



Sociedad Argentina de Dermatología
Guías de Manejo de los Pénfigos
Actualización 2023

Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología * Año 2 * Nº 2 * Diciembre 2023
Lugar de Edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Grupo de Trabajo
Enfermedades Ampollares Autoinmunes



Guías de Manejo de los Pénfigos. Actualización 2023

Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología * Año 2 * N° 2 * Diciembre 2023

Lugar de Edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Dermatología (2023-2025)

Presidente: Ítalo Rodolfo Aloise
Vice-Presidente: Marcelo Gabriel Label
Secretaria General: Cristina Pascutto
Pro-Secretaria General: Diana Rubio
Secretaria Científica: Viviana Leiro
Pro-Secretario Científico: Mauro Miguel Coringrato
Tesorero: Julio Gil
Pro-Tesorero: Claudio Greco
Secretaria de Actas: Cecilia Ventrice

Vocales Titulares:
Graciela Beatriz Manzur
Mónica Beatriz Di Milia
María Leticia Tennerini
Rosa Lía Marconi
Jorge Rafael Llenas
Eduardo Alejandro Figueroa

Vocales Suplentes:
María Cristina García
Sebastián Colombo
Nancy Padín
Matías Turienzo
Bernardo Carlos Kantor

Órgano de Fiscalización

Titulares
Beatriz Rosa del Valle Gómez
Manuel Fernando Giménez
Rubén Eduardo Spiner

Suplentes
Oscar Antonio Caruso Territoriale
Alicia Mónica Brunet

Directora de Educación Médica

Patricia Della Giovanna

Directora de Relaciones con la Comunidad e Internacionales

Emilia Cohen Sabban

Directores de Prensa y Difusión

Diego Martín Lorient

Cecilia Ventrice

Coordinadores de Guías y Consensos

Lilian Moyano de Fossati - Ana Clara Torre



Guías de Manejo de los Pénfigos. Actualización 2023

Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología * Año 2 * N° 2 * Diciembre 2023

Lugar de Edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Grupo de Trabajo de Enfermedades Ampollares Autoinmunes

Autores*

Directoras

Dra. Mónica Beatriz Di Milia

Médica Dermatóloga. Sector de Enfermedades Ampollares Autoinmunes, Hospital J.M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Docente de la Carrera de Especialista de Dermatología de la UBA.

Dra. Cinthia Dickson

Médica Dermatóloga. Sector de Enfermedades Ampollares Autoinmunes, Hospital J. M. Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Docente de la Carrera de Especialista de Dermatología de la UBA.

Dra. María Emilia Candiz¹; Dra. Olga Lucía Forero²; Dra. Julia Riganti³; Dra. Ana Clara Torre⁴; Dr. Diego Martín Lorient⁵; Dra. Silvina Paola Lagioia⁶; Dra. Graciela Rodríguez Costa⁷; Sebastián Mercu⁸; Dr. Ramón Fernández Bussy⁹; Dr. Guido Ubaldini¹⁰; Dra. Mariana Papa¹¹; Dra. Silvia Alejandra Marsico¹²

1. Médica de Planta, Servicio de Dermatología, Hospital F.J. Muñiz. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
2. Médica de Planta, Servicio de Dermatología, Hospital F.J. Muñiz. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Jefa de Trabajos Prácticos de la asignatura Dermatología en la Unidad Docente Hospitalaria Muñiz, UBA.
3. Médica Asociada Dermatóloga, Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
4. Médica de Planta Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
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. Sección Enfermedades Ampollares, División Dermatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
7. Médica de Planta. Sección Enfermedades Ampollares. División Dermatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
8. Médico de Planta, Servicio de Dermatología, Hospital Provincial del Centenario, Ciudad de Rosario. Jefe de Trabajos Prácticos de la Universidad Nacional de Rosario.
9. Médico Dermatólogo, Servicio de Dermatología, Hospital Provincial del Centenario, Ciudad de Rosario. Docente Adscripto de la Universidad Nacional de Rosario.
10. Médico de Planta, Servicio de Dermatología. Hospital Británico. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
11. Médica Dermatóloga, Sector Enfermedades Ampollares Autoinmunes. Hospital Córdoba. Ciudad de Córdoba.
12. Médica Dermatóloga, Becaria, Adscripta, Consultorio de Inmunodermatología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Agradecimientos:

Dra. Sandra García. Dermatóloga. Jefa del Servicio de Patología, Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas.

Dr. Ariel Sehtman por la revisión, aportes bibliográficos y gráfico. Médico de Planta, División Dermatología, Hospital de Clínicas " José de San Martín".

* 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. Actualización 2023

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: Andrea Rovelli - E-mail: educacion@sad.org.ar

TABLA DE CONTENIDOS

1. Introducción.....	07
2. Definición.....	07
3. Clasificación.....	07
4. Etiología.....	08
4.a. Factores genéticos.....	08
4.b. Factores desencadenantes.....	08
5. Patogenia.....	09
6. Epidemiología.....	11
7. Manifestaciones Clínicas.....	12
7.a. Pénfigos profundos.....	12
7.a.1. Pénfigo Vulgar.....	12
7.a.2. Pénfigo Vegetante.....	12
7.b. Pénfigos superficiales.....	13
7.b.1. Pénfigo Seborreico.....	13
7.b.2. Pénfigo Foliáceo.....	13
7.c. Formas especiales.....	13
7.c.1. Pénfigo Herpetiforme.....	13
7.c.2. Síndrome Multiorgánico Autoimmune Paraneoplásico.....	14
7.c.3. Pénfigo a IgA.....	15
7.c.4. Pénfigo inducido por fármacos.....	16
7.c.5. Pénfigo Neonatal.....	16
8. Clasificación de severidad de los pénfigos.....	17
9. Diagnóstico.....	19
9.a. Citodiagnóstico de Tzanck.....	19
9.b. Histopatología.....	19
9.b.1. Pénfigo Vulgar.....	20
9.b.2. Pénfigo Vegetante.....	20
9.b.3. Pénfigo Superficial.....	20
9.b.4. Pénfigo a IgA.....	20
9.b.5. Síndrome Multiorgánico Autoimmune Paraneoplásico.....	21
9.c. Inmunofluorescencias.....	21
9.c.1. Inmunofluorescencia Directa.....	21
9.c.2. Inmunofluorescencia Indirecta.....	21
9.d. Técnica de ELISA.....	22
9.e. Inmunoblot e Inmunoprecipitación.....	22
10. Diagnósticos diferenciales.....	23
11. Tratamiento.....	23
11.a. Definiciones establecidas por el Comité Internacional.....	23
11.b. ¿Cómo preparar al paciente que se va a inmunosuprimir?.....	24
11.b.1. Exámenes complementarios.....	25
11.b.2. Vacunación.....	25
11.b.3. Quimioprofilaxis.....	25
11.b.4. Medidas de prevención.....	26
11.c. Corticoterapia.....	26
11.c.1. Farmacocinética.....	26
11.c.2. Farmacodinámica.....	26
11.c.3. Dosis.....	27
11.c.3.a. Corticoterapia Oral.....	27
11.c.3.b. Terapia por pulsos.....	27
11.c.3.c. Corticoides intralesionales.....	28
11.c.3.d. Corticoides locales.....	28
11.c.4. Efectos adversos.....	28
11.c.5. Interacciones.....	29
11.c.6. Contraindicaciones.....	29

11.d. Rituximab	29
11.d.1. Farmacocinética.....	29
11.d.2. Farmacodinamia.....	30
11.d.3. Dosis.....	30
11.d.4. Estudios que deben ser solicitados antes de iniciar tratamiento....	30
11.d.5. Efectos colaterales y adversos.....	31
11.d.6. Contraindicaciones.....	32
11.e. Azatioprina.....	32
11.e.1. Farmacocinética.....	32
11.e.2. Farmacodinamia.....	32
11.e.3. Dosis.....	33
11.e.4. Efectos adversos.....	33
11.e.5. Contraindicaciones.....	34
11.e.6. Interacciones.....	34
11.f. Ciclofosfamida.....	34
11.f.1. Farmacocinética.....	34
11.f.2. Farmacodinamia.....	35
11.f.3. Dosis.....	35
11.f.4. Efectos adversos.....	35
11.f.5. Contraindicaciones.....	36
11.f.6. Interacciones.....	36
11.g. Metotrexato.....	36
11.g.1. Farmacocinética.....	36
11.g.2. Farmacodinamia.....	36
11.g.3. Dosis y vías de administración.....	36
11.g.4. Efectos adversos.....	37
11.g.5. Contraindicaciones.....	37
11.g.6. Interacciones.....	37
11.h. Dapsona	38
11.h.1. Farmacocinética.....	38
11.h.2. Farmacodinamia.....	38
11.h.3. Dosis y monitoreo.....	38
11.h.4. Efectos adversos.....	38
11.h.5. Contraindicaciones.....	38
11.h.6. Interacciones.....	38
11.i. Mofetil micofenolato.....	39
11.i.1. Farmacocinética.....	39
11.i.2. Farmacodinamia.....	39
11.i.3. Dosis.....	39
11.i.4. Efectos adversos.....	39
11.i.5. Contraindicaciones.....	40
11.i.6. Interacciones.....	40
11.j. Plasmaféresis.....	40
11.j.1. Dosis	40
11.j.2. Reacciones adversas.....	40
11.j.3. Contraindicaciones	40
11.k. Inmunoglobulinas.....	40
11.k.1. Farmacocinética.....	41
11.k.2. Farmacodinamia.....	41
11.k.3. Dosis.....	41
11.k.4. Efectos adversos.....	42
11.k.5. Contraindicaciones	42

PRÓLOGO

Las enfermedades ampollares autoinmunes constituyen un grupo de patologías poco frecuentes, pero con un fuerte impacto en la calidad de vida de quienes las padecen. El pénfigo puede ser considerado como la entidad más representativa de este grupo.

Hasta el advenimiento de la corticoterapia sistémica poseía una mortalidad del 75%. Luego esa cifra se redujo inicialmente a 30% y con posterioridad al 6%, siendo aún hoy un cuadro que, en algunos casos, representa un serio desafío para el paciente y el médico tratante, a pesar de la incorporación de nuevas terapéuticas. Es frecuente que los pacientes demoren mucho tiempo en ser diagnosticados correctamente o reciban tratamientos inadecuados.

En nuestro país no contábamos hasta la fecha de una guía de esta naturaleza, por lo que decidimos generarla desde el grupo de trabajo de la Sociedad Argentina de Dermatología.

Es el ánimo de esta publicación y de sus autores, proveer a colegas de todo el país, herramientas comunes para el abordaje de esta compleja enfermedad.

Asimismo, proponemos estas guías como una base para que el sistema de salud incluya el empleo de los nuevos fármacos no considerados aún en el mismo para esta patología.

Esperamos que los resultados logrados por nuestro grupo de trabajo, integrado por profesionales experimentados en el tema, pertenecientes a hospitales públicos y privados, se convierta en un instrumento de valor para aquellos que la consulten y para las autoridades que deban implementar políticas adecuadas en el suministro de medicamentos y realización de estudios diagnósticos.

*Dra. Cinthia Dickson
Dra. Mónica Di Milia*

1. Introducción

El pénfigo es una de las patologías más graves ante las cuales debemos enfrentarnos los dermatólogos. Hasta la fecha no contábamos en Argentina con un abordaje consensuado para el tratamiento del mismo. Con el objetivo de unificar nuestra experiencia en el manejo de ésta y otras enfermedades ampollares autoinmunes en el año 2017 la Sociedad Argentina de Dermatología decidió crear este grupo de trabajo, convocando a dermatólogos referentes en el tema.

En los últimos 10 años hubo avances significativos en el abordaje terapéutico de esta patología, principalmente con la aprobación del rituximab por la FDA - *Food and Drug Administration* -, por sus siglas en inglés. Administración de Alimentos y Medicamentos) en EEUU en junio de 2018 y la EMA - *European Medicines Agency* - por sus siglas en inglés. Agencia Europea de Medicamentos) en enero de 2019, como tratamiento de primera línea en el Pénfigo Vulgar. Esperamos que esta guía contribuya a que la ANMAT - Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica – de Argentina se sume a esta iniciativa.

Agradecemos el trabajo de los autores que colaboraron con esta actualización. Cabe destacar que nuestro grupo está conformado por colegas de instituciones públicas y privadas de distintos puntos del país, lo cual ha enriquecido el intercambio de opiniones. Esperamos contribuir con nuestra comunidad de médicos dermatólogos para el manejo de una enfermedad de difícil tratamiento.

2. Definición

Pénfigo es el término utilizado para designar a un grupo de enfermedades ampollares crónicas de naturaleza autoinmune que pueden afectar la piel, las mucosas y los anexos cutáneos. Se caracterizan histológicamente por acantólisis, fenómeno de separación celular que se produce como consecuencia de la formación de autoanticuerpos (AutoAc) dirigidos contra diferentes antígenos (Ag) de los desmosomas.

3. Clasificación

Las variedades clásicas de pénfigo se clasifican en 2 grandes grupos profundos y superficiales, de acuerdo a la localización de la ampolla dentro de la epidermis. Se consideran profundos aquellos que presentan el despegamiento ampollar a nivel suprabasal y superficiales aquellos que lo presentan a nivel subcórneo. Existen otras variedades especiales de pénfigo menos frecuentes (cuadro 1).

Cuadro 1. Variedades de pénfigo

A. Pénfigos profundos:

- Pénfigo Vulgar (PV)
- Pénfigo Vegetante (PVe)

B. Pénfigos superficiales:

- Pénfigo Foliáceo (PF)
- Pénfigo Foliáceo Endémico ("*Fogo selvagem*")
- Pénfigo Seborreico (PS)

C. Variedades especiales de Pénfigo:

- Pénfigo herpetiforme (PH)
- Pénfigo por IgA (PIgA)
- Pénfigo inducido por fármacos
- Pénfigo neonatal (PN)
- Síndrome Multiorgánico Autoinmune Paraneoplásico (SMAP)

4. Etiología

El comienzo y desarrollo del pénfigo depende de la interacción entre los factores genéticos predisponentes y los factores inductores del mismo, que condicionan una respuesta inmunológica del individuo.

4.a. Factores genéticos

Se ha descrito una fuerte asociación entre determinados antígenos (Ag) de los complejos mayores de histocompatibilidad (CMH) y el pénfigo. Se postula que los genes del HLA de clase II tienen un papel importante.

Se ha demostrado que en los pacientes con PV predominan diversos alelos como HLA-DR4, HLA-DR14, HLA-DQ1, los cuales varían de acuerdo a los diferentes grupos étnicos. Por ejemplo, en los judíos ashkenazi con pénfigo predomina el antígeno HLA-DR4, de los cuales 95 % portan el alelo DRB1* 0402. La presencia de estos HLA incrementa 14 veces el riesgo de padecer la enfermedad.

Sobre la predisposición genética pueden intervenir múltiples factores desencadenantes.

4.b. Factores desencadenantes

- La piel, el sistema nervioso y el sistema inmune están interconectados, comparten un mismo lenguaje (citoquinas y neurotransmisores) y constituyen un único sistema funcional neuro-inmuno-cutáneo. Por esta razón es factible que un **estrés emocional** intenso sea capaz de desencadenar o empeorar cualquier enfermedad cutánea de origen autoinmune y el pénfigo no sería la excepción.
- **Fármacos** en cuya estructura haya un **grupo tiol** (D-penicilamina y el Captopril); o bien un **grupo amida** (enalapril, penicilina, cefalosporinas y

rifampicina) El tiempo transcurrido entre la administración del medicamento y el desarrollo de la enfermedad es variable, desde pocas semanas hasta varios meses. Los fármacos del grupo tiol suelen presentar una demora evocadora mayor.

- **Alimentos** que serían capaces de contribuir a la acantolisis. Entre ellos están los que contienen una estructura molecular semejante al grupo tiol como el ajo, la cebolla o el puerro. A su vez el fenol (presente en las tinturas de benjuí); los isotiocianatos (mostaza); el aspartamo usado como edulcorante natural, los taninos (mandioca, mango) y productos herbales que contienen Echinacea y Spirulina han sido identificados como factores desencadenantes, así también como la exposición a **materiales jardinería, pesticidas y vapores metales**.
- **Virosis** como las producidas por el virus *Epstein-Barr*, el *Citomegalovirus* y el *Herpes humano tipo 8*.
- Es bien conocido el efecto nocivo de la exposición a la **radiación ultravioleta** en el comienzo, curso y evolución del pénfigo. Por otro lado, las **radiaciones ionizantes** pueden ser disparadores.
- Las **cirugías** y algunos procedimientos dermocosméticos como la **dermoabrasión** o los **peelings químicos** se consideran otros disparadores.

