD.
15. Médico de planta, Servicio de Dermatología, Hospital Británico, Buenos Aires.
16. Médica de planta, Sala de Dermatología Hospital "Diego E. Thompson", Buenos Aires. Médica a cargo de la docencia de dermatología UDH Thompson. Jefa de trabajos prácticos departamento de microbiología, parasitología e inmunología, facultad de medicina, UBA.
17. Fundador y ex presidente de la Sociedad Argentina de Superficie Ocular (SASO). Autor del libro Ojo seco, manual sobre fisiopatogenia, diagnóstico y tratamiento 1993. Coautor del libro Superficie Ocular, Universidad de San Pablo, 2006. Coautor del libro Ocular Surface, United Kingdom, 2020. Ganador de dos premios por trabajos sobre superficie ocular.
18. Especialista en córnea y superficie ocular. Director médico Diagnóstico Ocular. Jefe de transplante del Hospital Oftalmológico "Dr P. Lagleyze".
19. Médica Oftalmóloga. Jefa de Servicio de plástica y vías lagrimales, Hospital Oftalmológico "Pedro Lagleyze", Buenos Aires. Jefa de grupo de trabajo de superficie ocular Hospital "Pedro Lagleyze".
20. Ex presidente de la SASO. Especialista en infecciones oculares y superficie ocular. Coautor de los libros Endoftalmitis post quirúrgicas y Antiinfecciosos off label. Premio bienal Pedro Lagleyze 2013-2014. Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina y Premio de la Academia Nacional de Medicina Adolfo Noceti y Atilio Tiscornia 2005.

TABLA DE CONTENIDOS

1) Introducción	P. 5
2) Definición y blancos antigénicos	P. 5
3) Fisiopatogenia	P. 6
4) Manifestaciones clínicas	P. 7
a) Compromiso cutáneo	P. 8
b) Compromiso en cavidad oral	P. 8
c) Compromiso en mucosa ocular	P. 9
5) Compromiso de otras mucosas	P. 9
6) Diagnóstico	P. 10
a) Diagnóstico de PMM extraocular	P. 10
b) Diagnóstico de PMM ocular	P. 11
7) Tratamiento	P. 12
6.1) Tratamientos tópicos	P. 13
a) Mucosa oral	P. 13
b) Tratamiento de superficie ocular	P. 13
6.2) Tratamientos sistémicos	P. 14
a) Dapsona	P. 14
b) Tetraciclinas	P. 15
c) Metotrexato	P. 16
d) Micofenolato mofetil	P. 17
e) Azatioprina	P. 18
f) Ciclofosfamida	P. 20
g) Rituximab	P. 21
h) Inmunoglobulinas	P. 25

GLOSARIO

PMM	Penfigoide de las membranas mucosas o penfigoide de las mucosas
aAc	Auto-anticuerpos
ZMB	Zona de la membrana basal
Ag	Antígeno
Pa	Penfigoide ampollar
Ig	Inmunoglobulinas
HP	Histopatología
IFD	Inmunofluorescencia directa
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
DAA	Dermatitis ampollares autoinmunes
TNF α	Factor de necrosis tumoral alfa
G6PDH	Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa
MTX	Metotrexato
MFM	Micofenolato mofetil
AZA	Azatioprina
TPMT	Tiopurina-metil-transferasa
VO	Vía oral
EV	Endovenoso
RTX	Rituximab

1. Introducción

El Penfigoide de las membranas mucosas (PMM) o penfigoide de las mucosas representa un desafío diagnóstico y terapéutico. Su baja frecuencia sumada a la gran diversidad clínica lleva a diagnósticos tardíos con importantes secuelas que afectan notablemente la calidad de vida de los pacientes.

El compromiso de diferentes mucosas involucra a diversos especialistas por lo que el manejo de estos pacientes requiere un enfoque multidisciplinario. Esta guía ha convocado a dermatólogos, oftalmólogos y estomatólogos para generar un consenso que permita el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno y efectivo.

Definición y blancos antigénicos

El PMM, antiguamente llamado Penfigoide cicatrizal, es un grupo heterogéneo de enfermedades ampollares autoinmunes inflamatorias crónicas que comprometen principalmente las mucosas (oral, ocular, nasal, faríngea, laríngea, esofágica, anogenital), y en ocasiones también la piel, con tendencia a dejar secuelas cicatrizales.¹

Es una entidad poco frecuente, con una incidencia estimada en Europa de 0.8-2 casos nuevos por millón de habitantes por año. Es dos veces más frecuente en mujeres y usualmente se presenta entre la sexta y octava década de la vida, aunque se puede observar también en pacientes más jóvenes.^{1,2}

- **Blancos antigénicos**

El PMM presenta un perfil antigénico heterogéneo, con auto-anticuerpos (aAc) dirigidos contra distintos componentes de la zona de membrana basal (ZMB) (Figura 1).

Estos son:

1. BP180, también llamado Antígeno (Ag) menor del Penfigoide Ampollar (PA) o BPAg2 o colágeno XVII, de ubicación transmembrana en el hemidesmosoma.
2. BP230 o Ag mayor del PA o BPAg1, de localización intracitoplasmática en el hemidesmosoma.
3. Integrina $\alpha 6\text{-}\beta 4$.
4. Laminina 332 (antes llamada epiligrina o laminina 5) ubicada a nivel de la lámina lúcida inferior y lámina densa superior.
5. Colágeno VII, principal componente de las fibrillas de anclaje de la sublámina densa.

La variedad de Ag involucrados se relaciona con el gran espectro clínico de esta enfermedad. Se consideran Ag mayores del PMM al BP180 y a la laminina 332. La presencia de aAc contra esta última se asocia con formas severas de la enfermedad.^{3,4}

3. Fisiopatogenia

El PMM es una enfermedad ampollar con pérdida de la tolerancia inmune contra los diversos blancos antigénicos mencionados en el párrafo anterior, que se caracteriza por el depósito lineal de inmunoglobulinas (Ig) G y/o A y fracción C3 del complemento en dicha región. Los aAc desatan una respuesta inmunológica y debilitan la unión entre la ZMB y el epitelio suprayacente. Como parte de esta respuesta inflamatoria crónica, los fibroblastos se activan y producen fibrosis, que se traduce en la remodelación tisular y la formación de cicatrices típicas de la

enfermedad. Sin embargo, muchos aspectos de la compleja fisiopatogenia del PMM no están dilucidados hasta el momento.^{1,2}

El principal blanco antigénico es el BP180 que juega un rol primordial en la fijación de los queratinocitos a la ZMB y en la integridad de los hemidesmosomas, tanto en la piel, como en las mucosas y en el epitelio corneal. Presenta sectores específicos reconocidos por los aAc, llamados epítomos, entre los que se destacan el NC16A y el epítomo C-terminal. Si bien el impacto contra BP180 no genera ningún fenotipo específico de PMM, la presencia de aAc IgG en combinación a IgA, se traduce en manifestaciones clínicas más graves.^{5,6}

Otro Ag de relevancia clínica es la laminina 332, que también cumple un papel fundamental en el anclaje del epitelio a la ZMB. Los pacientes portadores de aAc contra este Ag presentan compromiso mucoso más severo, con afectación de la mucosa oral, faríngea, laríngea y traqueal.⁷ En el cuadro 1, se detallan los blancos antigénicos asociados al PMM y su relación con los diferentes fenotipos.^{2,8,9}

4. Manifestaciones clínicas

El PMM abarca un espectro de modalidades clínicas o fenotipos que incluyen la forma localizada (con compromiso exclusivo oral u ocular) y las formas cutáneo-mucosas, que se pueden presentar de manera limitada o generalizada con afectación de varias mucosas.^{2,10}

Cuando los pacientes solo presentan compromiso oral y/o cutáneo tienen baja tendencia a desarrollar cicatrices y se definen como grupo de “**bajo riesgo**”. Los pacientes de “**alto riesgo**” son aquellos con compromiso ocular, nasofaríngeo,

laríngeo, esofágico y ano-genital; sitios en donde la propensión a generar cicatrices se asocia a peor pronóstico, a pesar del tratamiento.¹

a) Compromiso cutáneo

Las lesiones cutáneas se presentan en el 25-30% de los pacientes y típicamente afectan cabeza, cuello y zona superior del tronco. Las mismas están representadas por placas eritematosas sobre las que asientan ampollas tensas y erosiones de diferentes tamaños, acompañadas en general de prurito y ardor, con el posterior desarrollo de cicatrices atróficas. Si el cuero cabelludo está involucrado, la secuela es una alopecia cicatrizal. En ocasiones, las lesiones se pueden extender y comprometer otras partes del cuerpo.

En casos muy raros (variedad de Brunsting- Perry) la enfermedad se manifiesta de inicio o exclusivamente en piel de cabeza, cuello y tronco superior con ampollas, erosiones, costras y atrofia cicatrizal, pudiendo permanecer sólo en esa localización o bien comprometer mucosas posteriormente (principalmente mucosa oral).^{1,11,12}

b) Compromiso en cavidad oral

Cualquier sitio de la mucosa podría verse comprometido. La mucosa gingival es el sitio de inicio más frecuente, donde las primeras etapas de la enfermedad se caracterizan por presentar edema blanquecino, que le otorga a la mucosa un aspecto glaseado. Algunas de estas lesiones evolucionan a erosiones que conforman una gingivitis erosiva.

En segundo lugar, puede haber afección con erosiones en paladar blando y mucosa yugal, donde las lesiones son un desafío terapéutico debido al traumatismo de los

movimientos masticatorios. La afectación de los laterales de la lengua y del piso de la boca es menos frecuente.

Al remitir la enfermedad, se pueden evidenciar máculas blanquecinas residuales y bridas cicatrizales a nivel del fondo de surco de encías. El compromiso de la mucosa oral genera una gran morbilidad debido al dolor y la dificultad en la ingesta.^{13,14}

c) Compromiso en mucosa ocular

Ver anexo 1

d) Compromiso de otras mucosas

El PMM puede afectar otras mucosas como la nasal, faríngea, laríngea, esofágica, urogenital y anal. En estas localizaciones las secuelas cicatrizales generan gran disfunción y morbi-mortalidad con alteración en la calidad de vida.

Mucosa naso-faríngea: se pueden evidenciar erosiones, costras y sinequias. A nivel nasal, los síntomas más frecuentes incluyen epistaxis, rinorrea y obstrucción nasal. A nivel faríngeo generan disfagia u odinofagia.