5. Patogenia

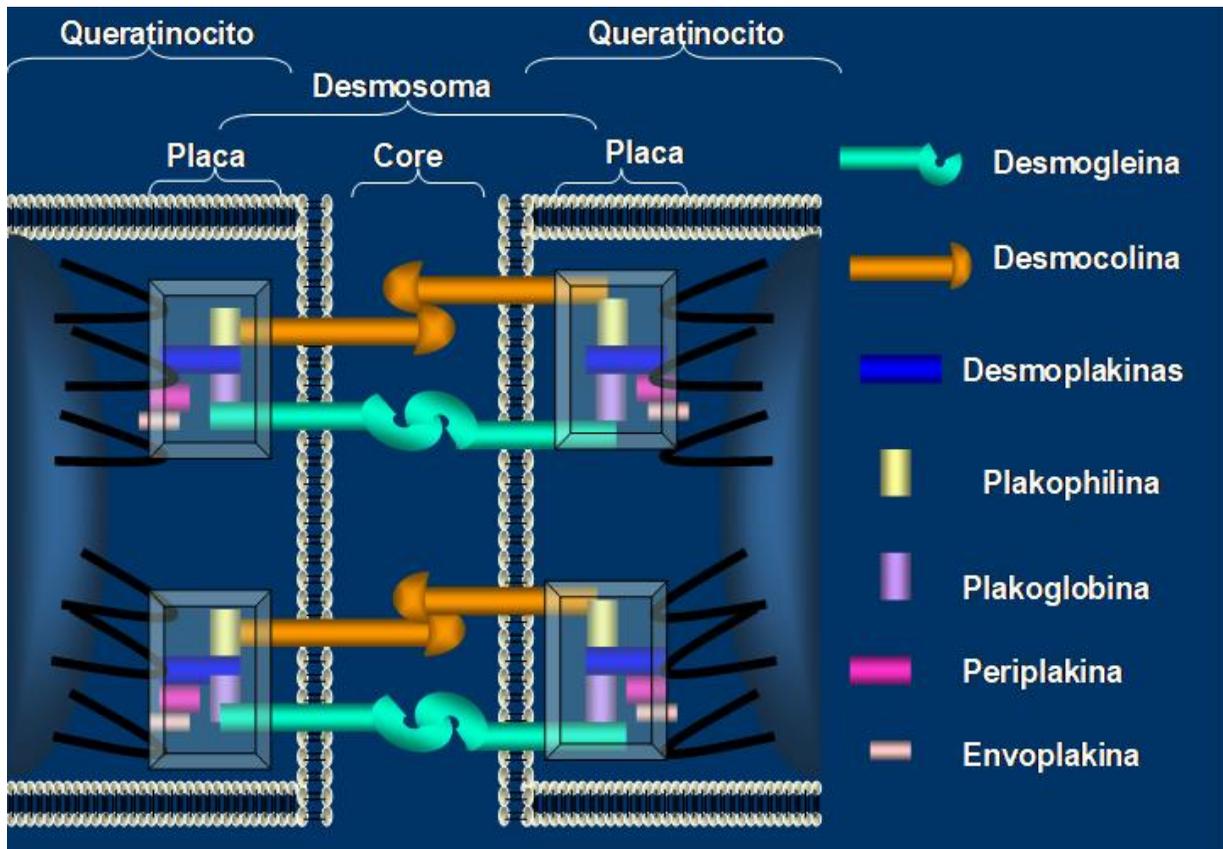
La estructura primaria involucrada en el pénfigo es el desmosoma, una de cuyas funciones es el mantenimiento de las uniones intercelulares intraepidérmicas.

Los desmosomas son estructuras compuestas por tres tipos de moléculas: cadherinas, filamentos de queratina y plaquinas. Dentro de las cadherinas se encuentran dos grupos distintos de proteínas transmembrana denominadas desmocolinas y desmogleínas (Dg), cada una de ellas constituidas por tres isoformas (1 a 3). Se describió recientemente una cuarta isoforma. La placoglobina y las desmoplaquinas (de la familia de las plaquinas) son proteínas intracitoplasmáticas que conectan con la desmogleína y la desmocolina regulando la actividad adhesiva de estas moléculas. La desmoplaquina es la más abundante y liga directamente los filamentos intermedios de queratina.

Observaciones clínicas y experimentales permitieron aseverar que los AutoAc dirigidos contra Ag de la unión intercelular de los queratinocitos de epitelios estratificados son los responsables de la separación de las células entre sí.

Los epítopes autoinmunes, tanto en el PV como en el PF se encuentran en el extremo aminoterminal de las Dg1 y 3. Los estudios sobre la distribución en la piel normal de la Dg1 y 3 han demostrado que la **Dg1** se expresa en la totalidad *del espesor de la epidermis*, siendo mínima su expresión en mucosas. La **Dg3** se expresa en todo *el espesor de la mucosa* y únicamente en las capas más profundas de la epidermis.

Stanley *et ál.* han demostrado en 1987, que los AutoAC en el PF reconocían a la Dg1 de 160 KD y en el PV Dg3 de 130 KD. La Dg3 se sobreexpresa en los epitelios no queratinizados (mucosas) y la Dg1 en los epitelios queratinizados (piel).



Gentileza Dr. Marcelo Label

Esto explica porque en el PV con predominio de lesiones mucosas se pueden aislar anticuerpos contra la Dg3, mientras que cuando aparecen lesiones cutáneas también se observan anticuerpos contra la Dg.

Se ha propuesto la **teoría de la compensación de las desmogleínas** para explicar los hallazgos clínicos:

En el PV mucoso, los anticuerpos contra la Dg3 causarían lesiones en las mucosas debido a la ausencia de la compensación de la Dg1 que se encuentra en escasa cantidad y solo en los estratos superiores del epitelio mucoso. Por el contrario, este mecanismo de compensación es responsable de que no se presenten lesiones en la piel donde la Dg1 se expresa en todo el espesor de la epidermis. La presencia de anticuerpos contra la Dg1 en PV hace que la compensación no sea posible y por ende aparecen lesiones cutáneas. En el PF los anticuerpos contra la Dg1 no causan lesiones en mucosas debido al efecto compensador de la Dg3. De todas maneras, estos procesos son dinámicos y pueden aparecer anticuerpos contra ambos tipos en el curso de la enfermedad por un proceso de dispersión de epítopes.

Se propuso que otras moléculas de la superficie de los queratinocitos como los receptores de acetilcolina pudiesen estar involucrados; jugando un rol crucial en el

mantenimiento de la cohesión celular y en la regulación de la expresión intraepitelial de las dsG. El inicio de la contracción o arrugamiento de la membrana del queratinocito (*cell shrinkage*) estaría dado por AutoAC dirigidos hacia receptores de la acetilcolina. En un segundo tiempo actuarían los Ac. anti-Dg provocando la separación celular.

De esta manera podrían considerarse a estos receptores de acetilcolina como Ag no desmogleínicos del pénfigo. Con estos nuevos conceptos el mecanismo patogénico sería escalonado, coexistiendo distintos y coordinados eventos con diferentes tipos de Ac que llevarían a la apoptosis y la acantólisis, fenómeno llamado **apoptólisis**.

Los Ac policlonales del PV son principalmente del tipo IgG4, mientras que en el PF son de tipo IgG4 e IgG1.

La inmunidad celular también tiene un rol importante en el desarrollo de la enfermedad. Los linfocitos T inducen y regulan los niveles plasmáticos de AutoAc en el pénfigo.

Se demostró *in vitro* y en animales la colaboración de los linfocitos T CD4 estimulados por la Dg3 y las células B para inducir la producción de Ac. En pacientes con PV se detectaron tanto linfocitos Th1 como Th2 específicos contra Dg3, con niveles constantes aumentados de Th2 en las distintas fases y predominio de los Th1 en la fase activa crónica.

Se describieron otros mecanismos patogénicos particulares en las variedades menos frecuentes como PlgA, SMAP que no serán referidas en esta guía.

6. Epidemiología

Es una patología infrecuente, que se observa rara vez en niños. Presenta un pico de incidencia entre la cuarta y la sexta década de la vida, siendo esta casi similar en ambos sexos.

Su prevalencia y distribución por tipos varía según la zona geográfica.

En Estados Unidos, Europa y Cercano Oriente la incidencia es de 0,1 a 0,5 casos por 100.000 habitantes por año.

El PV es la variedad más frecuente y representa el 80 % de los casos. En Argentina en una serie de 47 casos, 22 fueron de PV. La segunda variedad en incidencia son los pénfigos superficiales. Este puede ser endémico con focos geográficos bien definidos, como por ejemplo el "*Fogo Selvagem*", en ciertas poblaciones rurales de Brasil. Suele afectar mayoritariamente a niños y a adultos jóvenes y su distribución es similar a la de la mosca *Similium nigrimanum*, que se la identifica como vector de la enfermedad. La incidencia es de 5 casos por 100.000 habitantes por año. También se han detectado focos similares en Túnez.

7. Manifestaciones Clínicas

7.a. Pénfigos profundos

7.a.1. Pénfigo Vulgar (PV)

Los signos y síntomas iniciales del PV consisten en la presencia de erosiones dolorosas y persistentes en las mucosas, especialmente en la mucosa oral, sitio de inicio descrito en el 50-70% de los pacientes. Las erosiones mucosas usualmente preceden a las manifestaciones cutáneas durante meses y, ocasionalmente, se las confunde con otras condiciones como la estomatitis herpética, la aftosis oral recurrente e inclusive con la candidiasis oral, lo cual lleva a un retraso en el diagnóstico.

Las lesiones comprometen la mucosa gingival, el paladar blando y duro, el piso de la boca, la mucosa labial, la faringe posterior, y de modo menos frecuente la lengua. Las erosiones orales son muy dolorosas. La mayoría de los pacientes presentan marcada halitosis, disfagia y, a veces, pérdida de peso. Al extenderse hacia la faringe y la laringe, las lesiones causan odinofagia y disfonía. Otras mucosas como la esofágica, la genital y la anal, también pueden verse afectadas. El compromiso de la mucosa conjuntival es menos frecuente. Es poco habitual que el PV afecte la piel sin afectar las mucosas.

El compromiso cutáneo suele aparecer varias semanas o meses después del inicio mucoso. Se presenta con ampollas flácidas de contenido cetrino, que asientan sobre piel sana no eritematosa, y se transforman rápidamente en erosiones dolorosas que al reepitelizar dejan máculas discrómicas. Las lesiones pueden comprometer cualquier sitio de la superficie corporal incluyendo el cuero cabelludo.

El signo de Nikolsky es un elemento clínico dermatológico que reproduce la lesión elemental al ejercer presión firme sobre la piel con el pulpejo del dedo genera el desprendimiento de parte de la epidermis e indica actividad de la enfermedad. Traduce la presencia de acantólisis como mecanismo formador de ampollas.

De forma infrecuente en el PV se puede observar compromiso ungueal y periungueal. Este se presenta con distrofia ungueal, paroniquia, onicolisis y onicomadesis.

7.a.2 Pénfigo Vegetante (PVe)

El PVe es una forma infrecuente de pénfigo, que algunos autores consideran una variedad del vulgar.

En un estudio retrospectivo realizado en Argentina, Pizzariello *et ál.*, analizaron 203 casos de pénfigo, y encontraron que sólo 3 (1,5%) presentaban esta variante. Esta prevalencia es semejante a la comunicada en la literatura científica internacional (1 a 2 % de los casos).

Se suele presentar con erosiones sobre las cuales luego aparecen vegetaciones eritematosas, de consistencia blanda. Estas lesiones pueden confluir y

conformar placas de gran tamaño, de forma irregular, superficie mamelonada y con límites policíclicos, macerados y con fetidez. Las mismas suelen estar localizadas en los grandes pliegues (axilares, submamaros, inguinocrurales e interglúteos), pero, pueden comprometer otras regiones de pliegues pequeños y, en ocasiones, el cuero cabelludo y la mucosa oral. Las lesiones pueden ser pruriginosas o dolorosas.

7.b. Pénfigos Superficiales:

7.b.1. Pénfigo Seborreico (PS)

El PS es la segunda variedad más frecuente de pénfigo (30-40%) después del vulgar. Se manifiesta en la edad adulta (edad promedio 40-60 años).

Clínicamente se presenta en forma de placas eritematoescamosas o eritematocostrosas bien definidas, de aspecto y distribución seborreica (cuero cabelludo, cara, región retroauricular, cuello, tronco, región preesternal y dorso), que se exacerbaban con la exposición solar, comprometiendo la piel, sin compromiso de mucosas. Debido a que son superficiales y se rompen con facilidad, no es frecuente encontrar las ampollas íntegras.

En ocasiones las lesiones en regiones malares adoptan un patrón en “alas de mariposa”, cuyo diagnóstico diferencial clínico es el lupus eritematoso discoide y/o la dermatitis seborreica.

El signo de Nikolsky es generalmente positivo. Su evolución es crónica, con un curso habitualmente menos agresivo que el PV.

7.b.2. Pénfigo Foliáceo (PF)

El PF se presenta como una eritrodermia exudativa, donde la descamación es el signo dominante. Debido a que el desprendimiento es superficial, no es frecuente evidenciar la ampolla y si una superficie erosiva que es el resultado de su ruptura. Se acompaña de olor fétido, escamas y formación de costras. El signo de Nikolsky es positivo.

El prurito o la sensación de quemazón en las lesiones pueden estar presentes. En general, las mucosas están respetadas. Las uñas están afectadas con presencia de onixis y perionixis. Los pacientes pueden presentar alopecia.

El pénfigo foliáceo endémico conocido como fogo selvagem (FS), es una variedad del PF delimitado a ciertas áreas geográficas, principalmente en el centro y sur de Brasil. Se cree que sería transmitido por un vector (mosca *Simulium nigricamanum*). Puede aparecer en la infancia o en la edad adulta. Este tipo de pénfigo comparte la misma clínica que la forma no endémica de PF.

7.c. Formas Especiales

7.c.1. Pénfigo Herpetiforme (PH)

El PH se caracteriza por su polimorfismo lesional, con placas eritematoedematosas, de aspecto urticariano, a veces de forma circinada, que alternan con

ampollas generalmente de pequeño tamaño, y contenido seroso, seropurulento o serohemático. Estas ampollas tienden a agruparse en ramilletes y asientan sobre dichas placas o sobre piel sana.

Además, se observan erosiones, costras y máculas secuelas hipo e hiperpigmentadas.

Compromete principalmente tronco y extremidades.

El signo de Nikolsky suele ser negativo. Se destaca el intenso prurito que produce el cuadro y la conservación del estado general. Las mucosas suelen estar respetadas.

7.c.2. Síndrome Multiorgánico Autoinmune Paraneoplásico (SMAP)

Las principales manifestaciones clínicas del SMAP se pueden resumir en 4 elementos:

1- Estomatitis severa.

2- Compromiso cutáneo variable.

3- Asociación con una neoplasia casi siempre de estirpe hematológica. Las más frecuentes son el linfoma no Hodgkin y la leucemia linfocítica crónica en adultos y la enfermedad de Castleman en pacientes pediátricos. Se reportan también con frecuencia timomas, macroglobulinemia de Waldenström gammapatía monoclonal y linfoma de Hodgkin, entre otros.

4- Bronquiolitis obliterante en un tercio de los casos.

El compromiso cutáneo es muy variable y se clasifica en 5 subtipos ordenados según predomine la autoinmunidad mediada por Ac (humoral) o la citotoxicidad mediada por células (celular):

1- Símil Pénfigo: vesículas, ampollas flácidas y erosiones.

2- Penfigoide ampollar: pápulas o placas eritematosas con o sin ampollas tensas.

3- Símil Eritema Multiforme- NET: pápulas eritematosas, erosiones sin tendencia a curar que pueden confluir y dejar grandes zonas de piel denudada.