Mucosa laríngea: su compromiso puede generar tos, disfonía, disnea y obstrucción laríngea que puede poner en riesgo la vida.

Mucosa esofágica: su afección es rara y se observa en pacientes con enfermedad diseminada. El síntoma principal es la disfagia y las cicatrices en esta localización pueden llevar a constricción esofágica.

Mucosa ano-genital: las zonas más afectadas son la zona vulvar, introito vaginal, glándula y prepucio.^{1,2}

5. Diagnóstico

a) Diagnóstico de PMM extraocular

El diagnóstico se realiza, según la localización de las lesiones, a través de la histopatología (HP) con hematoxilina-eosina, la inmunofluorescencia directa (IFD) de la biopsia de piel, mucosa oral u otra mucosa afectada y/o de pruebas serológicas como la inmunofluorescencia indirecta (IFI) con técnica de *salt split* y/o ELISA. Otras técnicas diagnósticas muy precisas, pero más complejas como el *immunoblot* y la inmunoprecipitación se reservan para trabajos de investigación y no están disponibles para la práctica asistencial en nuestro país.

Con respecto a la HP de la piel, al igual que en otras dermatosis ampollares autoinmunes (DAA), lo ideal es hacer la toma de biopsia de una ampolla pequeña que sea abarcada de forma completa con el *punch* (sacabocados) y, en el caso de no ser posible, incluir el borde de la ampolla de forma tal que el techo y el piso queden unidos. Las biopsias del centro de la ampolla, de lesiones erosionadas o ulceradas, no suelen aportar suficiente información útil para el diagnóstico. Los hallazgos son a menudo inespecíficos y se superponen a los de otras DAA. El PMM es una DAA subepidérmica con infiltrado a predominio de neutrófilos. Por ello se observa un despegamiento subepidérmico asociado o no a un infiltrado inflamatorio variable compuesto por neutrófilos, eosinófilos y/o linfocitos. En las lesiones de más larga data se observa sólo fibrosis cicatrizal con infiltrados inflamatorios crónicos o sin ellos.

En las lesiones orales se puede observar una ampolla subepitelial asociada a un infiltrado con abundantes eosinófilos, neutrófilos y en menor medida linfocitos y células mononucleares, pero lo habitual es que se tome la biopsia de lesiones erosionadas o ulceradas, sin revestimiento epitelial, con tejido de granulación en la lámina propia y cambios inflamatorios inespecíficos. También se han descrito infiltrados liquenoides donde predominan los linfocitos.

En el resto de las mucosas la HP puede mostrar ampollas o erosiones subepiteliales que se acompañan de infiltrados inflamatorios mixtos perivasculares.

La toma de la muestra para IFD se debe realizar de piel sana perilesional y remitir refrigerada en solución fisiológica o en solución de Michel. Se observa un depósito lineal de IgG, C3 y ocasionalmente IgA en ZMB.

En la IFI se evidencia depósito lineal de IgG en esófago de mono. Con la técnica de *salt split* los depósitos dependen de los Ag involucrados. Los mismos pueden estar en la cara epidérmica de la ampolla (BP180, BP230 o unidad $\alpha 6\beta 4$ de la integrina), en la cara dérmica (colágeno VII, laminina 332) o dar un patrón mixto.¹⁵⁻¹⁸

b) Diagnóstico de PMM ocular

Ver anexo 1

6. Tratamiento

El PMM puede tener un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. El objetivo es el diagnóstico y tratamiento temprano que disminuya el riesgo de procesos inflamatorios crónicos que causan destrucción de los tejidos, cicatrices y alteración de la función.

Debido a su baja prevalencia, el tratamiento no está totalmente estandarizado y se basa en recomendaciones de expertos y reportes de la literatura. En Argentina, únicamente dapsona se encuentra aprobada por ANMAT para el tratamiento de PMM, el resto se utilizan como indicación *off label*. La selección del mismo dependerá de múltiples factores, como la mucosa involucrada, la severidad y velocidad de progresión.

Cuando los pacientes solo presentan compromiso oral y/o cutáneo tienen baja tendencia a desarrollar cicatrices y se definen como grupo de “**bajo riesgo**”. Los pacientes de “**alto riesgo**” son aquellos con compromiso ocular, nasofaríngeo, laríngeo, esofágico y/o ano-genital; sitios en donde la propensión a generar cicatrices se asocia a peor pronóstico, a pesar del tratamiento.¹

Su manejo requiere un equipo multidisciplinario.

Con el objetivo de lograr consenso en el manejo terapéutico de PMM se convocó a los médicos referentes en Enfermedades Ampollares Autoinmunes de la Sociedad Argentina de Dermatología y a los referentes de la Sociedad Argentina de Superficie Ocular. En base a las guías internacionales y a la experiencia aportada se generaron algoritmos terapéuticos. El algoritmo 1 está dirigido a PMM de bajo y alto

riesgo en general y el algoritmo 2 se enfoca específicamente en el compromiso ocular.

Cabe destacar que en caso de compromiso de otras localizaciones es importante el trabajo interdisciplinario con los diversos especialistas para el manejo específico de cada mucosa.

6. 1. Tratamiento tópico

a) Mucosa oral

Para definir la terapéutica local a nivel de la cavidad bucal es importante tener en cuenta el impacto que generan las lesiones en la boca en la calidad de vida del paciente.

Los corticoides tópicos de mediana y alta potencia en orabase (clobetasol 0.05%, betametasona 0.05%, triamcinolona 0.2%) pueden ser utilizados 1-2 veces/día cuando el compromiso es leve o como complemento del tratamiento sistémico. Los mismos se pueden asociar a antimicóticos tópicos (miconazol 2%, clotrimazol 2% o ketoconazol 2 %) si el paciente es propenso a presentar candidiasis oral. De forma alternativa, cuando existen lesiones resistentes a orabase, se pueden realizar infiltraciones intralesionales de triamcinolona 6 mg/ml.^{18,19}

b) Tratamiento de la superficie ocular

Ver anexo 1.

6.2. Tratamientos sistémicos

a) Dapsona

La dapsona es un fármaco clasificado como una sulfamida que presenta tanto efecto bacteriostático como antiinflamatorio. Por un lado, interfiere con la vía de síntesis de ácido fólico de las bacterias y, por el otro, inhibe la quimiotaxis, migración y adherencia de los neutrófilos y disminuye los niveles del Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α).²⁰ Estas acciones la convierten en una droga útil en el tratamiento de diversas DAA, generalmente asociada a corticoides.

En el PMM es principalmente útil en la enfermedad de bajo riesgo y cuando hay compromiso ocular Foster 1 (ver algoritmos 1 y 2). La dosis recomendada es de 1 a 1,5 mg/kg/día. En casos severos o refractarios se puede combinar con otro agente inmunosupresor.¹⁸

Antes del inicio se recomienda solicitar dosaje de glucosa-6 -fosfato deshidrogenasa (G6PDH) en sangre, para descartar su déficit (que se asocia a mayor riesgo de hemólisis). Luego de iniciado el tratamiento se debería efectuar una determinación semanal de hemoglobina y recuento leucocitario durante el primer mes y después de forma quincenal durante los dos meses subsiguientes. De ahí en adelante se solicitará hemograma completo de forma periódica. Esto se debe a los principales efectos adversos representados por hemólisis, metahemoglobinemia y agranulocitosis. Otro efecto colateral a considerar es la neuropatía motora distal.

La dapsona está contraindicada en pacientes con alergia conocida a sulfonas, déficit de G6PDH, embarazo y lactancia; se debe usar con cautela en enfermedad cardíaca descompensada y hepática.²¹

b) Tetraciclinas

Pertencen a un grupo de antibióticos de amplio espectro con efecto bacteriostático. Los efectos no antimicrobianos (propiedades antiinflamatorias, colagenolíticas, antiangiogénicas e inhibición de la quimiotaxis de polimorfonucleares) han sido estudiado por décadas y están relacionados con la inhibición de diversas vías moleculares.

Por su acción antiinflamatoria y menor tasa de efectos adversos, comparado con los inmunosupresores convencionales, las tetraciclinas se han propuesto como agentes de primera línea en el PMM de bajo riesgo o cuando hay compromiso ocular Foster 1 (ver algoritmos 1 y 2). Se ha reportado mejor respuesta cuando se asocia tetraciclina a nicotinamida oral. Sin embargo, no hay suficiente evidencia en la bibliografía que respalde su eficacia.

La dosis sugerida en PMM es 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 provocan 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.

Las tetraciclinas se encuentran contraindicadas en embarazo, menores de 12 años, hipersensibilidad conocida a la droga y en disfunción hepática severa.^{18,22-25}

c) Metotrexato

Se trata de un fármaco inmunosupresor, antagonista del ácido fólico, que se utiliza como ahorrador de corticoides a dosis bajas en distintas enfermedades.

Su acción deriva del bloqueo de la enzima dihidrofolato reductasa, lo que provoca una alteración en la síntesis de ADN y ARN. Posee una triple acción: antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora.

El metotrexato (MTX) es una buena alternativa en el manejo del PMM de bajo riesgo o cuando hay compromiso ocular Foster 1 (ver algoritmos 1 y 2), debido a su buena tolerancia a largo plazo y baja toxicidad. La dosis recomendada es entre 0,3 y 0,7 mg/kg/semana, por vía oral, subcutánea o intramuscular, acompañado de ácido fólico 5 mg a las 48-72 hs posteriores a su administración.

Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, malestar general, alopecia, elevación de las transaminasas, mielosupresión y úlceras gastrointestinales.

Ocasionalmente se describen fiebre, escalofríos, depresión, infecciones, nefrotoxicidad, fibrosis hepática, cirrosis, neumonía intersticial y alveolitis.

El MTX está contraindicado en embarazo (categoría X), lactancia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, infecciones graves, enfermedades hepáticas graves, inmunodeficiencias e insuficiencia respiratoria aguda. En caso de deseo de concepción, al suspender el MTX se debe esperar al menos tres meses en el hombre y un ciclo ovulatorio en la mujer.²⁶⁻²⁸

d) Micofenolato mofetil

El micofenolato mofetil (MFM) es un fármaco ampliamente utilizado en las DAA y ha demostrado ser una opción terapéutica segura y eficaz en el PMM (ver algoritmos 1 y 2).²⁹ Este precursor del ácido micofenólico es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa. Su función es inhibir la biosíntesis *de novo* de nucleótidos de guanosina. Los linfocitos T y B dependen de esta vía para su proliferación, por lo tanto, los efectos citostáticos del MFM inhiben las respuestas proliferativas de ambos linajes. El ácido micofenólico también suprime la formación de aAc por parte de los linfocitos B.