4- Símil Enfermedad injerto vs huésped: pápulas rojo oscuras y escamas.

5- Símil Liquen plano: pápulas violáceas.

Existe un polimorfismo que puede hacerse evidente en un paciente que presenta más de un subtipo al mismo tiempo o a lo largo de la evolución de la enfermedad.

La afectación mucosa oral es constante y precoz. La variedad simil pénfigo, se caracteriza por una estomatitis dolorosa grave. Esta es la manifestación inicial en más de la mitad de los casos. Una vez instalada es persistente y refractaria al tratamiento. Al examen físico se observan lesiones en cualquier área de la mucosa oral y de la orofaringe, pero tiene predilección por bordes laterales de la lengua y se extiende hasta el borde bermellón de los labios. Éstas pueden ser erosiones, úlceras, costras hemáticas, lesiones liquenoides y áreas de necrosis. Las mismas se pueden extender a la vía aérea y al tracto esofágico generando disfonía, disfagia y/o disnea. Cuando se compromete la vía aérea baja se produce su obstrucción (bronquiolitis obliterante) con insuficiencia respiratoria progresiva y evolución habitualmente fatal.

Otras mucosas involucradas con frecuencia son la conjuntival y la genital.

Además del compromiso cutáneo-mucoso y de la vía aérea, se describió afectación de los epitelios del tubo digestivo (esófago, estómago, duodeno, intestino grueso), órganos recubiertos por urotelio y del músculo liso y estriado.

Esto explica su actual denominación de SMAP que reemplazó a la original de pénfigo paraneoplásico.

7.c.3. Pénfigo a IgA (PIgA)

Existen dos variantes clínicas:

- Tipo dermatosis pustulosa subcórnea (DPS)
- Tipo dermatosis por IgA neutrofílica intraepidérmica (DNIE).

Según lo descrito en los pocos casos reportados en la literatura, ambas variantes son de inicio subagudo con curso crónico. Se caracterizan por presentar ampollas pequeñas de contenido claro y pústulas las cuales coalescen tomando un aspecto circinado o anular.

La DPS tiende a formar ampollas pequeñas con la mitad superior clara y el fondo pustuloso, mientras que la DNIE se agrupa en patrón de "girasol" con el centro eritematoso y collarete de ampollas. Estas lesiones asientan sobre piel sana o placas eritematosas. Además, se pueden observar máculas hiperpigmentadas residuales.

La localización típica es en áreas intertriginosas de pliegues mayores, pero se puede presentar también en tronco y región proximal de miembros. La afectación de las mucosas y la cabeza es extremadamente rara. Las palmas y las plantas suelen estar respetadas.

Más de la mitad de los pacientes presentan prurito intenso y de manera excepcional, manifiestan ardor. No se acompañan de otros síntomas constitucionales. En todos los casos se debe descartar asociación con gammopatías monoclonales IgA.

7.c.4. Pénfigo inducido por fármacos

El pénfigo se puede desencadenar o exacerbar por el uso de distintos fármacos. Se describen 3 grupos con diferente estructura química:

1. Fármacos que contienen grupo tiol o sulfhidrilo: tienen la capacidad, por un lado, de activar enzimas proteolíticas que disgregan los queratinocitos, y por otro de alterar la adhesión intercelular por la formación de uniones entre el grupo tiol y la cisteína reemplazando las uniones cisteína-cisteína. La formación de neo-antígenos resultante desencadena la respuesta inmune con formación de Ac contra las Dg. Entre los fármacos de este grupo se describen: la penicilamina, el captopril, la bucillamine y el cetapril.

2. Fármacos que contienen grupo fenol: provocan acantolisis, por la liberación de citoquinas (TNF alfa e IL-1) de los queratinocitos, que interfieren en la regulación y la síntesis de complemento y proteasas como el factor activador de plasminógeno. Entre las drogas de este grupo se mencionan: la aspirina, la rifampicina, la levodopa y la heroína.

3. Fármacos no-tiol/no-fenol: también interfieren en el mecanismo de acantolisis por diferentes vías. Entre los fármacos de este grupo están el ingenol mebutato, el cilazapril, el lisinopril, la nifedipina, la penicilina, la ceftazidima, la carbamazepina, la sulfasalazina, los AINEs, la glibenclamida, la cloroquina, la hidroxicloroquina y dipirona entre otros.

De forma reciente se han publicado trabajos que incluyen en este grupo también al secukinumab (Ac monoclonal anti IL-17) y al tocilizumab (anti IL-6).

Las manifestaciones clínicas son indistinguibles del pénfigo no relacionado con fármacos, así como la histología y la inmunofluorescencia. Las formas clínicas más frecuentemente publicadas son PF, PV, PH, PVe y PIg A.

Se han descritos también pacientes con PV y PF luego de aplicación de tópicos como el imiquimod y el 5-fluorouracilo. Esto ha sido llamado "**Pénfigo por contacto**". Este se debería a la combinación de una predisposición genética (DR4, DR14, DQ1 o DQ3) con la producción local de neo-Ag y Ac. La formación de ampollas en el sitio de aplicación y a distancia, serían atribuidas a la acción local del medicamento y la absorción sistémica del mismo. La identificación y suspensión del agente causante, puede no sólo aliviar los síntomas sino reducir la necesidad de medicación específica.

7.c.5. Pénfigo Neonatal (PN)

Es una enfermedad transitoria que se presenta en hijos de mujeres con PV y títulos altos de Ac que cruzan la barrera placentaria y se depositan en la piel del neonato.

Se manifiesta con ampollas y erosiones en piel y mucosas que resuelven sin tratamiento en pocas semanas.

8. Clasificación de severidad de los pénfigos

Se confeccionaron numerosos sistemas de puntuación (scores) cuya finalidad es establecer una pauta de medición objetiva de la severidad del pénfigo en cada paciente, que se correlacione con su posterior evolución, respuesta al tratamiento y pronóstico.

El uso de estos sistemas permite el monitoreo de la enfermedad en cada caso individual y establecer comparaciones en la efectividad de los tratamientos en estudios clínicos.

En la actualidad, existe consenso en que de los SCORES existentes PDAI y ABSIS son confiables y equiparables. Sin embargo, los autores de este consenso proponemos la adopción del score PDAI debido a que lo consideramos el más sencillo de ambos.

El PDAI (*Pemphigus Disease Area Index*) fue desarrollado por el *International Pemphigus Definitions Committee* en 2008. Evalúa el grado de actividad de la enfermedad o la presencia de secuelas en diferentes áreas anatómicas de la piel, en el cuero cabelludo y el compromiso mucoso. Divide a la piel en 12 áreas anatómicas, al cuero cabelludo en una sola y a las mucosas en otras 12. Asigna un puntaje por área anatómica según la cantidad de lesiones activas como erosiones, ampollas o eritema nuevo, de 0 a 10.

Si se constatan secuelas como hiperpigmentación post-inflamatoria o eritema en las lesiones en resolución se adiciona 1 punto al puntaje por área anatómica, excepto en las mucosas. El score final da un puntaje entre 0 y 263 (Tabla 1).

Tabla 1. PDAI (*Pemphigus Disease Area Index*)

LOCALIZACIÓN	ACTIVIDAD	SECUELA
Localización anatómica	Erosión/ampollas o Eritema nuevo	Hiperpigmentación post- inflamatoria o eritema de lesiones en resolución
¿Cómo puntuar?	0= ausente 1= 1 a 3 lesiones, no más de una > 2 cm., ninguna > 6 cm. 2= 2 a 3 lesiones, al menos dos > 2 cm, ninguna > 6 cm. 3= + de tres lesiones, ninguna > 6 cm. de diámetro. 5= + de 3 lesiones, al menos una > de 6 cm. 10= + de 3 lesiones al menos una > de 16 cm., o toda el área comprometida	0= ausente 1= presente
Orejas		
Nariz		
Resto de la cara		

Cuello		
Pecho		
Abdomen		
Espalda y nalgas		
Brazos		
Manos		
Piernas		
Pies		
Genitales		
Total de la piel=	/120	/12

CUERO CABELLUDO	ACTIVIDAD	SECUELA
	Erosión/ampollas o eritema nuevo	Hiperpigmentación post-inflamatoria o eritema de lesiones en resolución.
¿Cómo puntuar?	0 = ausente 1 = 1 cuadrante 2 = 2 cuadrantes 3 = 3 cuadrantes 4 = todo el cráneo 10 = al menos una lesión > de 6 cm.	0 = ausente 1 = presente

MUCOSAS	ACTIVIDAD
Localización anatómica	Erosión/ampollas
¿Cómo puntuar?	0 = ausente 1 = 1 lesión 2 = 2 a 3 lesiones 5 = + de 3 lesiones o 2 lesiones > 2 cm.
Ojos	
Nariz	
Mucosa oral	
Paladar duro	
Paladar blando	
Encía superior	
Encía inferior	
Lengua	
Piso de la boca	
Mucosa labial	
Faringe posterior	
Mucosa genital	
Total mucosas=	/120

No hay consenso actual sobre cuáles son los valores de corte que permiten definir entre un pénfigo leve, moderado o severo.

En un estudio en Japón, lo divide de 0-8 leve, de 9-24 moderado y más de 25 severo.

Sin embargo, este score no es la herramienta más utilizada en la atención habitual de los pacientes debido a que su cálculo no es práctico y su realización demanda mucho tiempo, quedando principalmente para ámbitos de investigación.

Por ello, en las últimas guías europeas los autores proponen clasificar la severidad del pénfigo de la siguiente manera:

Pénfigo leve:

- PS o PF con compromiso de menos del 5% de la superficie corporal
- PV con compromiso de menos del 5% de la superficie corporal y lesiones orales limitadas que no afectan la alimentación ni requiere analgésicos.
- PDAI score < 15.

Pénfigo moderado/severo:

- PV con compromiso de múltiples mucosas
- Lesiones orales severas o disfagia con pérdida de peso
- Dolor significativo
- Y/o lesiones en piel que afectan más del 5% de la superficie corporal
- o PDAI score >15

9.Diagnóstico

9.a. Citodiagnóstico de Tzanck

Es un examen citológico directo que permite estudiar las características de las células presentes en el interior de las lesiones de contenido líquido. Evalúa lesiones cutáneas vesiculosas, ampollares, pustulosas y erosivas, siendo de gran utilidad para el diagnóstico de numerosas dermatosis entre las que se destacan las de origen herpético y los pénfigos. Tiene como ventaja ser una técnica simple, económica, rápida y sensible.

Para la obtención de la muestra se limpia la piel con alcohol al 70%, se destecha la lesión con una hoja de bisturí y se toma una muestra de su contenido. También se pueden obtener muestras escarificando con la hoja de bisturí la base de las lesiones erosivas, removiendo previamente las costras si las hubiera. La muestra se extiende en un portaobjeto y se fija.

Luego con técnica de Giemsa se visualiza por microscopía óptica.

En el pénfigo se observa la presencia de **células acantolíticas o de Tzanck** (células epiteliales libres, grandes, redondeadas, de bordes desflecados con citoplasma homogéneo eosinófilo y núcleos hipercromáticos grandes). Dado que esta técnica permite ver solo células sueltas, no permite evaluar el nivel de la ampolla ni el tipo de pénfigo.

9.b. Histopatología

Para realizar un correcto diagnóstico histopatológico (HP) con hematoxilina-eosina es conveniente la obtención de una biopsia de piel de una lesión reciente y

pequeña que pueda ser extirpada en forma completa y sin romper la ampolla. De no ser posible, la muestra debe incluir un fragmento de piel o mucosa sana contigua a la ampolla o al área erosionada. La HP determina el nivel de clivaje del despegamiento ampollar y permite distinguir las diferentes variedades de pénfigo.

9.b.1. Pénfigo Vulgar

El hallazgo más característico del PV es un despegamiento suprabasal en cuyo interior se encuentran células epiteliales sueltas o en colgajos (células acantolíticas). El estrato basal de la epidermis permanece unido a la membrana basal constituyendo el piso de la ampolla. Esta única hilera de células cilíndricas adheridas por su cara basal pero separadas entre sí por pérdida de los puentes intercelulares, constituye la imagen característica descrita como en “hilera de lápidas” o “lápidas de cementerio”. El techo de la ampolla queda constituido por el resto de las capas epidérmicas: espinosa, granulosa y córnea.

La acantólisis puede extenderse a los anexos y ser extensa en el epitelio de la vaina radicular externa de los folículos pilosos.

En las fases iniciales puede observarse espongiosis eosinofílica, pero este hallazgo no es específico del PV.

Cuando se realizan biopsias de lesiones tardías los hallazgos pueden ser menos característicos, a veces se observan únicamente erosiones y cambios reparativos o secundarios a la colonización bacteriana.

9.b.2. Pénfigo Vegetante

Se evidencia acantólisis suprabasal, al igual que en el PV, a lo que se agrega acantosis, papilomatosis y abscesos de eosinófilos intraepidérmicos, así como un infiltrado dérmico constituido por neutrófilos, eosinófilos y plasmocitos.

9.b.3. Pénfigo Superficial

Se caracteriza por la presencia de un despegamiento subcórneo con acantólisis. El infiltrado inflamatorio perivascular puede ser leve a moderado; algunas células inflamatorias pueden encontrarse también en el interior de la ampolla. En estadios iniciales es posible observar espongiosis eosinofílica.

9.b.4. Pénfigo a IgA

Según los patrones histológicos y los depósitos epidérmicos de IgA, se distinguen dos subtipos principales:

1. Tipo dermatosis pustulosa subcórnea: evidencia pústulas y/o ampollas subcórneas con acantólisis.
2. Tipo dermatosis neutrofílica intraepidérmica: exhibe pústulas en la epidermis inferior o completa, con acantólisis intraepidérmica.

9.b.5. Síndrome Multiorgánico Autoinmune Paraneoplásico (SMAP)

La HP suele evidenciar un patrón vacuolar o liquenoide de interfase. Puede observarse acantólisis y hendiduras intraepidérmicas y, en forma menos frecuente, ampollas subepidérmicas.

Las variantes clínicas también tienen sus respectivas características histopatológicas:

1. Pénfigo-*like*: despegamiento suprabasal.
2. Penfigoide ampollar-*like*: despegamiento subepidérmico con o sin vacuolización de la capa basal, con moderado infiltrado en la unión dermoepidérmica.
3. Eritema multiforme-*like*: disqueratosis sin hendidura o con áreas de separación epidérmica por desintegración de células basales, e infiltrado perivascular.
4. Enfermedad injerto contra huésped agudo-*like* (EICH-*like*): ausencia de separación epidérmica, hiperqueratosis o hiperparaqueratosis y disqueratosis con o sin degeneración vacuolar de la basal, e intensa dermatitis de interfase mononuclear.
5. Liquen plano-*like*: hipergranulosis, disqueratosis e infiltrado mononuclear liquenoide.

9.c. Inmunofluorescencias (IF)

9.c.1. Inmunofluorescencia Directa (IFD)

Es una prueba diagnóstica de alta sensibilidad (98%) y especificidad que confirma el diagnóstico de pénfigo. La toma biopsia para IFD se realiza de piel sana perilesional y se traslada en solución fisiológica, refrigerada.

En las variedades superficiales y profundas de pénfigo la IFD evidencia depósitos de IgG y C3 con patrón interqueratinocitos o “en panal de abejas”. Éste también se evidencia en los pacientes con PH, PN y pénfigo inducido por fármacos.

En pacientes con PIgA se observa depósito de IgA intercelular con un patrón similar al PV. En SMAP muestra depósito de IgG con o sin complemento en la superficie celular del queratinocito, depósito lineal y/o depósito granular de IgG con o sin complemento en la membrana basal.

9.c.2. Inmunofluorescencia Indirecta (IFI)

Se realiza en suero y confirma la presencia de Ac circulantes. Es positiva en 80 a 90 % de los casos y puede ser negativa en pacientes con enfermedad localizada, en fase temprana o bajo tratamiento.

En las variedades habituales de pénfigo se detectan títulos de IgG circulantes, con los mismos patrones descritos para IFD. Los títulos de IgG se relacionan con la extensión y con la actividad de la enfermedad.

En los pacientes con PIgA la IFI solo es positiva en 50% de los casos. Por ello, en casos de sospecha se sugiere realizar IFD.

En el SMAP la IFI demuestra fenómenos más complejos y pone de manifiesto la presencia de Ac circulantes de tipo IgG policlonales que reaccionan con el epitelio del esófago de mono, la vejiga de rata y con otros epitelios como el respiratorio e intestinal.

9.d. Técnica de ELISA

Es un acrónimo en inglés que significa “ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas”. Se trata de un método serológico indirecto, que permite la detección de Ac en una muestra de sangre. Es una técnica altamente sensible y específica que podría llegar a ser de primera línea y reemplazar en un futuro a otros métodos diagnósticos como la IF.

Otras ventajas de las serologías por ELISA son que los resultados son rápidos y que no son dependientes del operador. A nivel mundial, existen diferentes *kits* de ELISA que detectan Ac en forma aislada o combinada.

El *kit* actualmente disponible a nivel público en Argentina permite evaluar en un único ensayo la existencia de Ac dirigidos contra 6 de las más relevantes proteínas estructurales de la piel, que son el blanco de las enfermedades ampollares: BP180, BP230, desmogleínas 1 y 3, envoplaquina y colágeno VII.

De acuerdo al tipo de pénfigo, y por ende al Ag. involucrado, se obtendrán los siguientes resultados:

- Pénfigo superficial: Dg1
- Pénfigo profundo: Dg1 y/o 3.

En casos de compromiso cutáneo-mucoso, ambos Ac serán positivos; en cambio, en aquellos casos con compromiso exclusivamente mucoso se espera positividad sólo para Dg3.

- Pénfigo herpetiforme: Dg1 ó 3.
- Pénfigo IgA: negativo en los *kits* disponibles en Argentina.
- SMAP: Dg1 y/o 3 y/o envoplaquina y/o BP180.

9.e. Immunoblot e Inmunoprecipitación

Ambas técnicas detectan antígenos epidérmicos a los que se unen los Ac circulantes de pacientes con pénfigo. Éstas son complicadas, costosas y se encuentran poco disponibles. Aún no contamos con estos métodos en Argentina.

10. Diagnósticos diferenciales

- 1- Penfigoide ampollar.
- 2- Dermatitis a IgA lineal.
- 3- Eritema multiforme.
- 4- Enfermedad de Hailey-Hailey.
- 5- Dermatitis acantolítica transitoria (enfermedad. de Grover).

11.Tratamiento

En la actualidad, el uso de esteroides sistémicos en altas dosis sigue siendo la base del tratamiento. El objetivo principal es poder controlar la actividad de la patología con posterior descenso de los mismos para evitar los efectos adversos que estos generan de manera crónica.

Esto motivó que se utilicen inmunosupresores como ahorradores de los esteroides dentro de los que se incluyen azatioprina, mofetil micofenolato y ciclofosfamida, entre otros. En los últimos años, con la introducción de los biológicos anti-CD20 (Rituximab) se logró el control más rápido de la dermatosis y la utilización de dosis más moderadas de esteroides junto a la posibilidad de un descenso más rápido de los mismos.

En las guías internacionales el Rituximab es referido como un medicamento de primera línea en casos moderados/severos y este grupo de trabajo también lo considera como tal (ver algoritmo 1).

11.a. Definiciones establecidas por el Comité Internacional de Pénfigo

Existen **definiciones establecidas por el Comité Internacional de Pénfigo** sobre términos comunes utilizados en casos de PV y PF:

Control de la enfermedad: se denomina de este modo al inicio de la fase de consolidación. Este es el momento en el cual dejan de aparecer lesiones nuevas y las lesiones establecidas comienzan a curar.

Fin de la fase de consolidación: momento en el cual no se observan lesiones nuevas por al menos 2 semanas y la mayoría de las lesiones establecidas (aproximadamente un 80%) se encuentran curadas. A partir de este momento se inicia el descenso de corticoides.

Remisión completa: se define como la ausencia de lesiones nuevas o establecidas por al menos 2 meses.

- a) **Sin tratamiento:** es la remisión completa en pacientes que no reciben un tratamiento sistémico.

- b) **Con tratamiento:** es la remisión completa en pacientes que reciben un mínimo tratamiento, definido como una dosis igual o menor a 10 mg/día de meprednisona (o equivalentes) y/o mínimo tratamiento adyuvante (la mitad de la dosis requerida para definir falla de tratamiento).

Remisión parcial: se define como la presencia de lesiones nuevas y transitorias que curan en el lapso de una semana.

- a) **Sin tratamiento:** es la remisión parcial en pacientes que no reciben tratamiento sistémico.
- b) **Con tratamiento:** es la remisión parcial en pacientes que reciben mínimo tratamiento, incluyendo corticoides tópicos.

Recaída/Brote: es la aparición de 3 o más lesiones nuevas por mes que no curan espontáneamente en el lapso de una semana o la extensión de lesiones establecidas en un paciente que previamente alcanzó el control de la enfermedad.

Falla de tratamiento: se define como la incapacidad de alcanzar el control de la enfermedad (y/o la presencia de recaída) a pesar del tratamiento sistémico, en dosis adecuadas:

- Meprednisona 1.5 mg/kg/día por 3 semanas (o equivalentes) asociado o no a alguno de los siguientes agentes
- Ciclofosfamida 2 mg/kg/día por 12 semanas
- Azatioprina 2.5 mg/kg/día por 12 semanas
- Metotrexate 20 mg/semana por 12 semanas
- Mofetil micofenolato 40 mg/kg/día por 12 semanas

11.b. ¿Cómo preparar al paciente que se va a inmunosuprimir?

El tratamiento convencional del pénfigo consiste en la administración de fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores que permitan controlar los mecanismos subyacentes a la patogenia de la enfermedad. Resulta de gran importancia saber que no todos los pacientes inmunosuprimidos son iguales. Al realizar la evaluación inicial de cada paciente hay que tener en cuenta sus antecedentes personales y comorbilidades a fin de reconocer aquellas enfermedades previas que pueden reactivarse o descompensarse con el tratamiento y la enfermedad actual del paciente. Por otro lado, en el pénfigo activo existe un daño de la barrera cutáneo-mucosa que puede actuar como puerta de entrada para las infecciones.

De acuerdo a la terapia que se utilice, puede verse afectada la inmunidad celular, por ejemplo, con el uso de corticoides a altas dosis (metilprednisolona 20 mg/día por más de 20 días) o bien la inmunidad humoral y celular como en el caso de la terapia biológica (rituximab).

11.b.1. Exámenes complementarios

Previo al inicio del tratamiento deben solicitarse los siguientes exámenes complementarios:

- Hemograma completo.
- Hepatograma.
- Función renal.
- VDRL cuantitativa.
- Serologías: HAV IgG, AntiHB core IgG, Ag HBs, AntiHBs, AntiHBe, AgHBe, AntiHCV, HIV I y II, HSV 1 y 2, VZV, Sarampión IgG, Rubeola IgG, CMV IgG, HTLV1, Toxoplasmosis IgG, tres pruebas serológicas para Chagas.
- Parasitológico seriado de materia fecal.
- Prueba de embarazo.
- Rx de tórax (F).
- PPD.

11.b.2. Vacunación

En cuanto a la vacunación, los pacientes deben recibir:

- Vacuna antigripal anual.
- Vacuna antineumocócica conjugada 13 valente.
A los dos meses administrar la vacuna antineumocócica polisacárida de los 23 serotipos luego una dosis de refuerzo a los 5 años, y por último una dosis luego de los 65 años.
- Vacuna doble adultos (difteria-tétanos): Una dosis cada 10 años.

En los pacientes inmunocomprometidos, están contraindicadas las vacunas a microorganismos vivos. Éstas, de ser necesarias, deben recibirlas por lo menos un mes antes de iniciar cualquier tipo de inmunosupresión. Las mismas son:

- Tuberculosis (BCG)
- Fiebre amarilla
- Sarampión, Rubéola, Parotiditis
- Poliomielitis oral (OPV/Sabin). Debe suministrarse en su reemplazo la vacuna parenteral inactivada (IPV/Salk)
- Rotavirus
- Varicela

En el caso de utilizar terapia biológica:

- Vacuna contra la hepatitis A (si es seronegativo): dos dosis día 0 y día 180.
- Vacuna contra la hepatitis B (si es seronegativo): esquema 0-1-6 meses. Controlar los títulos de Anti HBs un mes después de la última dosis.

11.b.3. Quimioprofilaxis

Pacientes inmunosuprimidos con linfocitos totales menor a $600/\text{mm}^3$, o linfocitos CD4 menor a $300/\text{mm}^3$ deben recibir trimetoprima-sulfametoxazol (TMS)

800/160 mg 3 veces por semana o TMS 400/ 80 en forma diaria para la profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* (PNJ).

Dada la elevada tasa de mortalidad se indica en pacientes que reciben tratamiento crónico con corticoides o fármacos inmunosupresores.

11.b.4. Medidas de prevención:

Las medidas generales a tener en cuenta son:

- Lavado de manos
- Consumir agua potable, los alimentos deben ser cocidos o pasteurizados
- Evitar concurrir a lugares hacinados o con personas enfermas
- Uso de preservativos
- Consultar antes de emprender cualquier viaje

11.c. Corticoterapia (CS)

Con el inicio de la CS la mortalidad del pénfigo disminuyó del 75% al 30% y luego continuó declinando gracias a la introducción de otras terapias inmunosupresoras y factores como el diagnóstico temprano, la terapéutica precoz y el manejo eficaz de las complicaciones.

Es importante destacar que el empleo de terapia accesoria ahorradora de CS no ha logrado mejorar sustancialmente el porcentaje de pacientes en remisión con respecto a los tratados con corticoides solamente, pero si disminuir eficazmente las complicaciones derivadas de la CS sistémica prolongada.

Los corticoides ejercen su acción antiinflamatoria e inmunosupresora al suprimir la migración de los leucocitos polimorfonucleares y la actividad de los linfocitos, así como al disminuir la permeabilidad capilar.

El éxito terapéutico del uso de CS en el PV consiste en lograr el control de la enfermedad con la menor dosis posible y/o su suspensión.

11.c.1. Farmacocinética

Luego de su administración VO, los corticoides tienen una biodisponibilidad de 50% a 90%. Esta puede verse modificada en la insuficiencia hepática, la insuficiencia renal crónica, la enfermedad inflamatoria intestinal, el hipertiroidismo y en los ancianos. La vida media difiere de acuerdo al tipo de corticoide (Cuadro 1), pero todos ellos se excretan por la orina como conjugados.

No se requiere el ajuste de la dosis en la insuficiencia renal.

11.c.2. Farmacodinámica

Los corticoides son metabolizados en el hígado a metabolitos activos. Sin embargo, no se debe ajustar su dosis en los casos de enfermedad hepática.

11.c.3. Dosis

11.c.3.a. Corticoterapia oral

La tendencia pasada de emplear dosis muy elevadas ha sido reemplazada por esquemas más racionales.

Lo más recomendable es, partiendo de una base standard, considerar cada caso en particular teniendo en cuenta el tipo de pénfigo (superficial o profundo), la extensión de las lesiones (leve, moderada o grave), la presencia o no de compromiso mucoso, el grado de actividad (aparición de nuevas ampollas) y el estado clínico del paciente. El rango ideal oscila entre 0.5 mg y 1.5 mg/kg/día.

De acuerdo a las guías internacionales, en pacientes con pénfigo leve con acceso a RTX se sugiere iniciar con dosis de 0.5 mg/kg/día de prednisona o equivalentes. En cambio, en caso de no disponer de RTX o haber contraindicación para el mismo, se propone utilizar dosis mayores (1 mg/kg/día) junto al inmunosupresor elegido.

De manera similar, en los casos moderados/severos con posibilidad de RTX se sugiere la dosis de 1 mg/kg/día de prednisona o equivalentes y en caso de utilizar inmunosupresores clásicos, optar por dosis mayores de CS (1.5 mg/kg/día).

Se considera que iniciar el tratamiento a dosis plena logra un mejor control de la enfermedad.

La dosis inicial debe mantenerse hasta el cese de la actividad (cese de la aparición de nuevas ampollas) y la mejoría de por lo menos el 80% de las lesiones, es decir hasta el periodo de consolidación. Generalmente este lapso no es inferior a las 2 o 3 semanas. Se indica por la mañana (8 hs. imitando el ritmo circadiano) en forma completa o eventualmente en forma dividida si la dosis es muy alta (3/4 en la dosis matinal y 1/4 con la merienda). Las dosis divididas son más efectivas, pero pueden generar mayor toxicidad.

La disminución de la dosis debe ser gradual, 25% en etapas iniciales cada 2 a 4 semanas y luego, al llegar a los 20 mg/día se recomienda comenzar a bajar de a 5 mg por mes hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 5mg de prednisona o equivalentes. En ese momento, si no se ha efectuado con anterioridad, se recomienda derivar al paciente a endocrinología para evaluar el eje hipotálamo-hipofisario y lograr la suspensión total.

Cuando se inicia el descenso, una opción aconsejable es el esquema de dosis a días alternos que posee una buena efectividad y menor potencial tóxico.

11.c.3.b. Terapia por pulsos

No existe amplia experiencia con esta modalidad y debe limitarse exclusivamente a casos especiales. Uno de los esquemas propuestos consiste en la administración de dexametasona a razón de 100 mg, EV, por día, administrado por goteo continuo en 3 a 5 horas, durante 3 días. **Asimismo, deben administrarse**

corticoides orales concomitantemente para evitar el efecto rebote al finalizar el pulso. Los pulsos pueden repetirse cada 2 o 3 semanas.

11.c.3.c. Corticoides Intralesionales

Se emplean específicamente para lesiones residuales resistentes en localizaciones como el cuero cabelludo, las alas nasales, la mucosa oral, etc. Se puede utilizar triamcinolona 30 mg. en 5 cc.

11.c.3.d. Corticoides locales

La corticoterapia local no está recomendada en el pénfigo como tratamiento de inicio. Sin embargo, hay muy buena experiencia con su aplicación en pacientes con remisiones prolongadas que presentan lesiones aisladas de forma esporádica. Deben emplearse corticoides tópicos de alta o mediana potencia.

Cuadro 1. Cuadro comparativo de la potencia, actividad mineralocorticoide y vida media de los distintos tipos de corticoesteroides

FÁRMACO	POTENCIA RELATIVA A DROGA PATRÓN (Hidrocortisona)	ACTIVIDAD MINERALOCORTICOIDE	VIDA MEDIA EN hs.
Hidrocortisona	1	++	8 a 12
Prednisona/Metilprednisona	4	+	12 a 36
Prednisolona	5	+	12 a 36
Metilprednisolona	5	0	12 a 36
Dexametasona	27	0	36 a 54
Betametasona	33	0	36 a 54

11.c.4. Efectos adversos

Los efectos adversos de los corticoides son múltiples y frecuentes con su uso sistémico prolongado. Dentro de estos se destacan a corto plazo la hiperglucemia, la irritación gástrica, la hipertensión arterial, el glaucoma, los trastornos del humor, la retención hidrosalina y la miopatía proximal.

A largo plazo se deben tener en cuenta el desarrollo de osteoporosis y osteopenia, la necrosis aséptica ósea, la obesidad central, el hábito cushingoide, la diabetes, la fragilidad capilar y las cataratas posteriores, entre otros.

Dado al alto porcentaje de pacientes que desarrollan osteoporosis (hasta el 50%) es necesario en todos lo pacientes realizar estudios de metabolismo óseo-cálcico.

Debe informarse acabadamente a los pacientes de los riesgos de suspender bruscamente la medicación.

De acuerdo a los efectos adversos más prevalentes de los corticoides se recomienda indicarles a los pacientes el monitoreo de la presión arterial y el peso. De acuerdo a cada caso se sugiere solicitar controles de laboratorio (glucemia,

ionograma, etc.), y considerar derivarlos para su evaluación y seguimiento a oftalmología, infectología y endocrinología.