Debido a su mecanismo de acción, el MFM requiere de 6 a 8 semanas para ser completamente efectivo. En diversos estudios ha demostrado superioridad en cuanto al control del proceso inflamatorio comparado con otras alternativas terapéuticas como la dapsona y la azatioprina (AZA). Además, es uno de los inmunosupresores con tasa más baja de interrupción debido a los efectos adversos.³⁰⁻³²

La dosis de MFM propuesta para el tratamiento del PMM es de 35 a 45mg/kg/día. Sin embargo, no siempre puede prevenir la progresión de la enfermedad en casos refractarios graves.¹⁸

Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (dosis dependientes) y ocurren hasta en el 20% de los pacientes con dosis de 2g/día. Se describen síntomas usualmente leves, como diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, y constipación, entre otros. Dentro de los efectos adversos hematológicos (<5%) se mencionan: anemia, leucopenia y trombocitopenia, generalmente leves y dosis dependientes. Entre los que se comunican con menos frecuencia están los genitourinarios (como disuria, urgencia miccional, hematuria, etc), hepatotoxicidad, toxicidad pulmonar, infecciones oportunistas y neoplasias.³³

e) Azatioprina

La AZA es un fármaco utilizado como citotóxico, inmunosupresor y ahorrador de corticoides aprobado por la ANMAT para su uso como monoterapia, o más frecuentemente en combinación con corticoides, en el tratamiento de diversas patologías autoinmunes incluyendo al pénfigo vulgar. Además, es considerado una indicación “*off label*” en otras DAA como el PMM.

Se trata de un análogo de las purinas, que se metaboliza a 6-mercaptopurina e interfiere con la síntesis del ADN. De esta manera suprime al sistema inmune, bloquea la mayor parte de las funciones de los linfocitos T y B, inhibe la producción primaria de aAc e interfiere con la activación de los linfocitos T.¹⁸

Diversos estudios mostraron su utilidad en el manejo de pacientes con PMM pero con una menor tasa de éxito que la dapsona, el MTX y el MFM. La AZA tarda entre 8 y 12 semanas en alcanzar su efecto máximo, lo que limita su utilidad como monoterapia. Todo lo anterior la relega a ser considerada una indicación de segunda línea en el PMM (ver algoritmos 1 y 2).^{18, 34-36}

La dosis debe ser individualizada según la actividad de la tiopurina-metil-transferasa (TPMT). El déficit de esta enzima puede resultar en efectos adversos severos como mielosupresión, por lo que es recomendable su dosaje previo y de acuerdo al genotipo se sugiere su utilización y dosis o contraindicación (cuadro 2).

La dosis promedio sugerida es entre 1,5 y 3 mg/kg/día y se puede administrar en una o dos tomas diarias.^{1,34,37}

Los efectos adversos más frecuentes son los relacionados con la intolerancia gastrointestinal como náuseas, vómitos y diarrea. Éstos se pueden evitar administrando el medicamento durante las comidas. La mielosupresión es el efecto secundario más severo y 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 bajos niveles de TPMT. Otros posibles efectos adversos son la hepatotoxicidad, pancreatitis, síndrome de hipersensibilidad, alopecia, infecciones y carcinogénesis.^{37,38}

Las contraindicaciones de la AZA son hipersensibilidad a la droga, homocigocidad para un alelo de baja actividad de la TPMT y neoplasias activas. Debe ser usada con precaución en disfunción hepática o renal.³⁸

f) Ciclofosfamida

Es un agente citostático alquilante derivado de las mostazas nitrogenadas, con amplio espectro antineoplásico, que además tiene propiedades inmunosupresoras. Interfiere con la replicación de ADN al fijar un grupo alquilo a la base de guanina, con la consiguiente muerte celular. Afecta a linfocitos B y en menor grado a linfocitos T.

Se demostró su efectividad en PMM de alto riesgo como fármaco de primera línea sola o combinada con corticoides y/o dapsona.

Se puede administrar por vía oral (VO) o endovenosa (EV). La dosis VO es 1-2 mg/kg/día y la dosis EV se administra en pulsos de 500-1000 mg de forma mensual.

Puede provocar leucopenia, mayormente entre 8 y 12 días después de iniciar el tratamiento, por ello es importante realizar controles de laboratorio con regularidad.

Otros efectos adversos importantes son la cistitis hemorrágica y el daño gonadal que genera esterilidad en la mujer y azoospermia en el hombre.

Para minimizar los efectos secundarios, en caso de VO tomar en dosis única por la mañana, beber abundantes líquidos (3 litros/día) y vaciar la vejiga antes de acostarse. En caso de administrarse por vía EV, previo a la infusión se debe realizar

una expansión con 1000 ml de solución fisiológica y posteriormente premedicar con difenhidramina + dexametasona o hidrocortisona EV.^{18,21}

g) Rituximab

El Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra una glicoproteína transmembrana denominada CD20, expresada en los linfocitos pre B y B maduros.

En el año 2018 fue aprobado por la FDA como tratamiento de primera línea para pacientes con pénfigo moderado a severo y tiene una larga trayectoria en manejo de pacientes con DAA severas y refractarias, entre ellas el PMM.^{18,21,39,40}

Al ser una enfermedad poco frecuente e invalidante se dificulta la realización de estudios prospectivos, aleatorizados, doble ciego y controlados que demuestren de forma definitiva la utilidad de este tratamiento en pacientes con PMM.

Múltiples publicaciones que analizan la eficacia en pacientes con esta entidad tratados con RTX, sólo o combinado con otros inmunosupresores o Ig EV, muestran altas tasas de respuesta y control de la enfermedad, sobre todo en casos severos y refractarios a otras opciones terapéuticas.^{1,18,41,42} A su vez, la respuesta impresiona ser más rápida, lo que evitaría la progresión de la enfermedad previniendo, si es administrado en forma temprana, lesiones cicatrizales y pérdida de la visión.^{41,43,44} Por este motivo, este grupo de trabajo lo sugiere como tratamiento de elección en pacientes con PMM de alto riesgo.

La vía de administración es EV. Luego de la infusión, el 100% del fármaco alcanza la circulación sistémica y se une al antígeno CD20. Tiene una vida media promedio de 18 días (15-21 días).

El mecanismo de acción conlleva a una depleción de las células B mediante la activación del complemento, citotoxicidad mediada por Ac y en menor medida, inducción de la apoptosis. Esto ocasiona el descenso de los aAc que desencadenan el PMM.

Su eliminación se da principalmente por dos mecanismos, la internalización y eliminación a nivel de las células blanco, y la proteólisis mediada por macrófagos y células del sistema reticuloendotelial. La duración del efecto que ejerce sobre la depleción de linfocitos B y la producción de aAc es de 6 a 12 meses.

En la mayor parte de los casos el tratamiento se inicia junto con corticoides sistémicos, los cuales luego se podrán descender de forma paulatina hasta su suspensión en un periodo de tiempo variable de acuerdo a la evolución de la enfermedad. En aquellos pacientes que no puedan recibir corticoides, el RTX se puede utilizar como monoterapia.

De acuerdo a la bibliografía se han utilizado distintos esquemas de tratamiento con RTX para el PMM. Las dosis más frecuentemente utilizadas fueron los esquemas de artritis reumatoidea (AR) (1 gr en los días 0 y 14) o los de leucemia/linfoma (375 mg/m² por semana por 4 semanas consecutivas).^{1,18,45}

Si bien no se dispone de estudios comparativos controlados con respecto a la respuesta de los diferentes esquemas, las publicaciones más recientes reportan

excelentes resultados con la utilización de las dosis de AR.^{1,45,46} Sin embargo, una revisión analítica de los últimos meses demostraría mayor efectividad con el esquema de 375mg/m² descrito anteriormente lo que deja abierta la controversia al respecto.⁴⁷ Son necesarios más estudios para poder definir una dosis estandarizada. A la fecha, este grupo sugiere la utilización de dosis de AR.

Luego de un periodo de tiempo variable de alrededor de un año y a pesar de la buena respuesta inicial, las tasas de recaída son altas. Algunos autores proponen que, ante el rebrote o el empeoramiento de la enfermedad, debería volver a indicarse la dosis de tratamiento inicial.⁴⁵ Por otro lado, también se ha considerado un esquema de mantenimiento de 500 mg a los 6, 12 y 18 meses luego de la primera infusión.⁴⁸

Antes de comenzar el tratamiento con RTX, se deben solicitar estudios de laboratorio: hemograma, glucemia, función renal y hepática, serologías para virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis A, B (VHB) y C, radiografía de tórax, prueba de tuberculina y test de embarazo.

Es fundamental observar con especial atención los estudios relativos al VHB, debido a que la infusión de RTX en un paciente con una infección latente podría causar una reactivación con elevada mortalidad.

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). La infusión debe realizarse en hospital de día, con bomba de infusión; se recomienda

comenzar con una velocidad de infusión de 50 mg/hr e ir aumentando progresivamente cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/hr.

Este tratamiento se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al RTX, a alguno de sus componentes o a proteínas murinas, en infecciones no tratadas y controladas, y en arritmias sin tratamiento.

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

Los efectos adversos inmediatos o posteriores a la infusión son los más frecuentes y se encuentran relacionados con la liberación de citoquinas u otros mediadores químicos. Ocurren con mayor frecuencia durante la primera infusión, para luego disminuir progresivamente su incidencia. En este contexto el paciente puede desarrollar hipotensión (por esto es prudente suspender antihipertensivos 12 hs antes), broncoespasmo, fiebre, cefalea, *rash* y/o prurito, taquicardia, dolor precordial, urticaria y/o angioedema.²¹

Los estudios han demostrado que la incidencia de los mismos es proporcional a la dosis. En el caso de que ocurran, se deberá interrumpir la infusión, instalar nuevamente la premedicación y si los síntomas se resuelven se podrá reiniciar la infusión a la mitad de la velocidad previa. Si el paciente intercorre con cuadros de shock o arritmias se deberá suspender la infusión de forma definitiva.

Entre los efectos adversos mediatos o tardíos, se describen las infecciones secundarias a la inmunosupresión que genera, las cuales son el efecto adverso más frecuente. Las infecciones oportunistas en pacientes que reciben RTX son infrecuentes.

Otros efectos adversos comunicados son la hipogammaglobulinemia persistente, la neutropenia, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, las reacciones adversas cutáneo mucosas graves, la oclusión intestinal y la trombosis venosa.²¹

h) Inmunoglobulinas

La Ig es una solución estéril de Ac concentrados formulada para administración parenteral, recuperados a partir de plasma humano procedente de entre 10.000 y 60.000 donantes sanos.⁴⁹ Está compuesta en un 95% por IgG y en el 5% restante por IgM, IgA, IgE, Ag de histocompatibilidad solubles y receptores solubles tipo CD4.

En el PMM constituye una alternativa a los tratamientos inmunosupresores convencionales en aquellos pacientes con enfermedad grave, progresiva, refractaria o con contraindicaciones a los mismos.⁵⁰ Tres estudios de investigación evaluaron la respuesta en 29 pacientes con PMM grave con compromiso oral y ocular y compararon la eficacia de la Ig con las terapias convencionales.^{50,51} En todos ellos se evidenció una respuesta más rápida y prolongada con esta terapéutica, con menor tasa de recaídas y efectos adversos, y un mayor impacto positivo en la calidad de vida.^{18,50-52} Dado que no genera inmunosupresión y presenta un perfil favorable de efectos adversos, se la considera un tratamiento seguro y efectivo para PMM grave.^{1,18,52,53} Su mayor limitante es su alto costo.^{1,54}

La dosis total recomendada es de 1 a 2 gr/kg/ciclo, por vía EV, dividida en 3 a 5 días consecutivos.⁴⁹⁻⁵¹ Los expertos recomiendan indicar un ciclo cada 2 a 4 semanas durante la fase activa de la enfermedad y luego, cuando se evidencia una detención en la progresión del compromiso ocular, se puede ir prolongando de forma gradual el intervalo entre los ciclos a 6, 8, 10, 12 y 16 semanas (definido como etapa de mantenimiento).⁵¹

Los efectos adversos se pueden dividir en inmediatos y tardíos. Los inmediatos son los más frecuentes, suelen ser leves y están relacionados con la infusión.⁵⁵ Éstos incluyen escalofríos, fiebre, mialgias, astenia, cefalea, hipo/hipertensión arterial, bradicardia/taquicardia, precordialgia, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea.^{49,55} En la mayor parte de los casos se pueden prevenir reduciendo la velocidad de infusión y dosificación, y/o con premedicación con antitérmicos, antihistamínicos y glucocorticoides. Entre las reacciones adversas cutáneas se describen urticaria, eccema y, con menor frecuencia, dermatitis liquenoide o petequias.

Los eventos tardíos son graves e infrecuentes. Dentro de los mismos se incluyen: fenómenos tromboembólicos (accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, trombosis venosa profunda, tromboembolismo de pulmón), insuficiencia renal aguda (en preparaciones con sucrosa), meningitis aséptica, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis, artritis, hiponatremia y pseudohiponatremia.^{49,55} Estas complicaciones serían causadas por un síndrome de hiperviscosidad producido por el alto peso molecular de las Ig. En los pacientes con factores de riesgo para este fenómeno se deben administrar, 500 ml de solución fisiológica antes y después de

la infusión, y 100 mg de ácido acetil salicílico o heparina cálcica 1.000 UI 3 días consecutivos después del tratamiento.

Las Ig EV están contraindicadas en los pacientes con agammaglobulinemia A. De forma previa al inicio del tratamiento es necesario realizar dosaje de IgA, ya que los pacientes con niveles bajos o ausentes son candidatos a presentar episodios de anafilaxia. No debe ser utilizada en casos de hipersensibilidad a la Ig, hiperprolinemia, hipersensibilidad al maíz, intolerancia hereditaria a la fructosa, hipersensibilidad a la hialuronidasa o a la albúmina humana. Se debe utilizar con cuidado en pacientes con insuficiencia renal o ancianos.⁴⁹

Forma de administración: se recomienda garantizar un adecuado estado de hidratación previo al tratamiento, fundamentalmente en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas o insuficiencia renal.¹ Esta se puede efectuar por vía oral o parenteral (solución fisiológica 10 a 20 ml/kg). Media hora antes de la infusión algunos expertos sugieren administrar premedicación con paracetamol 500 a 1000 mg, difenhidramina 25 a 50 mg y metilprednisolona 40 a 60 mg para disminuir el riesgo de reacciones alérgicas y efectos adversos.⁵¹ Muchos efectos adversos están relacionados con la velocidad de administración. Debido a esto, se recomienda comenzar a un ritmo lento, como 0,01 ml/kg/minuto (0,5 o 1 mg/kg/minuto) dependiendo de la concentración de la solución. Si el paciente tolera adecuadamente, se puede aumentar la velocidad de infusión cada 30 minutos. Las tasas de infusión deben ajustarse a la información del producto específico que se administra.⁴⁹

Bibliografía

1. Giuli Santi C, Gripp AC, Roselino AM, Santana Mello D, *et ál.* Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatosis: bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol* 2019; 94: S33-47.
2. Rashid H, Lamberts A, Borradori L, Alberti-Violetti, *et ál.* European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by European Academy of Dermatology and Venereology-Part 1. *JEADV* 2021; 35: 1750-1764. DOI: 10.1111/jdv.17397.
3. Gafei Du, Patzelt S, van Beek N, Schmidt E. Mucous membrane pemphigoid. *Autoimmun Rev* 2022; 21(4): 103036.
4. Alvaro Y, Olivares L, Forero O, Candiz ME, *et ál.* Penfigoide de las mucosas relacionado con probable enfermedad inflamatoria intestinal: a propósito de un caso. *Med Cutan Iber Lat Am* 2021; 49: 1-6.
5. Kamaguchi M, Iwata H. The Diagnosis and Blistering Mechanisms of Mucous Membrane Pemphigoid. *Front Immunol* 2019; 10: 34.
6. Sun S, Karsdal MA. Chapter 17 - Type XVII Collagen en Karsdal MA..Biochemistry of Collagens, Laminins and Elastin. Ed. Academic Press 2016: 107-111.
7. Heppe EN, Tofern S, Schulze FS, Ishiko A, *et ál.* Experimental Laminin 332 Mucous Membrane Pemphigoid Critically Involves C5aR1 and Reflects Clinical and Immunopathological Characteristics of the Human Disease. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 1709-1718.

8. Rashid KA, Gürcan HM, Ahmed AR. Antigen specificity in subsets of mucous membrane pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2631-2636.
9. Xu HH, Werth VP, Parisi E, Sollecito TP. Mucous membrane pemphigoid. *Dent Clin North Am* 2013; 57: 611-630.
10. Olivares L. Penfigoide de las mucosas. En: Forero O, Candiz ME, Olivares L. Dermatosis ampollares autoinmunes: Haga su diagnóstico. *Ed Journal*, Buenos Aires, 2021: 220-223.
11. Amber KT, Murrell DF, Schmidt E, Joly P, et ál. Autoimmune Subepidermal Bullous Diseases of the Skin and Mucosae: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54: 26-51. doi: 10.1007/s12016-017-8633-4.
12. Michalska-Jakubus M, Wdowiak-Filip, Kowaleski C, Wozniak K, et ál. Localized Blistering Eruption of the Face and Neck: A Case Study and Differential Considerations. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2022; 15: 271-281.
13. Tula M. Penfigoide de las mucosas. *Dermatol Argent* 2012; 18: 16-23.
14. Broussard KC, Leung TG, Moradi A, Thorne JE, et ál. Autoimmune Bullous Diseases with Skin and Eye Involvement: Cicatricial Pemphigoid, Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Paraneoplastica. *Clin. Dermatol* 2016; 34: 205-213.
15. Forero O, Candiz ME, Olivares L. Dermatosis ampollares autoinmunes: haga su diagnóstico. *Ed Journal*, Buenos Aires, 2021: 1-52.

16. Bernard P, Borradori L. Sección 5, capítulo 30 “Grupo del Penfigoide”. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. *Dermatology*. 4ta Ed. *Elsevier Health* 2017: 510-525.
17. Mascaró JM. “Penfigoide de mucosas” España Alonso A, Mascaró Galy, JM. *Enfermedades Ampollosas. Aula Médica Ediciones*, Madrid, 2004: 159 - 167.
18. Schmidt E, Rashid H, Marzano AV, Lamberts A, *et ál.* European Guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology – Part II *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021; 35 (10): 1926–1948. doi: 10.1111/jdv.17395.
19. Murrell D, Marinovic B, Caux C, Prost C, *et ál.* Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72 (1):168-174.
20. Hegarty AM, Ormond M, Sweeney M, Hodgson T. Dapsone efficacy and adverse events in the management of mucous membrane pemphigoid. *Eur J Dermatol*. 2010; 20 (2):223-224.
21. Di Milia MB, Dickson C, Candiz ME, Forero O, *et ál.* Guías de Manejo de los Pénfigos. Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología, Año 1, N° 1, Mayo 2020. Lugar de Edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
22. Perret LJ, Tait CP. Non-antibiotic properties of tetracyclines and their clinical application in dermatology. *Australas J Dermatol*. 2014; 55: 111-118.

23. Miyamoto D, Giuli Santi C, Aoki V, Maruta C. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol* 2019; 94:133-146.
24. Navarro-Triviño FJ, Pérez-López I, Ruiz-Villaverde R. Doxiciclina, ¿antibiótico o antiinflamatorio? Usos más frecuentes en dermatología. *Actas Dermosifiliogr* 2020; 111 (7): 561-566.
<https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.12.006>.
25. Carozzo M, Arduino P, Bertolusso G, Cozzani E, et. ál. Systemic minocycline as a therapeutic option in predominantly oral mucous membrane pemphigoid: a cautionary report. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg* 2009; 38: 1071–1076.
26. Fuentes de Vega I, Iranzo Fernandez P, Mascaró-Galy JM. Bullous pemphigoid: clinical practice guidelines. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105:328-346.
27. Molteni A, Fernandez Bussy R.A. Metotrexato capítulo 13. Drogas de uso sistémico en Dermatología. Gatti CF, Orellano I, Pimentel IM, Fernandez Bussy R.A. 1 Ed CABA. *Ed Journal* 2020: 169-175.
28. Juri MC, Fernández Romero DS, Devoto MH, Georgiott D, et ál. Tratamiento sistémico del Penfigoide cicatrizal ocular. *Medicina (B. Aires)*, 2012, 72 (2): 103-108.
29. Branisteanu DC, Stoleriu G, Branisteanu DE, Boda D, et ál. Ocular cicatricial pemphigoid *Exp Ther Med* 2020; 20: 3379-3382. DOI: 10.3892/etm.2020.8972.
30. Nottage JM, Hammersmith KM, Murchison AP, Felipe AF, et ál. Treatment of mucous membrane pemphigoid with mycophenolate mofetil. *Cornea* 2013; 32: 810–815.