11.c.5. Interacciones

- Anfotericina B: los corticosteroides pueden aumentar el efecto hipopotasémico de la anfotericina B.
- Andrógenos: los corticosteroides (sistémicos) puede incrementar el efecto de retención hidrosalina de los andrógenos.
- Antiácidos: pueden disminuir la biodisponibilidad de los corticosteroides.
- Agentes antidiabéticos: los corticoides ocasionan hiperglucemias y pueden disminuir el efecto terapéutico de los agentes antidiabéticos.
- Calcitriol: los corticosteroides pueden disminuir el efecto terapéutico del calcitriol.
- Ciclosporina: puede aumentar las concentraciones séricas de los metabolitos activos de la prednisona.
- Isoniazida: los corticoides pueden disminuir la concentración sérica de isoniazida.
- Diuréticos de asa: los corticoides pueden incrementar el efecto hipopotasémico de los diuréticos.
- AINES: los corticoides pueden aumentar el efecto adverso tóxico de los agentes antiinflamatorios no esteroideos.
- Anticoagulantes dicumarínicos: los corticoides pueden aumentar su efecto anticoagulante.

11.c.6. Contraindicaciones

Los corticoides están contraindicados en pacientes con 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.

11.d Rituximab (RTX)

El RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra una glicoproteína transmembrana denominada CD20. Actualmente es considerado fármaco de primera línea en pénfigo moderado/severo.

En 2021 fue aprobado por ANMAT para su uso en esta entidad.

11.d.1. Farmacocinética:

La vía de administración suele ser EV, aunque se puede administrar por vía subcutánea. Luego de su administración, el 100% de la droga alcanza la circulación sistémica y se une al antígeno CD20 expresado por los linfocitos B, células pre-B y células pre-plasmáticas. Tienen una vida media promedio de 18 días (15-21 días), y 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. Sin embargo, la duración del efecto que ejerce sobre la depleción de linfocitos B y la producción de anticuerpos alcanza los 6 a 12 meses.

11.d.2. Farmacodinamia:

El mecanismo de acción conlleva a una depleción de las células B mediante citotoxicidad mediada por anticuerpos, la activación del complemento y la inducción de la apoptosis. Esto ocasiona descenso de los Auto Ac que desencadenan la enfermedad y de los linfocitos T CD4 autorreactivos relacionados con la patogenia de la misma.

11.d.3. Dosis:

Se puede utilizar como fármaco de primera línea en PV moderado y severo junto a CS o como tratamiento de segunda línea en aquellos pacientes que presentan falta de respuesta a otros inmunosupresores. 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 3 a 6 meses. En aquellos pacientes que no puedan recibir corticoides, puede utilizarse como monoterapia.

La dosis utilizada de RTX es de 1 gr en infusión endovenosa en los días 0 y 14, y luego 500mg-1 gr a los 6,12 y 18 meses como mantenimiento (ver algoritmo 2). Otros autores recomiendan estas dosis sólo a los 12 y 18 meses.

Un buen método predictivo (valor predictivo positivo > 80% y negativo 80%) para decidir el esquema de refuerzo consiste en dosar el título de Ac antiDg por el método de ELISA (la IFI no es útil). Los valores de corte son 20 U/ml para el anticuerpo antiDg1 y 130 U/ml para el antiDg 3.

Existen esquemas a bajas dosis que sugieren el uso de 500mg en día 0 y 14 con buenos resultados. Sin embargo, se han observado un mayor porcentaje de recaídas en estos esquemas debido a que la repoblación de células CD20 activas es más precoz cuando se emplean bajas dosis. Asimismo, hay distintas opiniones en cuanto a las dosis de mantenimiento ya que algunos autores sugieren aplicar 500mg en meses 6, 12 y 18.

11.d.4. Estudios que deben ser solicitados antes de iniciar tratamiento:

Antes de comenzar el tratamiento con RTX, se deben solicitar estudios de laboratorio con: hemograma, glucemia, estudios de 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 rituximab en un paciente con una infección latente podría causar una reactivación con una elevada mortalidad. Debido a esto, cuando el paciente presente serologías negativas, si se dispone del tiempo apropiado, se

recomienda realizar la vacunación contra dicho virus. Si las serologías resultan positivas se deberá adoptar una conducta específica de acuerdo a esto y a la indicación de un especialista en el tema.

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 CS (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 anticuerpo 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).

11.d.5. Efectos colaterales y adversos:

Los efectos colaterales graves con el uso de 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 inclusión de RTX 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 (22%), para luego disminuir progresivamente su incidencia a 12% y 9% en el segundo y tercer ciclo respectivamente. El paciente puede desarrollar en este contexto hipotensión (por esto es prudente suspender antihipertensivos 12 hs antes), broncoespasmo, fiebre, cefalea, rash, prurito, taquicardia, dolor precordial, urticaria, angioedema o anafilaxia.

Los estudios han demostrado que la incidencia de estos efectos adversos aumenta a medida que aumenta la dosis. Las reacciones durante la inclusión de la medicación pueden controlarse mediante la premedicación. En el caso de que ocurran, se deberá interrumpir la infusión, instalar el tratamiento correspondiente y si los síntomas resuelven podrá reiniciarse la infusión a la mitad de la velocidad previa.

Si el paciente incurre con cuadros de shock o arritmias se deberá suspender la infusión de forma definitiva.

Entre los efectos adversos mediatos o tardíos relacionados con la administración del fármaco, se describen las infecciones secundarias a la inmunosupresión que genera, las cuales son el efecto adverso más frecuente. La neumonía de etiología bacteriana es la infección más frecuente, se describen a su vez celulitis, infecciones del tracto urinario y reactivaciones virales (Herpes zóster, herpes simple, hepatitis b, Virus JC). Las infecciones oportunistas en pacientes que reciben RTX son infrecuentes. Se estima que la mortalidad puede alcanzar el 3% según algunas series, en su mayoría por sepsis.

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.

11.d.6. Contraindicaciones:

Este tratamiento se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al rituximab, a alguno de sus componentes o a proteínas murinas, en infecciones no tratadas y controladas, y en 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. Por lo tanto, se recomienda a las mujeres en edad fértil que vayan a recibir rituximab que utilicen un doble método anticonceptivo hasta 12 meses luego de la última infusión.

11.e. Azatioprina (AZA)

La AZA es un fármaco inmunosupresor análogo de las purinas, derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP). Interfiere con la síntesis del ADN, ARN y proteínas, y así suprime el sistema inmune, bloqueando la mayor parte de las funciones de los linfocitos T y B e inhibiendo la producción primaria de anticuerpos.

La AZA está aprobada por el ANMAT para el tratamiento del Pénfigo.

11.e.1. Farmacocinética:

Usualmente se administra por vía oral y se absorbe muy bien por el tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad del 88%. Se encuentran niveles en plasma luego de 2 hs de su administración y tiene una vida media de eliminación de 5 hs. Su máxima inmunosupresión ocurre luego de 8 a 12 semanas.

11.e.2. Farmacodinamia:

Al ingresar al organismo la AZA es convertida rápidamente a 6-MP por vía no enzimática, y luego ésta es metabolizada a través de 3 vías principales:

1) Hipoxantina guanina fosforibosil-transferasa (HGPRT): sólo 1% es metabolizada por esta vía a su forma activa, la 6-Tioguanina.

2) Xantina oxidasa (XO): 84% es metabolizada por la XO generando un metabolito inactivo.

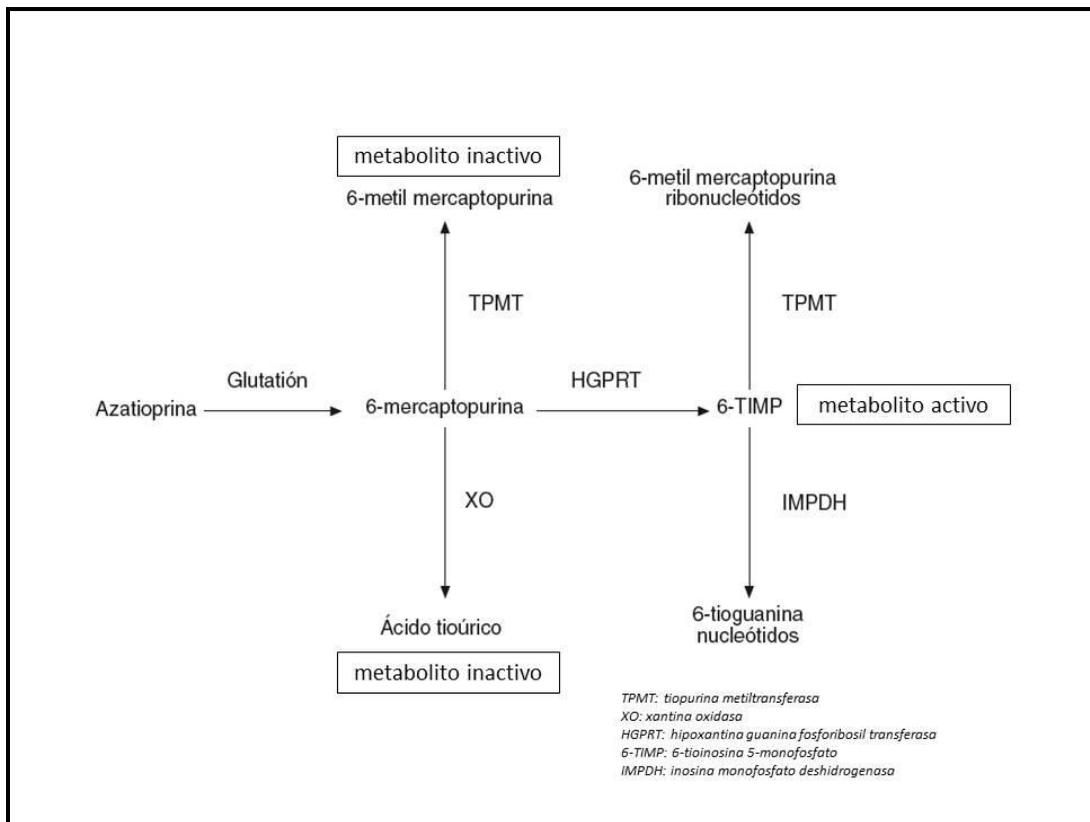
3) Tiopurin metil transferasa (TPMT): 15 % se metaboliza por la TPMT, enzima responsable de la transformación de la 6-MP a un metabolito inactivo. El déficit de esta enzima se traduce en serios efectos adversos, de los cuales el más grave es la mielosupresión, por ello lo ideal es dosar esta enzima.

A partir del estudio genético de la TPMT, se podrían dividir a los pacientes en 3 grupos de acuerdo al riesgo (alto, moderado y bajo) de desarrollo de

mielosupresión. Por esta razón es de suma importancia realizar el estudio, de forma previa a la administración de AZA.

Si bien por el momento no se dispone de este estudio en la red de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, se puede realizar a nivel privado. (Instituto Lanari)

Metabolismo de la AZA



11.e.3. Dosis:

La dosis inicial recomendada es de 1-2 mg/kg/d y se puede ir aumentando la misma hasta un máximo de 5 mg/kg/d. Dosis habitual 1,5 -2,5 mg/kg/d.

Es recomendable administrar la AZA durante las comidas para evitar molestias gastrointestinales.

11.e.4. Efectos adversos:

El principal efecto adverso de la AZA es la mielosupresión (1.4 – 5%) que usualmente se manifiesta con leucopenia y, en ocasiones, con trombocitopenia y anemia. Algunos casos pueden mejorar con la disminución de la dosis, pero los más

graves requieren inmediata suspensión. Esto último generalmente ocurre en pacientes con bajo nivel o ausencia de TPMT y debe suspenderse de inmediato la AZA. Por eso se sugiere el *screening* previo, para reducir el riesgo.

Otros posibles efectos adversos son náuseas y vómitos (1,4%), hepatitis tóxica (0,3%), pancreatitis (1,4%), síndrome de hipersensibilidad y fiebre inducida por drogas.

11.e.5. Contraindicaciones

Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la AZA. La toxicidad puede verse incrementada en pacientes con insuficiencia renal por lo que se sugiere utilizar las dosis más bajas dentro del rango normal de uso con monitoreo estricto de laboratorio. Debe ser usada con precaución en disfunción hepática.

Como atraviesa la placenta se contraindica en el embarazo.

No se excreta por leche materna por lo que se puede amamantar durante el tratamiento.

Se debe monitorizar con hemograma, función hepática y renal antes y durante el tratamiento.

11.e.6. Interacciones:

- Allopurinol: esta droga inhibe la actividad de la XO, lo cual aumenta el riesgo de mielotoxicidad por AZA. En caso de ser necesaria la administración concomitante, la dosis de AZA debe ser reducida al 25% de la dosis original.
- Agentes bloqueantes neuromusculares: la AZA puede potenciar su efecto.
- Warfarina: la AZA inhibe el efecto anticoagulante.
- Captopril y TMS: se han descrito alteraciones hematológicas por el uso conjunto de estos fármacos con AZA.
- MTX: Inhibe la actividad de la XO.

11.f. Ciclofosfamida (CTX)

La CTX es un agente citostático alquilante derivado de las mostazas nitrogenadas, con amplio espectro antineoplásico, que además tiene propiedades inmunosupresoras. Interfiere en la replicación del ADN, con la consiguiente muerte celular.

11.f.1. Farmacocinética

Se puede administrar por vía oral (VO) o endovenosa (EV).

Luego de la administración VO es bien absorbida por el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad del 75%. Tiene una vida media de 3 a 12 hs. Se elimina principalmente en forma de metabolitos, pero entre 15-25% lo hace por orina sin cambios.

Luego de la administración EV, la concentración máxima plasmática se alcanza a las 2-3 horas.

11.f.2. Farmacodinamia

La CTX es un profármaco que necesita ser activado por el sistema de enzimas microsomales del hígado para ser citostático. Estas enzimas transforman inicialmente la CTX en aldofosfamida y 4- hidroxí ciclofosfamida y luego a acroleína y fosforamida, que son alquilantes del ADN. Al reaccionar con el ADN, los agentes alquilantes impiden la replicación del mismo, provocando la muerte celular.

11.f.3. Dosis

Para enfermedades no neoplásicas se recomiendan dosis de 2,5-3 mg/kg/d VO. Se aconseja la ingesta de significativas cantidades de agua durante el tratamiento.

La dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave.

La utilización de pulsos de ciclofosfamida reduce la dosis acumulada de esta medicación y expone a los pacientes a una toxicidad potencial por períodos de tiempo más cortos que cuando se usa en su forma oral. La administración por vía EV debe ser realizada en el hospital, con control permanente. Nunca debe ser administrado en forma de bolo.

11.f.4. Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes son las náuseas y los vómitos. Además, puede haber alopecia transitoria que mejora al suspender el fármaco.

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

Puede ocasionar infertilidad tanto en hombres como en mujeres, fundamentalmente en tratamientos prolongados (más de 90 días) por vía oral.

Es importante administrar un método anticonceptivo a las mujeres en edad fértil durante el tratamiento y 12 meses después de su suspensión ya que teratogénico.

Los hombres no deben engendrar hijos durante el tratamiento y un período de 6 meses después de su suspensión.

Uno de sus metabolitos (acroleína) puede ocasionar cistitis y, como consecuencia, sangrado en la orina (cistitis hemorrágica). Para evitar esto los pacientes deben ingerir abundante agua durante el tratamiento.

La CFX aumenta el riesgo de padecer algunos tipos de cáncer, que pueden presentarse años después de haber recibido el fármaco. El uso prolongado y las

dosis altas pueden aumentar el riesgo. El cáncer de vejiga es el más comúnmente relacionado.

11.f.5. Contraindicaciones

Se encuentra contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga.

Está calificada como categoría D durante el embarazo dado que atraviesa la placenta. La ciclofosfamida se excreta por leche materna por lo que se contraindica su uso durante la lactancia.

11.f.6. Interacciones

- Barbitúricos-fenitoína: aumentan la toxicidad de la CXF al estimular su metabolismo hepático.
- Doxorubicina: puede potenciar la cardiotoxicidad de la doxorubicina.
- Quinolonas: reduce la absorción digestiva de éstas al disminuir su efecto antibiótico.
- Diuréticos tiazídicos: aumentan el efecto inmunosupresor.
- El pomelo en fruto o jugo: reduce su eficacia y aumenta la toxicidad.

11.g. Metotrexato (MTX)

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

El MTX no está aprobado por el ANMAT para el uso en Pénfigo.

11.g.1. Farmacocinética:

Su biodisponibilidad en dosis inferiores de 30 mg/m² es alta (70%). Una vez absorbido en el intestino, es metabolizado en hígado donde se inactiva parcialmente. Aproximadamente 80% del MTX se excreta por vía renal, el resto lo hace mediante secreción biliar y se metaboliza o transfiere a otros compartimentos. Alcanza concentraciones máximas séricas en 1 a 2 hs por vía oral y en 30 a 60 minutos por vía intramuscular. La vida media del MTX es de 7 a 10 hs aproximadamente.

11.g.2. Farmacodinamia:

El MTX tiene diferentes propiedades terapéuticas, entre las que se encuentra su acción antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora. Este inmunosupresor interviene en la vía metabólica del ácido fólico, el cual es indispensable para la síntesis de ADN y del ácido inosínico, un precursor de purinas.

Uno de los mecanismos del MTX más importante involucrado en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, es la acción antiinflamatoria de la adenosina, la cual inhibe la síntesis de sustancias proinflamatorias.

11.g.3. Dosis y vías de administración:

La dosis de MTX en adultos es de 0.3-0.7 mg/kg. Se recomienda iniciar con una dosis baja semanal de 10 mg/semanal. Se deben realizar a los 7 días y al mes

estudios de laboratorio con hemograma y hepatograma para descartar la presencia de efectos adversos.

11.g.4. Efectos adversos:

Los efectos adversos gastrointestinales se presentan hasta en 60% de los pacientes y se manifiestan como estomatitis, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, anorexia y pérdida de peso. Los efectos más graves están relacionados con la toxicidad hematológica, hepática y pulmonar. La mielosupresión es la alteración más grave, con un índice mayor de mortalidad. Esta toxicidad deriva de su acción directa sobre la médula ósea y es dosis dependiente. En cuanto a la toxicidad hepática del MTX, se conoce su capacidad para generar fibrosis e incluso cirrosis hepática.

11.g.5. Contraindicaciones:

Las contraindicaciones absolutas son el embarazo, la lactancia y la concepción en los hombres durante el tratamiento y los tres meses posteriores a finalizar el mismo. Las mujeres al concluir el tratamiento deben esperar un ciclo ovulatorio.

La anemia, la leucopenia y la trombocitopenia moderadas a graves también son contraindicaciones absolutas.

Existen contraindicaciones relativas como la insuficiencia renal (se debe ajustar la dosis), la hepatitis activa, la cirrosis, la elevación de las enzimas hepáticas en forma persistente, la hiperlipidemia y la hipoalbuminemia. El consumo de alcohol, las infecciones, la inmunosupresión o inmunosupresores (excepto biológicos).

La obesidad, la diabetes, la úlcera gástrica, la carencia o falta de aporte de ácido fólico como así también la edad avanzada y el deterioro cognitivo, son contraindicaciones relativas.

11.g.6. Interacciones

- Alcohol y fármacos hepatotóxicos: aumentan el riesgo de hepatotoxicidad.
- Alopurinol, colchicina y probenecid: aumentan la concentración de ácido úrico por lo que se debe ajustar la dosis.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): aumentan el riesgo de agranulocitosis.
- Anticoagulantes derivados de la cumarina: el MTX aumenta la actividad del anticoagulante, disminuyendo la síntesis hepática de factores de coagulación por lo que hay que regular la dosis.

- Pírimetamina y Trimetoprima: pueden aumentar los efectos tóxicos del MTX debido a que sus acciones son similares como antagonistas del ácido fólico.
- Neomicina: disminuye la absorción del MTX.

El MTX se une parcialmente a la albúmina sérica, por lo que su toxicidad podría incrementarse al ser desplazado de la misma por ciertos fármacos con alta afinidad por proteínas plasmáticas como los salicilatos, la fenilbutazona, la fenitoína,

los barbitúricos, los anticonceptivos orales, las tetraciclinas, los derivados de la amidopirina, las sulfonamidas y el ácido p-aminobenzoico.

11.h. Dapsona (DAPS)

Pertenece al grupo de las sulfamidas. Como todas las sulfonas, tiene en su estructura un átomo de azufre (S). La DAPS está siendo subutilizada en el tratamiento de las enfermedades ampollares autoinmunes; ya que puede indicarse como un ahorrador de los corticoides.

11.h.1. Farmacocinética.

Administrada por vía oral se absorbe en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad del 80-85% con un pico plasmático entre 2 a 6 horas. La vida media es de 30 hs. Se metaboliza tanto en el hígado como en los polimorfonucleares activados (PMN).

11.h.2. Farmacodinamia.

Tiene un efecto bacteriostático, ya que inhibe la síntesis de ácido fólico; y un efecto antiinflamatorio por su acción sobre los leucocitos polimorfonucleares.

En los neutrófilos inhibe la actividad de las enzimas lisosomales, interfiere en el sistema citotóxico mediado por la mieloperoxidasa y probablemente inhibe la quimiotaxis hacia el sitio de la inflamación.

11.h.3. Dosis y Monitoreo

La dosis usada es de 50-100 mg/día o en días alternos.

Solicitar hemograma al comienzo y semanalmente en el primer mes y quincenalmente por dos meses.

Se recomienda evaluar los niveles de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, ya que la dapsona puede causar hemólisis grave en personas que carecen de niveles adecuados de esta enzima. (VN: 90-100%)

11.h.4. Efectos adversos

Generalmente son dosis dependientes y reversibles. Los más importantes y frecuentes son la hemólisis, la metahemoglobinemia, la neuropatía periférica y la hipoalbuminemia.

11.h.5. Contraindicaciones

Esta contraindicado en pacientes: alérgicos a las sulfonas, con enfermedades cardíacas, trastornos respiratorios graves, déficit de glucosa 6 P deshidrogenasa, falla hepática, embarazo y lactancia.

11.h.6. Interacciones

- Cimetidina, probenecid y trimetroprima aumenta la toxicidad de la dapsona
- Rifampicina y clofazimina disminuyen su acción.

11.i. Mofetil micofenolato (MMF)

El MMF es un éster del ácido micofenólico, un antagonista de la síntesis de nucleótidos. El MMF es una pró-droga dado que el ácido micofenólico es su metabolito activo, pero administrado en forma de éster se reducen sus efectos adversos, especialmente los gastrointestinales.

El MMF no está aprobado por el ANMAT para su uso en Pénfigo.

11.i.1. Farmacocinética:

Por vía oral tiene una biodisponibilidad del 94%, con una concentración plasmática pico entre los 60 y 90 minutos. Es rápidamente transformado por hidrólisis en su principio activo: el ácido micofenólico. Luego es conjugado a ácido glucurónico en el hígado y finalmente eliminado a través de la orina (87%) y en menor medida por las heces.

11.i.2. Farmacodinamia:

Produce una inhibición selectiva, no competitiva y reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa, enzima esencial para la síntesis de novo del nucleótido guanina. Podría decirse que el MMF es un citostático selectivo sobre los linfocitos T y B, bloque su proliferación e inhibe la producción de anticuerpos y la acción de las células T citotóxicas.

11.i.3. Dosis:

La dosis de MMF oral es de 30-45 mg/kg/día dividido en 2 tomas hasta un máximo de 3g/día. Habitualmente se indica una dosis de 2g /día (2 comprimidos de 500 mg juntos 2 veces al día). No se recomienda superar los 3 g /día porque se incrementan notoriamente el riesgo de efectos adversos. Se puede comenzar con 500 mg y aumentar 1 comprimido/día semanalmente hasta alcanzar la dosis terapéutica para prevenir la intolerancia digestiva. Se debe ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Su efecto como ahorrador de corticoides es similar al de la AZA, aunque algunos autores lo consideran levemente inferior, pero con un mejor perfil de seguridad. Su uso se ve limitado frente a la AZA por su mayor costo.

11.i.4. Efectos adversos:

Los efectos adversos más frecuentes y graves del MMF con la intolerancia gastrointestinal, la diarrea, la leucopenia, la anemia, la plaquetopenia y las infecciones oportunistas. Debido a esto, deben solicitarse inicialmente estudios de laboratorio con hemograma, hepatograma y rutina general. Se recomienda repetir el control de laboratorio de forma mensual los primeros 3 meses y luego de forma trimestral. El MMF se debe suspender cuando el recuento de neutrófilos se encuentre por debajo de 1300 células/ml.

11.i.5. Contraindicaciones:

Está contraindicado en el embarazo (categoría D), la lactancia y la alergia al fármaco. Debe ser utilizado con precaución en presencia de antecedentes de úlcera péptica o gastritis erosiva.

11.i.6. Interacciones:

-Aciclovir, ganciclovir y probenecid: aumentan su acción.

-Antiácidos, calcio, hierro, metronidazol y norfloxacin: disminuyen su acción.

11.j. Plasmaféresis (PMF)

La PMF remueve AutoAC, inmunocomplejos circulantes, complemento y mediadores inflamatorios. Es principalmente utilizada en cuadros autoinmunes graves o enfermedades citotóxicas. Actualmente con el advenimiento de la gammaglobulina y los biológicos, se encuentra en desuso.

11.j.1. Dosis:

Se realizan 4 o 5 sesiones por un período de 7 a 10 días en forma diaria. Remueve el 90% de las inmunoglobulinas. La mejoría clínica se observa entre el segundo y el séptimo ciclo. Usualmente, se utiliza combinada con CS u otro inmunosupresor.

11.j.2. Reacciones adversas:

Hipocalcemia y/o hipomagnesemia, hipotermia, hipotensión, sangrado por consumo de los factores de coagulación, infección, embolia pulmonar, reacciones transfusionales y anafilaxia.

11.j.3. Contraindicaciones:

Esta contraindicada en pacientes que no pueden tolerar una vía central, tienen alergia al plasma fresco congelado o a la albúmina, alergia a la heparina o hipocalcemia (el citrato que se usa para prevenir la coagulación puede potenciar la hipocalcemia).

11.k. Inmunoglobulinas (IG)

Están compuestas en más del 95% por IgG, el 5% restante lo componen la IgM, IgA, IgE, antígenos de histocompatibilidad solubles y receptores solubles tipo CD4.

Se obtiene de entre 3.000 y 10.000 donantes sanos.

La IG endovenosa puede ser una alternativa a los tratamientos inmunosupresores convencionales en aquellos pacientes no respondedores, con contraindicaciones o que presentan efectos adversos. Algunos autores lo consideran como ahorrador de corticoides.

El uso en enfermedades ampollares posee un nivel de evidencia III y grado de recomendación C.

11.k.1. Farmacocinética

Al momento de la infusión endovenosa (EV) la biodisponibilidad es del 100%, y a las 24 horas disminuye a 70-80%. El 50% de la infusión es depurada al quinto día. La vida media se estima entre 18-32 días, y puede verse disminuida, por aumento de su catabolismo, procesos infecciosos y en pacientes que presenten episodios febriles.

11.k.2. Farmacodinamia

Tiene acción antiinflamatoria e inmunomoduladora.

1. Antiinflamatoria: las inmunoglobulinas poseen actividad antígeno-específica.

2. Inmunomoduladora:

- Inhibe la actividad de las células B por medio del receptor Fc-y RIIb.
- Aumenta la actividad de células T reguladoras, a partir de células CD8.
- Bloquea la unión de C1, C3b y C4b al saturar receptores CR1 y CR3 de fagocitos.
- Disminuye la producción de IL-6, IL-2, L-4, INF γ , TGF- β , TNF- α y estimula la liberación selectiva de antagonista del receptor de IL-1.
- Modula la función de las células T: interfiere con la presentación del antígeno bloqueando la interacción entre HLA clase II y CD4 o entre HLA clase I y CD8.
- Contiene anticuerpos contra los determinantes de la superficie de los linfocitos implicados en la inmunorregulación (CD5, CD4, y determinantes de HLA).

El mecanismo de acción en el pénfigo todavía no está esclarecido. Algunos autores proponen que su acción terapéutica se debe a un aumento del catabolismo de los anticuerpos anti Dg1 y 3. Estos efectos no son sostenidos en el tiempo por lo que se justificaría utilizar otras terapias que supriman la síntesis de los anticuerpos.

11.k.3. Dosis

La mayor parte de las revisiones publicadas muestran resultados favorables con el uso de altas dosis de IG EV como terapia adyuvante.

Un ciclo corresponde a la división total de la dosis a pasar en 3 a 5 días consecutivos y la dosis total recomendada para el tratamiento del pénfigo es de 2 gr/kg/ciclo.

Sugerimos el esquema de infusión de 400 mg/kg/día a pasar en 5 días consecutivos.

La guía europea del 2016 de uso de altas dosis de IG EV en dermatología, propone intervalos entre infusiones cada 4 semanas. Si se obtiene una buena respuesta terapéutica, se puede aumentar hasta 6 semanas como máximo. No se recomiendan intervalos más prolongados por la vida media que posee.

Para las enfermedades ampollares la efectividad del tratamiento se evalúa a los 6 meses (6 ciclos), y si es necesario, se prolonga por otros 12 meses.

Resultan prácticas algunas consideraciones en la forma de administración:

- No agitar al reconstituir.
- Utilización rápida tras la preparación.
- Administración EV lenta entre 2 a 4 horas.
- Velocidad de infusión inicial, 30 ml/hora en adultos, aumentando 10-20 ml/hora cada 20 a 30 minutos según tolerancia.

11.k.4. Efectos adversos

Los efectos adversos se observan en el 10-30% de los pacientes y los podemos dividir en inmediatos y tardíos.

Los inmediatos son los más frecuentes, suelen ser leves, transitorios y están relacionados con la infusión. Éstos incluyen escalofríos, náuseas, mialgia, cefalea, síntomas vasomotores, palpitaciones, precordialgia y fiebre.

Entre las reacciones adversas en la piel se describen la urticaria, el eccema y con menor frecuencia, la dermatitis liquenoide o petequias. En la mayor parte de los pacientes, se pueden prevenir reduciendo la velocidad de infusión y dosificación y/o con tratamiento previo con antiinflamatorios, antihistamínicos y glucocorticoides.

Los efectos adversos tardíos son graves e infrecuentes. Los principales incluyen los eventos tromboembólicos (ACV, IAM, TVP, etc.) y la insuficiencia renal aguda siendo este el efecto adverso severo más frecuente. Estas complicaciones serían causadas por un síndrome de hiperviscosidad producido por el alto peso molecular de las IG. En los pacientes con factores de riesgos se debe administrar antes y después de la infusión, 500 ml de solución fisiológica y 100 mg de ácido acetil salicílico o heparina cálcica 1.000 UI 3 días consecutivos después del tratamiento.

Las recomendaciones de la FDA para prevenir las complicaciones trombóticas son: utilizar una concentración de no más del 5% que la de infusión no supere los 0.5 ml/kg/h al inicio y avanzar de forma lenta, hasta un máximo de 4 ml/kg/h.

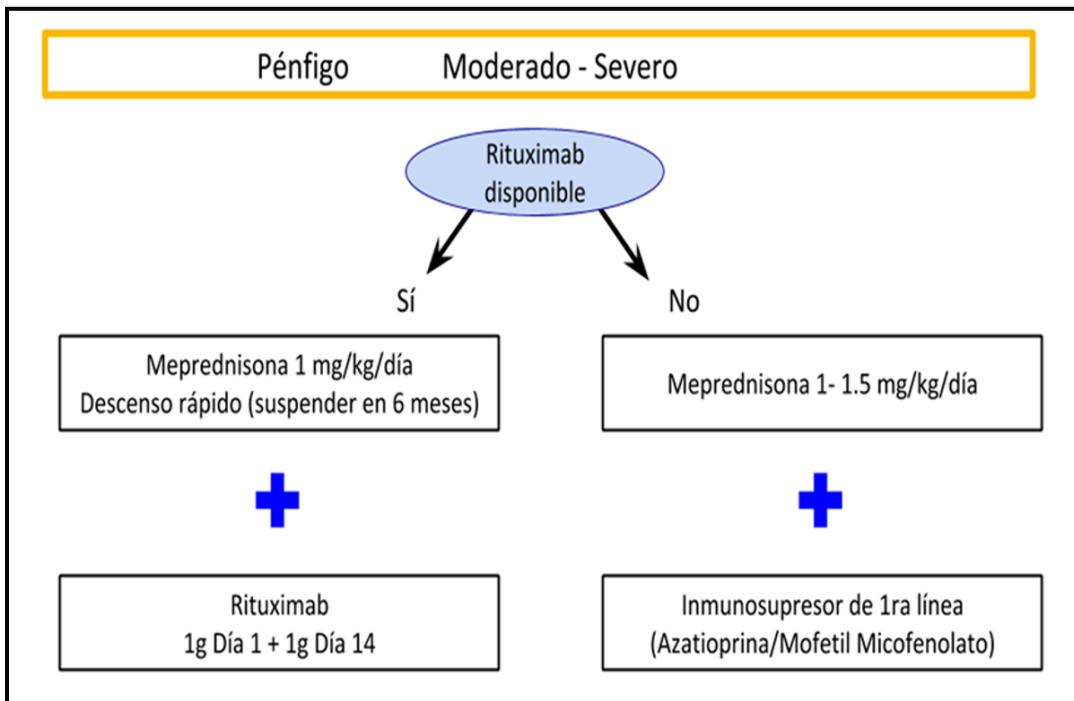
Otras complicaciones graves son la meningitis aséptica, la anemia hemolítica autoinmune, la artritis y la pseudohiponatremia.