31. Doycheva D, Deuter C, Blumenstock G, Stuebiger N, *et ál.* Long term results of therapy with mycophenolate mofetil in ocular mucous membrane pemphigoid. *Ocul Immunol Inflamm* 2011; 19: 431–438.
32. Staines K, Hampton PJ. Treatment of mucous membrane pemphigoid with the combination of mycophenolate mofetil, dapsone, and prednisolone: a case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 114: e49–56.
33. Orvis AK, Wesson SK, Breza TS, Church AA, *et ál.* Mycophenolate mofetil in dermatology. *JAAD* 2009; 60: 0–199. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.08.049.
34. Mazzaroni S, Forero O, Candiz ME, Pérez D, *et ál.* Importancia de la solicitud de tiopurina metiltransferasa para el inicio de la Azatioprina. Nuestra experiencia. *Dermatol Argent* 2018; 24:199-201.
35. Saw VPJ, Dart JKG, Rauz S, Ramsay A, *et ál.* Immunosuppressive therapy for ocular mucous membrane pemphigoid strategies and outcomes. *Ophthalmology* 2008; 115 (2): 253-261.
36. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL, *et ál.* Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 500-509.
37. Meggitt SJ, Anstey AV, Mohd Mustapa 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.
38. Forero O, Candiz ME, Fernández Bussy R, Dickson C, *et ál.* Guías de Manejo de Penfigoide Ampollar 2021. Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología, Año 1, No 1, Julio 2021. Lugar de Edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

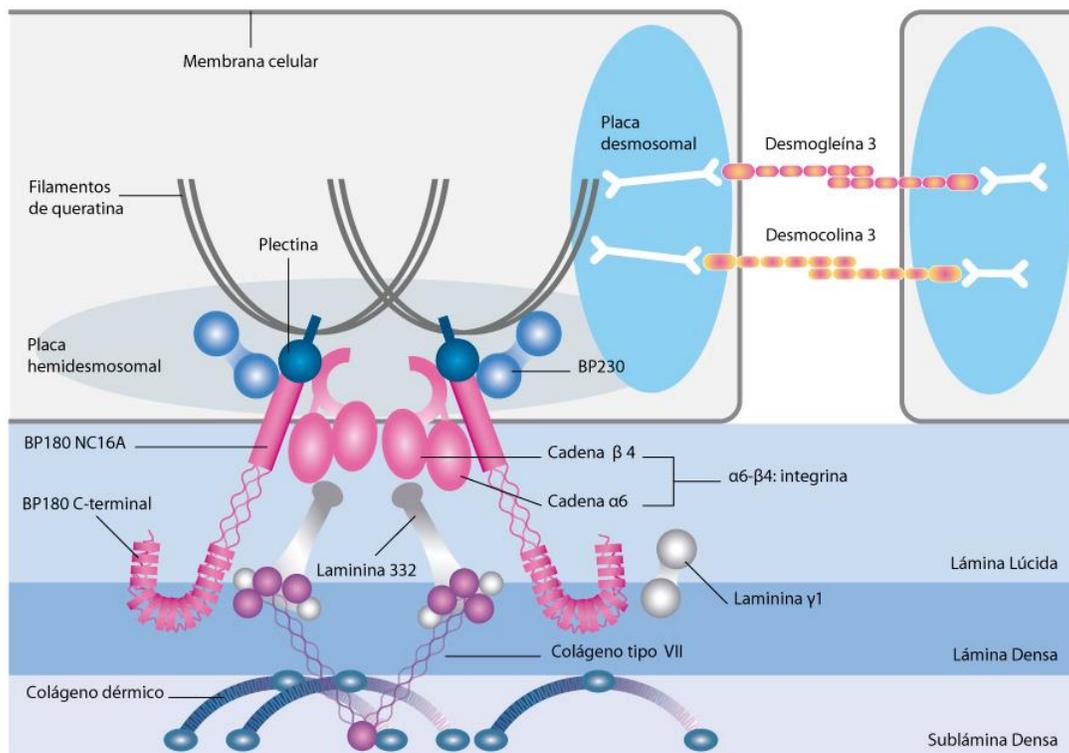
39. Kremer N, Snast I, Cohen ES, Hodak E, *et ál.* Rituximab and Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of the Literature. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20(2):209-216. doi:10.1007/s40257-018-0401-6.
40. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, Steiner UC, *et ál.* Systematic Review 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.
41. Maley A, Warren M, Haberman I, Swerlick R, *et ál.* Rituximab combined with conventional therapy versus conventional therapy alone for the treatment of mucous membrane pemphigoid, *J Am Acad Dermatol* 2016, 74, 835-840.
42. Thomas R, Colon A, Motaparth K. Rituximab in autoimmune pemphigoid diseases: Indications, optimized regimens, and practice gaps. *Clinics in Dermatology* 2020, 38, 384-396.
43. Bevans SL, Parker J, Ivey JM, Pavlidakey P, *et ál.* Rituximab as an Adjuvant rescue Treatment for Ocular Cicatrized Pemphigoid. *Cornea* 2021, 40, 1440-1444.
44. Dastmalchi DA, Maslemkhani S, Bayat M, Balighi K, *et ál.* The efficacy or Rituximab in patients with mucous membrane pemphigoid. *J Dermatolog Treat* 2022, 33, 1084-1090.
45. Lamberts A, Euverman HI, Terra JB, Jonkman MF, *et ál.* Effectiveness and Safety of Rituximab in Recalcitrant Pemphigoid Diseases. *Front Immunol* 2018, 9: 248.
46. Heelan K, Walsh S, Shear NH. Treatment of mucous membrane pemphigoid with rituximab. *J Am Acad Dermatol.* 2013, 310-311.

47. Farooq MM, Miloslavsky EM, Konikov N, Ahmed AR. Use of rituximab in the treatment of mucous membrane pemphigoid: An analytic review. *Autoimmun Rev.* 2022. 21, 8,103119.
48. Rashid H, Meijer JM, Bolling MC, Horváth B. Clinical response to rituximab and improvement in quality of life in patients with bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermat* 2022, 186, (4): 721-723.
49. Ballow M, Shehata N. Overview of intravenous immune globulin (IVIg) therapy. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 7 de junio de 2022).
50. Ahmed AR, Colón JE. Comparison between intravenous immunoglobulin and conventional immunosuppressive therapy regimens in patients with severe oral pemphigoid: effects on disease progression in patients nonresponsive to dapsone therapy. *Arch Dermatol* 2001; 137:1181.
51. Sami N, Bhol KC, Razzaque Ahmed A. Intravenous immunoglobulin therapy in patients with multiple mucosal involvement in mucous membrane pemphigoid. *Clin Immunol* 2002; 102:59.
52. Letko E, Miserocchi E, Douod YJ, Christen W, *et ál.* A nonrandomized comparison of the clinical outcome of ocular involvement in patients with mucous membrane (cicatricial) pemphigoid between conventional immunosuppressive and intravenous immunoglobulin therapies. *Clin Immunol* 2004,111: 303-310.
53. Leuci S, Amato M, Calabria E, Piscopo R, *et ál.* Long-term Follow-up after intravenous immunoglobulin therapy in patients with severe ocular mucous

membrane pemphigoid unresponsive to conventional therapy. *J Ophthalmol* 2018; 2018: 8372146.

54. Tavakolpour S. The role of immunoglobulin in treatment of mucous membrane pemphigoid. A review of literature. *J Res Med Sci* 2016; 21: 37.
55. Pérez E, Shehata N. Intravenous immune globulin: Adverse effects. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 7 de junio de 2022).

Figura 1. Blancos antigénicos de la zona de la membrana basal.



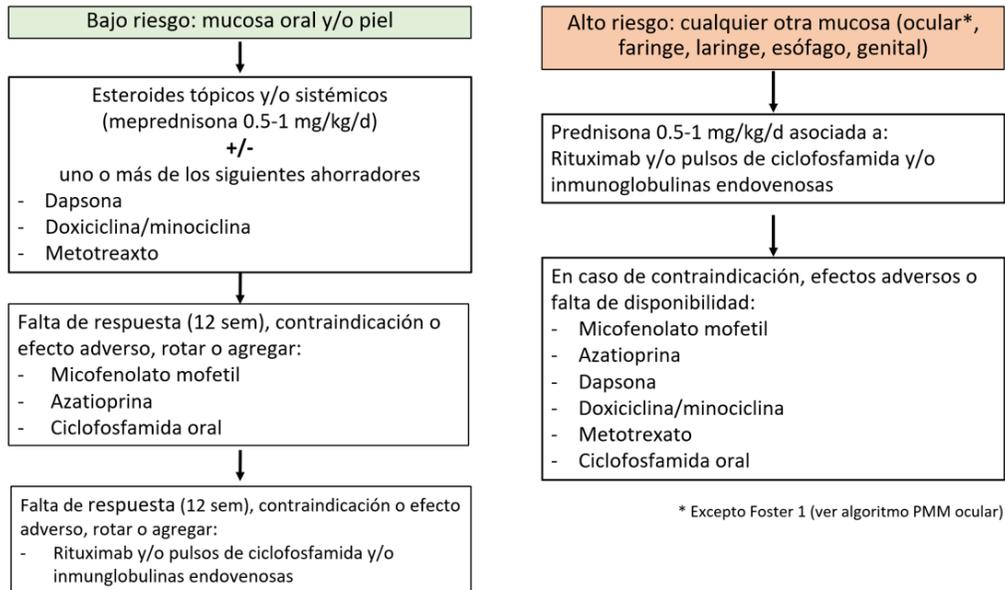
Cuadro 1. Blancos antigénicos y relación con diferentes fenotipos en PMM^{2,8,9}

Tomado de: Forero O, Candiz M.E, Olivares L. Dermatitis ampollares autoinmunes: "Haga su diagnóstico". *Ed Journal* 2021.