Antes de comenzar el tratamiento se recomienda solicitar estudios de laboratorio que incluyen un hemograma con recuento de plaquetas, función renal y hepática, ionograma sérico, estudios de coagulación, crioglobulinemias y factor reumatoideo.

11.k.5. Contraindicaciones:

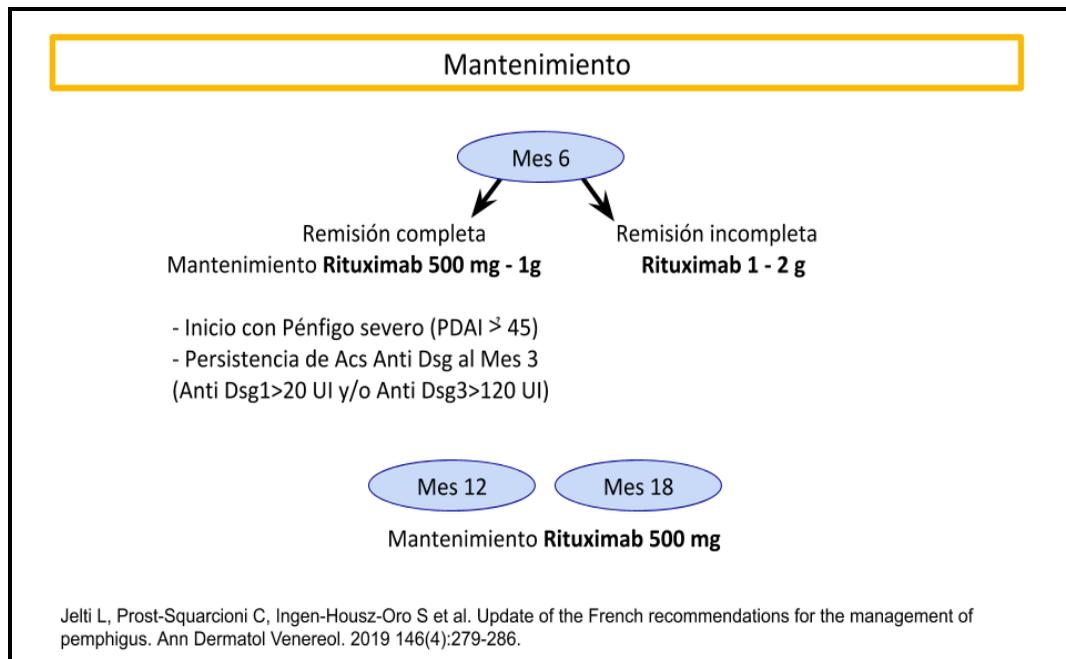
La IG EV está contraindicada en los pacientes con agammaglobulinemia A. De forma previa al inicio del tratamiento con IG EV es necesario realizar dosaje de IgA,

ya que los pacientes con niveles bajos o ausentes son candidatos a presentar episodios de anafilaxia.



Algoritmo 1: Algoritmo terapéutico en pénfigo moderado-severo.

Modificado de Jelti L, Prost-Squacioni C, Ingen-Housz-Oro S, et ál. Update of the French recommendations for the management of pemphigus. Ann Dermatol Venereol 2019; 146: 279-286



Algoritmo 2: Dosis de mantenimiento de Rituximab

Bibliografía

1. Introducción. 2. Definición. 3. Clasificación.

- Payne A, Stanley J, Golsamith L, Katz S, *et ál.* Fitzpatrick - *Dermatología en Medicina General*, 8ª edición. Buenos Aires: Panamericana 2014; 585-595.
- Amagai M, Jorizzo J, Schaffer J. *Pemphigus in Bologna Dermatology*. 3ª Ed. Elsevier 2012; 461-474.
- Sánchez-Pérez J, García-Diez A. Pénfigo. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96:329-330.

4.Etiología. 4a. Genética. 4b. Factores desencadenantes. 5. Patogenia.

- Sánchez-Pérez J, García-Diez A. Pénfigo. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96:331-336.
- Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a comprehensive review on pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018; 54:1-25.
- Valencia Ocampo OJ, Velázquez Lopera MM. Inmunopatogenia del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo. *IATRICIA*, 2011; 24: 272-286.
- Grando SA, Bystryń JC, Chernyavsky AI, Frusic Zlotkin M. *et ál.* Apoptolysis: a novel mechanism of skin blistering in pemphigus vulgaris linking the apoptotic pathways to basal cell shrinkage and suprabasal acantholysis. *Exp Dermatol* 2009; 18:764-770.
- Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, Brunetti G, *et ál.* Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing triggering factors: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; 31:374-381.
- Morell Dubois S, Carpentier O, Cottencin O, Queyrel V, *et ál.* Stressful life events and Pemphigus. *Dermatology* 2008; 216:104-108.

6. Epidemiología.

- Spillman D, Magnin P. Seguimiento de 47 pacientes con Pénfigo desde 1979. Evaluación epidemiológica, clínica, terapéutica y pronóstica. *Rev Arg Derm* 1986; 67:79-85.
- Payne A, Stanley J, Goldsmith L, Katz S, *et ál.* Fitzpatrick- *Dermatología en Medicina General* 8ª edición. Buenos Aires: Panamericana 2014; P 585-595.
- Amagai M, Jorizzo J, Schaffer J. Pemphigus. *Bologna Dermatology*. 3ª Ed. Elsevier 2012; 461-474.

7.Manifestaciones Clínicas.

7.a.Pénfigos profundos.

7.a.1. Pénfigo Vulgar. 7.a.2 Pénfigo Vegetante.

- Venugopal SS., Murrell DF. Diagnosis and Clinical features of pemphigus vulgaris. *Dermatol Clin* 2011; 29: 373–380.
- Fawzy MM, Hegazy RA, Abdel Fattah AF. Ear, nose, and throat involvement in Egyptian patients with pemphigus vulgaris: a step towards a better management. *Int J Dermatol*. 2013; 52:1268-1273.
- Pemphigus Group (Vulgaris, Vegetans, Foliaceus, Herpetiformis, Brasiliensis). *Clin Dermatol* 2011; 29:432-436.
- Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 844–856.
- Arpita R, Monica A, Venkatesh N, Atul S, *et ál.* Oral Pemphigus Vulgaris: Case Report. *Ethiop J Health Sci*. 2015; 25:367-372.

- Ruocco V, Ruocco E, Gianetti A, Galimberti R. *et ál.* Pénfigo *Tratado de Dermatología*. Vol II. Padova: Piccin 2012; Capítulo 54:1039-1063.
- Gil EB, Gubiani ML, Madrid M, Romagnoli LE *et ál.* Pénfigo vegetante tipo Hallopeau. Comunicación de un caso. *Arch Argent Dermatol*, 2012; 62 :244-247.
- Jascholt I, Lai O, Zillikens D, Kasperkiewicz M. Periodontitis in oral pemphigus and pemphigoid: A systematic review of published studies. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76: 975-978.
- Olivares L. Pénfigo. *Dermatología: Guías de actualización clínica*. Ocampo Candiani J, Gatti F, Lupi O. 1ra. Ed. Rio de Janeiro: AC Farmacéutica 2015. Capítulo 90: 687-691.
- Sánchez-Pérez J, García-Diez A. Pénfigo. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96:336-339.
- Jain VK, Jindal N, Imchen S. Localized Pemphigus Vegetans without mucosal involvement. *Indian J Dermatol*,2014;59:210.
- Barzallo Viteri JF, Pulido GM, Sanabria Deseuza JA, León Dorantes G, *et ál.* Pénfigo vegetante de Hallopeau, *Rev Med Hosp Gen Mex* 2000; 63:192-195.
- Pizzariello G, Olivares L, Forero O, D Atri G *et ál.* Estudio retrospectivo de pacientes con pénfigo vegetante de Hallopeau en un período de 20 años y revisión de la literatura. *Dermatol Argent* 2011; 17: 294-300.
- Markopoulos AK, Antoniades DZ, Zaraboukas T. Pemphigus vegetans of the oral cavity. *Int J Dermatol*,2006: 425-428.
- Aldama AB, Gorostiaga G, Rivelli V, Garrigoza O, *et ál.* Pénfigo vegetante: dos casos con respuesta favorable al tratamiento. *Act Therap Dermatol*. 2004;27: 202-205.

7.b. Pénfigos superficiales.

7.b.1. Pénfigos Seborreicos. 7.b.2. Pénfigos Foliáceos.

- Fernández-Rueda P, Guevara-Cervantes JF, López LA, Salazar E, *et ál.* Pénfigo seborreico. *Dermatol Rev Mex* 2015; 59:303-309.
- Sánchez-Pérez J, García-Diez A. Pénfigo. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96: 336-339.

7.c. Formas especiales.

7.c.1. Pénfigo Herpetiforme.

- Marini M., Parra L., Casas J. Pénfigo herpetiforme. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Arch Argent Dermatol*. 2004; 54: 103-108.
- Kasperkiewicz M., Kowalewski C., Jablonska E. Pemphigus herpetiformis: from first description until now. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70: 780-787.

7.c.2. Síndrome Multiorgánico Autoinmune Paraneoplásico.

- Cervini AB, Tosi V, Kim SH, Bocian M, *et ál.* Pénfigo paraneoplásico/síndrome multiorgánico autoinmune paraneoplásico. Presentación de dos casos en la edad infantil. Revisión de la literatura. *Actas Dermosifilogr* 2010; 100: 879-886.
- Czemik A, Camilleri M, Pittelkow MR, Grando SA. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after. *Int J Dermatol* 2011; 50: 905–914.
- Frew JM, Murrell DF. Paraneoplastic Pemphigus (Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome): Clinical Presentations and Pathogenesis. *Dermatol Clin* 2011; 29: 419–425.
- Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, Shultz LD, *et ál.* Classification, clinical manifestations and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *Arch Dermatol* 2001; 137: 193–206.
- Virendra NS, Srivastava G. Paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *Int J Dermatol* 2009; 48: 162-169.

- Wieczorek M, Czernik A. Paraneoplastic pemphigus: a short review. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016; 9: 291-295.
- Caballero Escuti G, Chiesura V, Hernández M, Valente E, et ál. Dermatitis por depósito lineal de IgA: comunicación de tres casos y revisión de la literatura. *Arch. Argent. Dermatol.* 2014; 64: 7-10.
- Porro AM, Caetano L de V, Maehara L de S, Enokihara MM. Non-classical forms of pemphigus: pemphigus herpetiformis, IgA pemphigus, paraneoplastic pemphigus and IgG/IgA pemphigus. *An Bras Dermatol.* 2014; 89:96-106.
- Kartan S, Shi VY, Clark AK, Chan LS. Paraneoplastic pemphigus and autoimmune blistering diseases associated with neoplasm: characteristics, diagnosis, associated neoplasms, proposed pathogenesis, treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017;18: 105-126.
- Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9: 927-924.

7.c.3. Pénfigo a IgA.

- M. Bosio Bonet, Bonetto V, Juárez-Villanueva L, Valente E, et ál. Pénfigo por IgA variante dermatosis neutrofílica intraepidérmica. *Med Cutan Iber Lat Am* 2017; 45: 165-168.
- Neethu KC, Rao R, Balachandran C, Pai S. Juvenile IgA pemphigus: A case report and review of literature. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82: 439-442.
- Coll Puigserver MN., Rocamora Duran VA., Rodriguez IM. A propósito de un caso de pénfigo a Ig A, variante dermatosis neutrofílica intraepidérmica. *Med Cutan Iber Lat Am* 2015; 43:149-152.

7.c.4. Pénfigo inducido por fármacos.

- Brenner S, Goldberg I. Drug-induced pemphigus. *Clin in Dermatol* 2011: 29:455-457.
- Hayashida MA, Siqueira Pinheiro JR, Enokihara MMSES, Ribeiro de Azevedo Vasconcellos M, et ál. Biologic therapy-induced pemphigus. *An Bras Dermatol* 2017; 92: 591–593.
- Callander J, Ponnambath N. Pemphigus foliaceus induced by topical 5-fluorouracil. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41:443-444.
- Bauza A, Del Pozo LJ, Saus C, Martin A. Pemphigus-like lesions induced by imiquimod. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: E60-E62.
- Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Rev.* 2017.

7.c.5. Pénfigo Neonatal.

- Caillabet A, González C, Lucas I Pose Guillermo. Pénfigo vulgar neonatal: reporte de un caso clínico. *Arch de Pediatr Urug* 2019; 90:227-229.
- Solís Arias MP, Lammoglia Ordiales L, Vega-Memije ME. Pénfigo en el embarazo. Reporte de un caso y revisión bibliografía. Caso clínico. *Ginecol Obstet Mex* 2014; 82: 64- 69.

8. Scores de severidad de los pénfigos.

- Daniel BS, Hertl M, Werth VP, Eming R, *et ál.* Severety score indexes for blistering diseases. *Clin Dermatol* 2012; 30, 108-113.
- Hanna S, Kim M, Murrell DF. Validation studies of outcome measures in pemphigus. *Int J Womens Dermatol* 2016; 2: 128-139.
- Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, *et ál.* Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34:1900-1913.

9. Diagnóstico.

- Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, *et ál.* Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29:405-414.

9.a. Citodiagnóstico de Tzanck.

- Durdu M, Baba M, Seçkin D. The value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59:958-964.
- Ruocco V, Ruocco E. Tzanck smear, an old test for the new millenium: when and how? *Int J Dermatol.* 1999; 38:830-834.

9.b. Histopatología.

9.b.1. Pénfigo Vulgar. 9.b.2. Pénfigo Vegetante.

9.b.3. Pénfigo Superficial. 9.b.4. Pénfigo IgA.

9.b.5. Síndrome Multiorgánico Autoinmune Paraneoplásico.

- Wolff K, Goldsmith LA, Katz S, Gilchrest BA, *et ál.* Fitzpatrick *Dermatología en Medicina General*, 7° edición. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 2008; 459-468.
- Zaraa I, Sellami A, Bouguerra C, Sellami MK, *et ál.* Phemphigus vegetans: a clinical, histological, inmunopathological and prognostic study, *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011, 25:1160-1167.
- Ohata C, Ishii N, Furumura M. Locations of acantholysis in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Cutan Pathol* 2014; 41:880-889.
- Joly P, Litrowsky N. Phemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis) *Clin Dermatol* 2011;29: 432-436.
- Bosio Bonet M, Bonetto V, Juárez-Villanueva L, Valente E, *et ál.* Pénfigo por IgA variante dermatosis neutrofilica intraepidérmica. *Med Cutan Iber Lat Am* 2017; 45: 165-168.
- Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, *et ál.* Classification, clinical manifestations and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *Arch Dermatol* 2001; 137: 193-206.
- Mascaró Galy JM, Fernández PI y Herrero Mateu C. Pénfigo paraneoplásico. *Piel* 2007; 22:63-71.
- Ball de Picón E., Kok E. Pénfigo Paraneoplásico. *Dermatología Venezolana* 2008; 46:15-16.

9.c. Inmunofluorescencia.

9.c.1. Inmunofluorescencia Directa. 9.c.2. Inmunofluorescencia Indirecta.