Antígeno	Localización	Asociación a PMM
BP180 (BPAg2)	Proteína transmembrana del hemidesmosoma	Principal blanco antigénico del PMM (70%) No asociado a fenotipo específico Mayor gravedad ante la presencia de aAc IgG e IgA
BP230 (BPAg1)	Proteína intracelular del hemidesmosoma	Blanco antigénico poco frecuente (9-28%)
Laminina 332	Lámina lúcida inferior y lámina densa superior	25% de los pacientes con PMM presentan aAc contra este Ag. Se asocia a fenotipos más severos con compromiso de la mucosa oral, faríngea, laríngea y traqueal.
Colágeno VII	Localización en la lámina densa y sub-lámina densa.	Blanco antigénico poco frecuente (4%) Asociación con mayor gravedad del cuadro clínico
$\alpha\beta 4$ integrina	Componente transmembrana del hemidesmosoma, media la interacción de los queratinocitos con la laminina 332.	aAc específicos contra la subunidad $\alpha 6$ están presente en PMM oral. aAc específicos contra la subunidad $\beta 4$ están presentes en PMM ocular o en las formas generalizadas.

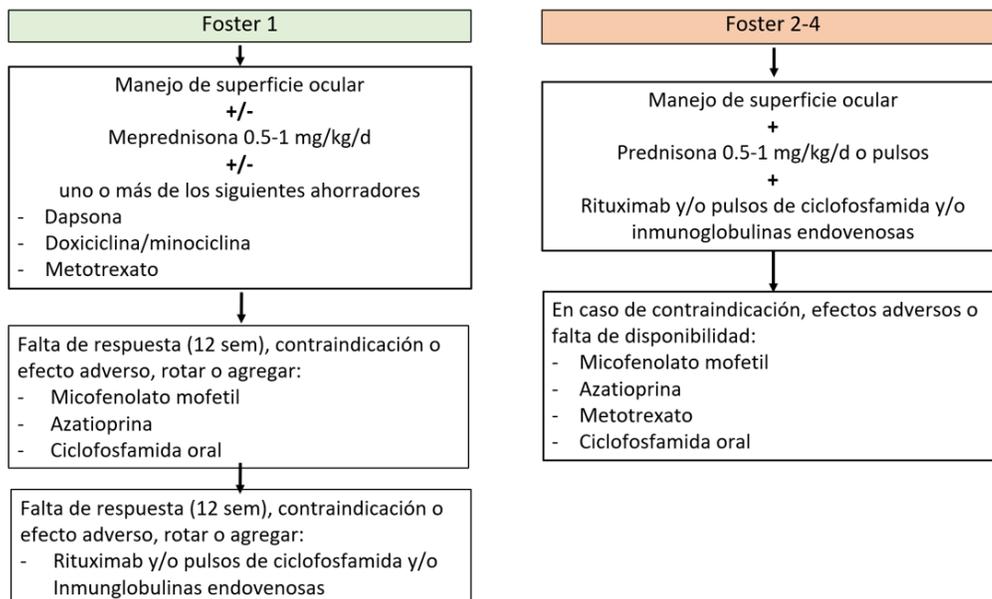
Algoritmo 1. Algoritmo de tratamiento sugerido para PMM

Penfigoide de las mucosas



Algoritmo 2. Algoritmo de tratamiento sugerido PMM ocular.

Penfigoide de las mucosas ocular



Cuadro 2. Ajuste de la dosis de AZA según niveles de TPMT.

Genotipo	Niveles de TPMT (u/ml)	Dosis recomendada de AZA
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

Anexo 1: PMM ocular

1. Estado Normal de la Conjuntiva

1.a. Anatomía

Es una mucosa clara, semitransparente, que recubre la cara interna de los párpados superiores e inferiores (denominada **conjuntiva tarsal**) y en su parte más distal genera los fondos de saco inferior y superior (denominada **conjuntiva de los fórnices**); cubre también la parte anterior del globo ocular sin tapizar la córnea y allí se denomina **conjuntiva bulbar**.¹ Sobre la esclera la conjuntiva es móvil, en cambio sobre los tarsos se adhiere firmemente y por su transparencia permite ver los detalles de los tejidos por debajo de las mismas

Su nombre procede del hecho que conecta o reúne los párpados a los ojos (*conjungere* = reunir).

La unión de las conjuntivas forma tres fondos de saco y un pliegue extensible, conocido como **plica semilunaris**, ubicada en el sector nasal; esto permite al globo ocular y párpados moverse con facilidad independientemente unos de otros.

La conjuntiva tarsal superior dejará ver sin dificultad el recorrido de las glándulas de Meibomino como trazos amarillentos y las arcadas vasculares ascendente y descendente; también es posible visualizar papilas, normalmente en escasa cantidad (si habita en ciudades con polución ambiental este número se incrementará). En el tarso inferior, de menor desarrollo, el recorrido de las glándulas de Meibomio es más breve y las arcadas vasculares no se aprecian con la misma nitidez.² En el fondo de saco inferior (fórnix) es posible observar un fino hilo de

secreción mucosa y por transparencia los vasos de los plexos venosos profundos, y además, folículos escasos.

El pliegue semilunar representa un vestigio de la membrana nictitante de los animales y se trata de un repliegue conjuntival que actúa como fórnix invertido y permite la aproximación de los puntos lagrimales del lago lagrimal para su posterior drenaje.

La **carúncula** en el sector nasal es una formación saliente pequeña, que se halla en la parte más interna de la fisura o hendidura palpebral, entre ambos puntos lagrimales.

A 2 o 3 mm del **limbo** (área de unión entre la esclera y la córnea), el epitelio de la conjuntiva cambia de cuboidal a estratificado no queratinizado para luego continuar con el epitelio corneal. A este nivel se encuentran las células germinales o *stem cells*, de gran importancia en la cicatrización de la córnea.³

1.b. Fisiología

Toda la superficie ocular, con la conjuntiva, córnea y párpados, funciona como una única unidad anatómica y funcional para conservar los medios ópticos transparentes. En caso de alterarse una de estas estructuras, con el tiempo las otras también se verán afectadas las otras.

La conjuntiva interviene en la formación del film lagrimal; la secreción lagrimal es generada por las glándulas lagrimales accesorias, que producen un 10% del material acuoso. Forma mucus por sus glándulas caliciformes, de importancia vital

en la estabilidad del film lagrimal y transparencia corneal. Se excreta un volumen de unos 2.5 microlitos/día. Las secreciones acuosa y mucosa se producen durante las 24 horas.⁴

El epitelio conjuntival sintetiza MUC1 mucin que fija el *film* lagrimal y MUC4 que forma la porción mucosa de las lágrimas.⁵

Además, interviene en la eliminación mecánica de cuerpos extraños hacia la carúncula y son barridos con el lagrimeo.

Está encargada en mantener una flora microbiana normal por sus atributos mecánicos y biológicos con células inmunocompetentes.

La sustancia propia del epitelio conjuntival contiene células plasmáticas, linfocitos y neutrófilos, IgM, IgG e IgA extracelular y lisozima lagrimal

Por último, permite contener la lágrima en los fondos de saco y en el espacio generado entre el párpado y el globo ocular.

En síntesis, toda la superficie ocular; con la conjuntiva, cornea y párpados funciona como una única unidad anatómica y funcional para conservar los medios ópticos transparentes y alterarse una de estas estructuras con el tiempo las otras también se verán afectadas.⁶

2. Manifestaciones clínicas oftalmológicas

El PMM ocular es una enfermedad de curso crónico, insidioso y progresivo, caracterizada por presentar exacerbaciones y remisiones de su cuadro inflamatorio.^{7,8}

Su diagnóstico se basa principalmente en sus hallazgos clínicos.^{9,10}

El diagnóstico en estadios tempranos es dificultoso y su presentación, aunque puede ser asimétrica, es bilateral.^{7,8}

Durante las etapas iniciales los pacientes presentan síntomas no específicos, como irritación, ardor, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño. En la biomicroscopía (examen con lámpara de hendidura) se observa dilatación vascular conjuntival, presentación de mucus que queda atrapado en el fórnix, y/o conjuntivitis crónica inespecífica.

En estos momentos iniciales, en la experiencia de los autores, es cuando se observa epitelización de los ángulos internos con pequeños simblefaron de la carúncula (foto 1), los puntos lagrimales fimóticos u ocluidos acompañados de fibrosis subconjuntival en conjuntiva tarsal superior e inferior.^{11,12} En ocasiones, durante esta etapa inicial, se observan estas fibrosis, como una fina red. Puede existir epiteliopatía, con rosa de bengala o lisamina Green+, más en la conjuntiva.¹³

La conjuntivitis puede remitir por un tiempo variable, pero a pesar de esa aparente calma clínica, la progresión de la fibrosis continúa conduciendo a la formación de cicatrices conjuntivales y encogimiento de la conjuntiva, los fondos de sacos se

acortan y terminan formando el simblefaron. El mismo es más frecuente en el fondo de saco inferior, y se puede evidenciar mejor cuando el paciente dirige su mirada arriba y se lleva el párpado inferior para abajo.¹³

En la evolución, la anatomía de párpados y anexos comienza a deformarse, se modifica la normal arquitectura de la superficie ocular que lleva a una alteración de la congruencia entre los párpados y dicha superficie.⁷

Las cicatrices subconjuntivales alteran la orientación de las pestañas causando triquiasis y distiquiasis que dominan el cuadro, junto con el entropión cicatrizal, dañando más la córnea.

Hay disfunción de glándulas de Meibomio más obstrucción de los conductos lagrimales excretores existiendo sequedad ocular multifactorial, secundaria a una alteración cualitativa y cuantitativa de la película lagrimal.⁷

Los defectos epiteliales y estromales de la córnea originan neovasos que crecen rápidamente pudiendo en estos momentos existir perforación y endoftalmitis hasta terminar transformando a la superficie ocular en una completa cicatriz vascularizada con anquiblefaron e inmovilización del globo ocular.^{8,14,15}

Mondino and Brow clasificaron su evolución según la pérdida en porcentaje de la profundidad del fornix inferior.¹⁶

- Fornix normal aproximadamente 11 mm.
- Estadio 1: pérdida del 25 % de la profundidad del fórnix inferior.
- Estadio 2: perdida entre el 25 y 50% de la profundidad del fórnix inferior.

- Estadio 3: pérdida entre el 50 y 75 % de la profundidad del fórnix inferior.
- Estadio 4: pérdida mayor del 75 % de la profundidad del fórnix inferior.

Foster realiza su clasificación basada en los signos clínicos y en la progresión de los mismos en cuatro estadios.^{7,17}

- Estadio 1: conjuntivitis crónica y fibrosis subconjuntival (foto 2).
- Estadio 2: cicatrización y contracción conjuntival, distorsión y acortamiento de los fórnix (foto 3).
- Estadio 3: simblefaron, cicatrices conjuntivales, entropión (foto 4).
- Estadio 4: xerosis, anquiblefaron, adhesión entre los párpados y el globo ocular con disminución de su movilidad. Queratinización de la córnea, úlceras y neovascularización (foto 5).

Según la experiencia de los autores, se agrega en el estadio 1, la epitelización de los ángulos internos, simbléfaron de carúnculas y la fimosis u oclusión de los puntos lagrimales.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con atopias, radiación, tracoma rosácea, neoplasias y otras enfermedades autoinmunes como Enfermedad de IgA, Enfermedad de injerto contra huésped.^{18,19}

La enfermedad no tratada progresa en el 75 % de los casos a la ceguera.¹²

3. Tratamiento de la superficie ocular en PMMO

El manejo de la superficie ocular en el PMM es esencial. Como se describió en el apartado previo, el daño de la superficie dará origen a la estadificación de Foster y a través de ella se valorará el daño de la superficie y la necesidad de la intensidad del tratamiento.^{7,19} También es importante reconocer que el ojo seco es la principal complicación del PMM, está presente en todos los estadios y continuará afectando la superficie ocular a pesar de la inactividad de la enfermedad.²⁰

El ojo seco está mediado por alteraciones en las tres capas de la película lagrimal (lipídica, acuosa y mucosa).²⁰

La cicatrización con fibrosis conjuntival lleva a la oclusión de los conductos excretores de la glándula lagrimal principal y accesorias, creando una deficiencia en el componente acuoso de la película lagrimal.

La pérdida de células caliciformes reduce el componente de mucus en la película lagrimal. La disfunción de las glándulas de Meibomio, secundaria al cuadro inflamatorio y a la cicatrización de sus orificios, altera la capa lipídica, desestabilizando el film lagrimal y de esta manera acelera la pérdida del componente acuoso por la exagerada evaporación lagrimal.

Existen diversas herramientas terapéuticas, aunque a menudo insuficientes, según la agresividad de la enfermedad de la superficie ocular.

Requisito indispensable previo a evaluar el tratamiento local, es el tratamiento sistémico que debe ser efectivo y tolerable por el paciente en forma crónica.

Con respecto al tratamiento local se debe mencionar:

- 1- Lubricantes: su objetivo es normalizar la osmolaridad y consiguiente inflamación, otorgar distintos nutrientes tisulares y disminuir la fricción de los tejidos. Idealmente debería ser sin conservantes o con preservante sin toxicidad tisular. Su instilación debe ser frecuente.
- 2- En casos de sequedad ocular severa se indica colirio de suero autólogo en concentración de entre 20 al 50%. Este lubricante producido a partir de la sangre autóloga, no posee conservante alguno y cuenta con numerosos componentes tróficos para la superficie ocular. Se puede utilizar con la frecuencia diaria que sea necesaria. Los lentes de contacto esclerales pueden ser un recurso útil para tratar lesiones corneales por sequedad refractarias al tratamiento lubricante.^{21,22}
- 3- La disfunción de las glándulas de Meibomio y la blefaritis anterior crónica, deben tratarse enérgicamente para evitar la progresión y el deterioro aún mayor de la superficie ocular. Las opciones terapéuticas incluyen masajes con compresas tibias, higiene de los bordes palpebrales, azitromicina tópica y la azitromicina o doxiciclina oral. Vale mencionar que en casos seleccionados los tratamientos mecánicos de párpados, como la pulsación térmica y la microblefaroexfoliación, pueden ser efectivos.²⁰
- 4- Esteroides tópicos: puede ser útil su utilización en periodos de inflamación severa. Se prefieren los de baja potencia como el loteprednol o fluorometolona a la dexametasona o prednisolona por la menor inducción

de efectos adversos como la hipertensión ocular o producción de cataratas. Se suelen utilizar por periodos breves.²³

- 5- Ciclosporina tópica: indicada dos veces al día, es útil por su efecto antiinflamatorio sobre la conjuntiva, córnea y glándulas de Meibomio, sin las reacciones adversas típicas de los esteroides. Su principal inconveniente es la tolerancia. Aproximadamente el 15% de los pacientes la discontinúa por este motivo. El Tacrolimus tópico es la alternativa cuando no es tolerada.^{24,25}
- 6- Oclusores de los puntos lagrimales. En ciertos casos, luego de estabilizar el cuadro inflamatorio de la superficie, son útiles para incrementar el volumen de la película lagrimal. Se prefieren los del tipo reabsorbible. En estos casos se los reimplanta cada 4 a 6 meses.²⁶
- 7- Opciones quirúrgicas: en situaciones extremas puede ser necesario implantar membrana amniótica para defectos epiteliales corneales que no responden al tratamiento médico o para reconstruir los fondos de saco conjuntivales. En los casos que requerirán cirugía de catarata, cirugía de córnea por opacidad corneal y/o reparación quirúrgica del entropión, simblefaron, triquiasis o anquilobrefaron, estos procedimientos deben realizarse en periodos de inactividad del PMM y con refuerzo del tratamiento sistémico en el periquirúrgico, de esta manera de se disminuye el riesgo de reactivación de la enfermedad.

- 8- También debe ser tenido en cuenta, discontinuar si fuera posible toda medicación identificada como productora de fibrosis conjuntival. En lo sistémico Dupilumab y Penicilamina. Con respecto a lo tópico los antivirales y algunos fármacos antiglaucomatosos. En caso de ser imprescindibles, utilizar sin conservantes y evaluar el efecto monodroga sobre la superficie ocular.²⁷

Cirugía oftalmológica en PMM ocular

La cirugía oftalmológica en pacientes portadores de PMMO constituye un gran desafío para el cirujano dado el potencial riesgo de agravar el cuadro y gatillar exacerbaciones agudas de la enfermedad. Estas complicaciones pueden llevar a un complejo postoperatorio con el riesgo de generar serias e irreversibles lesiones en la superficie ocular, con disminución o incluso pérdida de la capacidad visual.

El PMMO no es una contraindicación para la cirugía oftalmológica siempre y cuando el paciente se encuentre en remisión y la enfermedad no exprese ningún signo de actividad.

El paciente debe saber que la posibilidad de una reactivación de la enfermedad es una complicación que puede presentarse en el postoperatorio, tanto inmediato como tardío.

Simbléfaron (foto 6), distriquiasis (foto 7), fibrosis subepitelial (foto 8), daño en la celularidad primordial (foto 9), ojo seco (foto 10) y queratinización (foto 11) de la superficie ocular son frecuentes complicaciones en el PMMO y deben ser profundamente evaluadas y tratadas tanto en el pre como en el post quirúrgico.

Uno de los principales objetivos del cirujano incluye el estricto control de la sequedad ocular y su estabilización. Esta consigna debe ser considerada antes, durante y posterior al acto quirúrgico. El ojo seco, aún en los pacientes con pobres o escasas manifestaciones fibróticas en la superficie ocular, constituye un riesgo. El cirujano debe considerar que el ojo seco es una de las principales causas de insatisfacción de los pacientes con PMMO en el postoperatorio; incluso en los casos donde no se hayan presentado complicaciones y progresión evidente de la enfermedad. El paciente debe ser profundamente evaluado en el pre quirúrgico y podrá ser sometido a la intervención siempre y cuando se haya conseguido el mejor y más duradero control de la sequedad ocular.

Otro objetivo importante es el control por todos los medios farmacológicos posibles de la actividad inflamatoria conjuntival. En este punto es fundamental incluir al paciente en el plan de cirugía solamente cuando se verifique y el cirujano esté totalmente seguro de que el paciente se encuentra en la fase de inactividad de la enfermedad. La inflamación de la superficie ocular conjuntival es un punto crítico a considerar y constituye uno de los mayores factores de riesgo de activación y/o agravación del PMMO. En la cirugía oftalmológica de estos pacientes tiene más relevancia el mecanismo inflamatorio conjuntival que el corneal. La injuria y el estrés quirúrgico sobre la superficie epitelial conjuntival es un potencial disparador de la activación de esta entidad.

Merece un párrafo aparte el abordaje quirúrgico de las cataratas, ya que las mismas son muy frecuentes a la edad en que el PMMO se manifiesta, así como también por el frecuente uso de esteroides locales y sistémicos que son administrados para el

control clínico y evolutivo de la enfermedad.²⁸ Aún en pacientes en remisión o con escasas manifestaciones inflamatorias y fibróticas en la superficie ocular se debe optar por el abordaje de tipo córneo–corneal, considerando evitar siempre la incisión conjuntival.

Es importante además minimizar el área de la incisión y que esta sea lo más pequeña posible para evitar el trauma posterior por suturas.²⁹ De la misma manera se debe evitar la utilización de pinzas para la manipulación del tejido conjuntival. Cuanta menos manipulación y/o injuria de la conjuntiva, mejor resultado post quirúrgico y menor posibilidad de complicaciones y de progresión de la enfermedad.

En el acto quirúrgico, el cirujano debe tener un claro y preciso control visual de la superficie ocular y muy especialmente de la córnea, por lo que de existir bandas o tractos fibrosos que impidan una correcta visualización del lecho quirúrgico, estas deben ser removidas previamente del área visual operatoria. El riesgo de tener complicaciones en el acto quirúrgico es sumamente alto si no se tiene una clara y franca visión del campo quirúrgico.

La duración de la cirugía debe ser optimizada a fin de poder ser realizada en el menor tiempo posible y durante todo el acto quirúrgico se debe mantener una correcta y permanente lubricación de la superficie ocular.

Con respecto a la elección de la lente intraocular, se sugiere optar por lentes de cámara posterior plegables que faciliten el auto bloqueo de la incisión y de esta manera evitar las ya mencionadas suturas.

La terapia inmunosupresora no debe ser suspendida y el paciente debe continuar con la medicación habitual y a idénticas dosis. El esquema terapéutico de medicación local que el cirujano utiliza como rutina del postoperatorio convencional no necesita ser modificado.