- Mysorekar VV, Sumathy TK, Shyam Prasad. Role of direct immunofluorescence in dermatological disorders. *Indian Dermatol Online J*, 2015, 6: 172-180.
- Weiss D, Ristl R, Griss J, Bangert C. *et ál.* Autoantibody levels and clinical disease severity in patients with pemphigus. *Acta Derm Venereol*. 2015, 95:559-564.
- Sánchez-Pérez J, García-Diez A. Pénfigo. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96:340.

9.d. Técnica de ELISA.

- Weiss D, Ristl R, Griss J, Bangert C, *et ál.* Comparison of aggregated anti-desmoglein ELISA values and indirect immunofluorescence titres. *Acta Dermato Venereol* 2015; 95: 559-564.
- Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, Tron F, *et ál.* ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch Dermatol* 2009; 145:529-535.
- Sánchez-Pérez J, García-Diez A. Pénfigo. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96:341.

9.e. Inmunoblotting.

- Sánchez-Pérez J, García-Diez A.: Pénfigo. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96:341.

10. Diagnósticos diferenciales.

- Castellanos Iñiguez AA, Guevara Gutiérrez E. Pénfigo vulgar. *Dermatología Rev Mex* 2011, 55:73-83.

11. Tratamiento.

- Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, *et ál.* Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34:1900-1913.

11.a. Definiciones establecidas por el Comité Internacional de Pénfigo.

- Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, *et ál.* Consensus statement on definitions of disease, endpoints, and therapeutic for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008;586: 1043-1046.

11.b. ¿Cómo preparar al paciente que se va a inmunosuprimir?

11.b.1. Exámenes Complementarios. 11.b.2. Vacunación.

11.b.3. Quimioprofilaxis. 11.b.4. Medidas de prevención.

- Vacunación contra Neumococo. Lineamientos técnicos. *Manual del Vacunador*. 2017-2018.
- Comité de parasitología. Departamento de Enfermedades Emergentes y Reemergentes. Ministerio de Salud de Chile. Parte IV. Enfermedades de Chagas en pacientes inmunocomprometidos. *Rev Chil Infect* 2008; 25: 289-292.
- R. Jordán, A. Valledor. Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica. *Rev Arg Reumatol* 2014;25: 8-26.

11.c. Corticoterapia. 11.c.3.a.Corticoterapia Oral. 11.c.3.b.Terapia por pulsos. 11.c.3.c. Corticoides intralesionales. 11.c.3.d. Corticoides locales.

11.c.4 Efectos adversos.

- Sánchez-Pérez J, García-Diez A. Pénfigo. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96:341-356.

- Galofré JC. Manejo de los corticoides en la práctica clínica. *Rev Med Univ Navarra* 2009, 53: 9-18.

11.d. Rituximab.

11.d.1. Farmacocinética. 11.d.2. Farmacodinamia. 11.d.3. Dosis.

11.d.4. Estudios que deben ser solicitados antes de iniciar tratamiento.

- Tavakolpour S, Mahmoudi H, Balighi K, Abedini R, *et ál.* Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review. *Int Immunopharmacol.* 2017 10; 54:131-138.
- Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, *et ál.* First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* 2017; 20;389(10083):2031-2040.
- Schmidt E. Rituximab as first-line treatment of pemphigus. *Lancet* 2017; 20;389(10083):1956-1958.
- Herbert V, Joly P. Rituximab in pemphigus. *Immunotherapy* 2018;10: 27-37.
- Wang H, Liu C, Li Y, Huang Y. Efficacy of rituximab for pemphigus: A systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol* 2015; 95:928-932.
- Sanchez J, Ingen-Housz-Oro S, Chosidow O, Antonicelli F, *et ál.* Rituximab as single long-term maintenance therapy in patients with difficult to treat pemphigus. *JAMA Dermatol.* 2018, 1;154:363-365.
- Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, Tron F, *et ál.* ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch Dermatol* 2009; 145:529-535.
- Morgado Carrasco D, Giavedoni P, Fustá Novell X, Iranzo P. FR-Rituximab, una revolución en el tratamiento del pénfigo. *Actas Dermosifilogr.* 2018; 109: 177-178.
- Boulard C, Duvert Lehembre S, Picard-Dahan C, Kern JS, *et ál.* Calculation of cut-off values based on the ABSIS and PDAI pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. *Br J Dermatol.* 2016; 175: 142-149.

11.e. Azatioprina.

11.e.1. Farmacocinética. 11.e.2. Farmacodinamia.

11.e.3. Dosis. 11.e.4. Efectos adversos.

11.e.5. Contraindicaciones. 11.e.6. Interacciones.

- Suárez Fernández R, España Alonso A, Herrero González *et ál.* Manejo práctico de las enfermedades ampollosas autoinmunes más frecuentes. *Actas Dermatosifilogr* 2008;99: 442.
- Olszewska M, Kolacinska Strasz Z, Sulej J *et ál.* Efficacy and safety of Cyclofosfamide, Azatioprine, and Cyclosporine as Adjuvant Drugs in Phephigus Vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 85- 92.
- Álvarez Abella A, Martín Sala S, Figueras Nart I *et ál.* Tratamiento de los pénfigos. *Piel (Barc)* 2012; 27:90- 97.
- 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.
- Saldana M, Torres Camacho P, Arellano Mendoza I. Uso de metrotexato, azatioprina y micofenolato de mofetilo en dermatología. *DCMQ* 2017; 15:45-54.
- Anstey AV, Walkelin S, Reynolds NJ. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. *Br J Dermatol* 2004; 151:1123-1132.

11.f. Ciclofosfamida.

11.f.1. Farmacocinética. 11.f.2. Farmacodinamia. 11.f.3. Dosis.

11.f. 4. Efectos adversos. 11.f.5. Contraindicaciones. 11.f.6. Interacciones.

- Sáenz de Cantele AM, Vera TJ, Chocrón C Bizarri E, *et ál.* Uso de ciclofosfamida en pénfigo vulgar. Reporte de 8 casos y seguimiento en 6 años. *Dermatología Venezolana* 2003, 41:15-18.
- Kim J, Chan JJ. Cyclophosphamide in dermatology. *Australas J Dermatol* 2017; 58: 5-17.
- Leis Dosil V, Prats-Caelles I. Manejo práctico de inmunosupresores en dermatología. *Actas Dermosifiliogr* 2018; 109: 24-34.

11.g. Metotrexato.

11.g.1. Farmacocinética. 11.g.2. Farmacodinamia.

11.g.3. Dosis y vías de administración. 11.g.4. Efectos adversos.

11.g.5. Contraindicaciones. 11.g.6. Interacciones.

- Torres-Camacho P, Arellano Mendoza MI. Uso de metotrexato, azatioprina y micofenolato de mofetilo. *Dermatología CMQ* 2017;15: 45-48.
- Moore Megan M, Strober Bruce E. Citotóxicos tópicos e intralesionales. Wolff K, Goldsmith LA, Katz S, Gilchrest BA, *et ál.* *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*, Editorial Panamericana 7° edición. Buenos Aires, 2008;Tomo 4; 2124.
- Edmundson WF, Guy WB. Treatment of psoriasis with folic acid antagonists, *AMA Arch Derm* 1958; 78: 200-203.
- Serrano P, Mascaró J. Metotrexato: actualización en el tratamiento de la psoriasis, *Piel* 2006; 21: 358-363.
- Puig L. Metotrexato: novedades terapéuticas, *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 583-589.
- Kremer JM, Galivan J, Streckfuss A, Kamen B. Methotrexate metabolism analysis in blood and liver of rheumatoid arthritis patients. Association with hepatic folate deficiency and formation of polyglutamates, *Arthritis Rheum* 1986; 29: 832-835.
- Carretero-Hernández G. Metotrexato en psoriasis: ¿es necesaria una dosis de prueba?, *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103:1-4.
- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K *et ál.* Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients psoriasis (champion). *Br J Dermatol* 2008; 158: 558-566.
- Sehtman A, Salinas AM, Sotomayor JK, Donatti LB, *et ál.* Metotrexato. Aplicaciones en Dermatología. *Act Terap Dermatol* 2012; 35: 6-19.

11.h. Dapsona.

11.h.1. Farmacocinética. 11.h.2. Farmacodinamia.

11.h.3. Dosis y monitoreo. 11.h.4. Efectos adversos.

11.h.5. Contraindicaciones. 11.h.6. Interacciones.

- Miller MC, Moreno Coutino G. Dapsona: su uso en dermatología. *Dermatología CMQ* 2014; 12:47-51.
- Maguiña Vargas C, Ugarte C. Dermatología tropical. Usos actuales de la Dapsona (diaminodefensulfona): DDS. *Folia Dermatologica Peruana* 2001;12, 2.
- Figueroa CE, Salazar PB, Sehtman A, Donatti LB, *et ál.* Dapsona. Aplicaciones en Dermatología. *Act Terap Dermatol* 2011; 34: 142-153.

11.i. Mofetil Micofenolato.

11.i.1. Farmacocinética. 11.i.2. Farmacodinamia.

11.i.3. Dosis. 11.i.4. Efectos adversos. 11.h.6. Interacciones.

- Mimouni D, Anhalt GJ, Cummins DL, Cummins DL, *et ál.* Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2003; 139:739–742.
- Allevato M, Donatti L. Mofetil Micofenolato. *Act Terap Dermatol.* 2006; 29: 222-231.
- Orvis AK, Wesson SK, Breza TS Jr, Church AA, *et ál.* Mycophenolate mofetil in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60:183-199.
- Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, *et ál.* British Association of Dermatologists guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2017; 177:1170–1201.

11.j. Plasmaféresis.

11.j.2. Reacciones adversas. 11.j.3. Contraindicaciones

- Bambuer R, Burgard D, Schiel R. Therapeutics apheresis in dermatological diseases. Clinical Medicine insights. *Therapeutics* 2015 ;53-62.
- Fridey J, Kaplan A, Therapeutic apheresis indications and technology; *Up to date* Jan 2017.
- Brian Wu. Plasmapheresis for skin disease; *DermNet New Zealand*; 2017.

11.k. Inmunoglobulinas.

11.k.1. Farmacocinética. 11.f.2. Farmacodinamia.

11.k.3. Dosis. 11.k.4. Efectos adversos.

- Navarro-Trivino FJ, Pérez-López I, Ruiz-Villaverde R. Dermatología e inmunoglobulinas. ¿A quién y cómo administrarlas? *Actas Dermosifiliogr.* 2018; 109: 323-330.
- Berbotto G. Inmunoglobulinas endovenosas, *Rev Rheumatol. Argen.* 2010; 21: 4-7.
- Berrón, R., Espinosa, F., Márquez, M., Sainos A., *et ál.* *Rev Alerg Mex* 2005;52: 42-50.
- Jolles, S. High-dose intravenous immunoglobulin (hd IVIg) in the treatment of autoimmune blistering disorders. *Clin Exp Immunol* 2002; 129:385–389.
- Jolles, S. A review of high-dose intravenous immunoglobulin (hd IVIg) in the treatment of the autoimmune blistering disorders. *Clin Exp Dermatol.* 2001; 26: 127-131.
- Ahmed AR, Dahl M. Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Arch Dermatol.* 2003; 139:1051-1059
- Enk A, Hadaschik E, Eming R, Fierlbeck G, *et ál.* European Guidelines (S1) on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30:1657-1669.
- Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, *et ál.* Pemphig us. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29:405-414.
- Forbat, E, Ali FR., Al-Niaimi F. Intravenous immunoglobulins in dermatology. Part 1: biological mechanisms and methods of administration. *Clin Exp Dermatol.* 2018: 43: 513-517.
- Dourmishev L, Guleva D, Miteva L. Intravenous Immunoglobulins: Mode of Action and Indications in Autoimmune and Inflammatory Dermatoses. *Int J Inflamm.* 2016. [Online]. doi: 10.1155/2016/3523057. Consulta Junio 2018.

- Shoenfeld Y. The idiotypic network in autoimmunity: antibodies that bind antibodies that bind antibodies. *Nat Med.* 2004; 10:17-18.
- Ruetter A, Luger T. High-dose intravenous immunoglobulins: An approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:1010-1024.
- Baum S, Scope A, Barzilai A, Azizi E, *et ál.* The role of IVIg treatment in severe pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006, 20: 548–552.
- Bystryń JC, Jiao D, Natow S. Treatment of pemphigus with intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:358-363.
- Aoyama Y. What's new in IV immunoglobulin therapy and pemphigus: High-dose IV immunoglobulin therapy and its mode of action for treatment of pemphigus. *J of Dermatol* 2010; 37: 239–245.
- Dahl MV, Bridges AG. Intravenous immune globulin: fighting antibodies with antibodies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:775-783.
- Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, *et ál.* A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:595-603.
- Svecova D. IVIG therapy in pemphigus vulgaris has corticosteroid-sparing and immunomodulatory effects. *Australas J Dermatol.* 2016; 57:141-144.
- Gürçan H, Ahmed R. Efficacy of Various Intravenous Immunoglobulin Therapy Protocols in Autoimmune and Chronic Inflammatory Disorders. *Ann Pharmacother* 2007; 41:812-823.
- Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous Immunoglobulin Adverse Effects and Safe Administration. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2005; 29:173-184.
- Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmunity Rev* 2007; 6: 257-259.
- Sami N, Qureshi A, Ruocco E, Ahmed AR. Corticosteroid sparing effect of intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1158-1162.
- Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, *et ál.* Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. *J Am Acad. Dermatol.* 2020: 83: 575-585.
- Engineer L, Bhol K, Ahmed R. Analysis of current data on the use of intravenous immunoglobulins in management of pemphigus vulgaris, *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1049-1057.
- Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 679–690.
- Arnold D, Burton J, Shine B, Wojnarowska F, *et ál.* An 'n-of-1' placebo-controlled crossover trial of intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy in refractory pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 2009; 160:1098-1102.
- Ahmed A, Gurcan G. Use of intravenous immunoglobulin therapy during pregnancy in patients with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011, 25:1073-1079.

ABREVIATURAS

6-MP:	6-mercaptopurina
6-TIMP:	6-tioinosina 5-monofosfato
Ac:	anticuerpos
ACV:	accidente cerebrovascular
Ag:	antígeno
ANMAT:	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
AutoAc:	auto anticuerpos
AZA:	azatioprina
BP:	<i>hemidesmosomal bullous pemphigoid antigens</i> por sus siglas en inglés: antígenos del penfigoide ampollar
CFX:	ciclofosfamida
CMH:	complejo mayor de histocompatibilidad
CS:	corticoides
Dg:	desmogleína
DNIE:	dermatosis por IgA neutrofílica intraepidérmica
DPS:	dermatosis pustulosa subcórnea
EICH:	enfermedad injerto vs huésped
ELISA:	ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas
EMA:	<i>European Medicines Agency</i> por sus siglas en inglés. Agencia Europea de Medicamentos
EV:	endovenoso
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i> , por sus siglas en inglés. Administración de Alimentos y Medicamentos
FNT:	factor de necrosis tumoral
HGPRT:	hipoxantina guanina fosforibosil transferasa
HLA:	<i>human histocompatibility leukocyte antigen</i> por sus siglas en inglés antígeno leucocitario humano
IAM:	infarto agudo de miocardio
IF:	inmunofluorescencia
IFD:	inmunofluorescencia directa
IFI:	inmunofluorescencia indirecta
IG:	inmunoglobulinas
IL:	interleuquina
IMPDH:	inosina monofosfato deshidrogenasa.
MMF:	mofetil micofenolato
NET:	necrólisis epidérmica tóxica
PDAI:	<i>Penphigus Disease Area Index</i>
PF:	pénfigo foliáceo
PH:	pénfigo herpetiforme
PiGA:	pénfigo por Inmunoglobulina A
PMF:	plasmaferesis
PMN:	polimorfonucleares
PN:	pénfigo neonatal
PNJ:	<i>Pneumocystis jirovecii</i>
PS:	pénfigo seborreico
PV:	pénfigo vulgar
PVe:	pénfigo vegetante
RTX:	rituximab
SMAP:	síndrome multiorgánico autoinmune paraneoplásico
TMS:	trimetoprima sulfametoxazol
TPMT:	tiopurin metil transferasa
TVP:	trombosis venosa profunda
VHB:	virus hepatitis B
XO:	xantino oxidasa