En algunos postoperatorios, especialmente en aquellos pacientes que en el curso evolutivo de la enfermedad hayan desarrollado úlceras inmunológicas, las mismas pueden volver a presentarse (centrales o periféricas) debido a que la incisión corneal puede liberar Ag estromales como el calgranulin C que facilita la reactivación ulcerativa corneal. Los antecedentes de erosiones recurrentes y úlceras a repetición potencian también esta posibilidad.²⁸

Bibliografía

1. Barry D. Kels, Andrzej Grzybowski, Jane M Grant-Kels: Anatomía ocular humana. *Clin Dermatol* 2015; 33:140-146.
2. Bron AJ. Wolff's anatomy of the eye and orbit. 8th ed. London: Chapman & Hall, 1997. Duke-Elder, S.; Leigh, A. *System of ophthalmology*. London: Kimptom, 1965, v. 8.
3. Tseng SC, Tsubota K. Important concepts for treating Ocular surface and tears disorders. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 825-835.
4. Hart WA. Adler: Fisiología del ojo: aplicación clínica. Madrid: Mosby-Doyma, 1994.
5. Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Gipson IK. Human corneal and conjunctival epithelia express MUC1 mucin. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 1995; 36 (9): 1818-1827.
6. Dua HS, Azuara-Blanco A. A limbal stem cells of the corneal epithelium. *Surv Ophthalmol.* 2000; 44:415-425.
7. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1986; 84:527-663.
8. Da Costa J. Ocular cicatricial pemphigoid masquerading as chronic conjunctivitis: a case report. *Clin Ophthalmol.* 2012; 6: 2093-2095.
9. Ilie MA, Caruntu C, Lupu M, Lixandru D, et ál. Current and future applications of confocal laser scanning microscopy imaging in skin oncology. *Oncol Lett* 2019; 17, (5): 4102-4111
10. Ilie MA, Caruntu C, Lixandru D, Tampa M, et ál. In vivo confocal laser scanning microscopy imaging of skin inflammation: Clinical applications and research directions. *Exp Ther Med* 2019; 17: 1004-1011.
11. Duke-Elder S. *System of Ophthalmology*. St Louis, CB Mosby 1965, vol 8, part 1, p 502.

12. Williams GP, Radford C, Nightingale P, Dart JK, *et ál.* Evaluation of early and late presentation of patients with ocular mucous membrane pemphigoid to two major tertiary referral hospitals in the United Kingdom. *Eye (Lond)* 2011; 25: 1207-1218.
13. Mondino BJ, Linstone FA. Ocular pemphigoid. *Clin Dermatol.* 1987; 5:28-35.
14. Steffan XX. Pemphigus conjunctivae. *Klin Augenheilkd* 1885; 23:214216.
15. Mondino BJ, Brown SI. Ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1981, 88 (2): 95-100.
16. Elder MJ, Bernauer W, Leonard J, Dart JK: Progression of disease in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 292-296.
17. Brănișteanu DE, Pintilie A, Andreș LE, Dimitriu A, *et ál.* Ethiopatogenic hypotheses in lichen planus. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2016; 120: 760-767.
18. Tatu AL, Cristea VC. Unilateral blepharitis with fine follicular scaling. *J Cutan Med Surg* 2017; 21: 442.
19. Foster C, Sainz de la Maza M. Ocular cicatricial pemphigoid review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 435-439.
20. Cornea, 2-Volume Set 5th Edition - March 4, 2021 Write a review Authors: Mark Mannis, Edward Holland Hardcover ISBN: 9780323672405
21. Ogawa Y, Okamoto S, Mori T, Yamada M., *et ál.* Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31: 579-583.
22. Ali T, Perez VL. Autologous serum tears in autoimmune diseases: Is it bad blood? Personal communication. 2015
23. Gibbons A, Jhonson TE, Wester ST, Gonzalez AE, *et ál.* Management of patients with confirmed and presumed mucous membrane pemphigoid undergoing entropión repair. *Am J Ophthalmol.* 2015; 159: 846-852.

24. Holland EJ, Olsen TW, Ketcham JM, Florine C, et al. Topical cyclosporin a in the treatment of anterior segment inflammatory disease. *Cornea*. 1993; 12 (5): 413-419.
25. Lee Y, Kim S, Seo K. Application for tacrolimus ointment in treating refractory inflammatory ocular surface diseases. *Am J Ophthalmol*. 155 (5): 804-813.
26. Branisteanu D, Stoleriu G, Branisteanu D, Balta F, et al. Ocular cicatricial pemphigoid (Review). *Exp Ther Med*. 2020; 20: 3379-3382.
27. Singh S, Donthineni P, Shanbhag S, Basu S, et al. Drug induced cicatrizing conjunctivitis: A case series with review of etiopathogenesis, diagnosis and management. *Ocul Surf*. 2022; 24: 83-92
28. Gottsch JD, Li Q, Ashraf F, et al. Cytokine-induced calgranulin C expression in keratocytes. *Clin Immunol* 1999; 91: 34–40
29. Badoza D, Rodriguez E, Aguilar A, Zarate J. Cirugía de catarata en pacientes con penfigoide ocular cicatrizal. *Oftalmología Clínica Experimental* 2021.

FOTOS

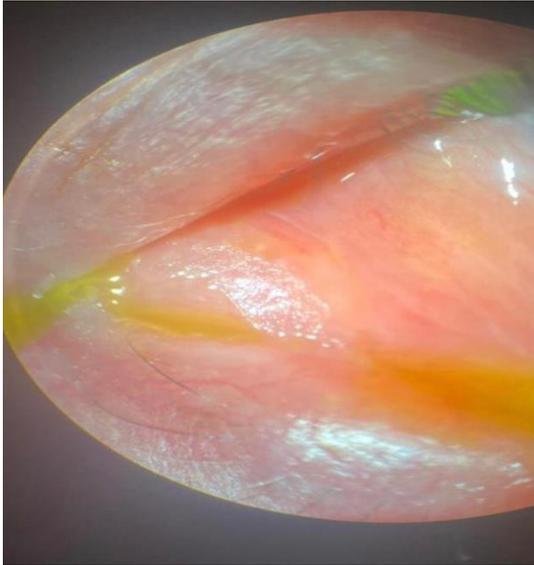


Foto 1. Simblefaron de la carúncula



Foto 2. Foster 1: fibrosis subconjuntival



Foto 3. Foster 2: disminución de la profundidad del fondo de saco (fórnix)



Foto 4. Foster 3: simbléfaron

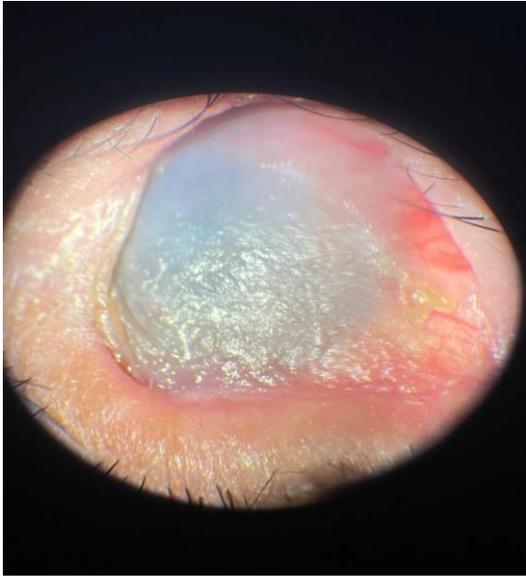


Foto 5. Foster 4: anquilobléfaron



Foto 6. Simbléfaron

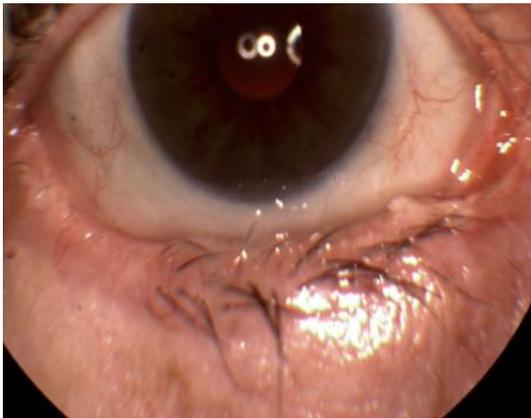


Foto 7. Distriquiasis



Foto 8. Fibrosis subepitelial

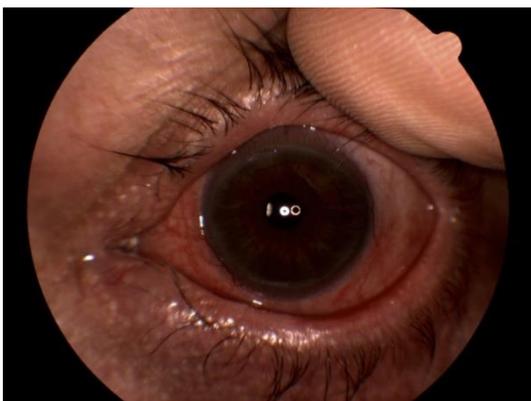


Foto 9. Daño en la celularidad primordial

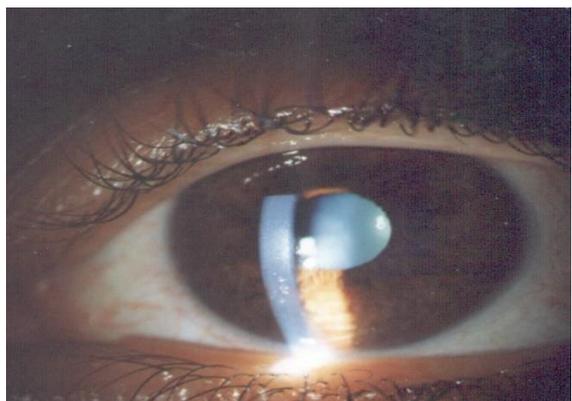
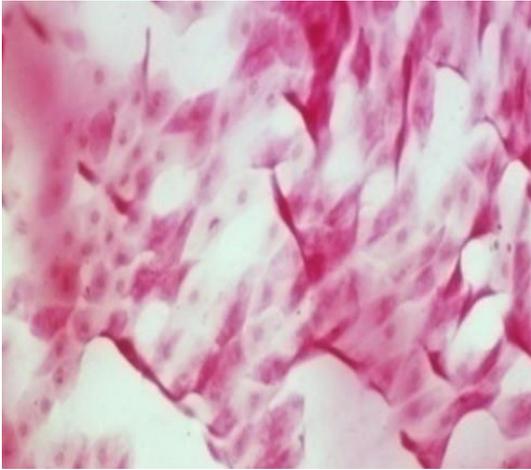


Foto 10. Ojo seco



**Foto 11. Citología de impresión:
queratinización**