



GUÍAS DE MANEJO DE
PENFIGOIDE
AMPOLLAR
ACTUALIZACIÓN 2025

GRUPO DE TRABAJO
ENFERMEDADES AMPOLLARES AUTOINMUNES

GUÍAS DE MANEJO DE
PENFIGOIDE AMPOLLAR
ACTUALIZACIÓN 2025





COMISIÓN DIRECTIVA
SOCIEDAD ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA
2025-2026

PRESIDENTE	Dra. Viviana Leiro
VICE PRESIDENTE	Dra. Ana Clara Torre
SECRETARIO GENERAL	Dr. Mauro M. Coringrato
PRO SECRETARIA GENERAL	Dra. María Valeria Angles
SECRETARIA CIENTÍFICA	Dra. María Victoria I. Cordo
PRO SECRETARIA CIENTÍFICA	Dra. Emilia N. Cohen Sabban
TESORERA	Dra. Cristina B. Pascutto
PROTESORERO	Dr. Julio Gil
SECRETARIA DE ACTAS	Dra. Cecilia E. Ventrice
VOCALES TITULARES	Dr. Marcelo G. Label Dr. Luis D. Mazzuocolo Dra. Ana Karina Ochoa Dra. María de los Ángeles Aredes Dra. Gabriela Bendjuia Dr. Bernardo C. Kantor
VOCALES SUPLENTE	Dra. Mariana J. Martínez Dr. Luis A. Bollea Garlatti Dra. Gisela Vaglio Giors Dra. María Inés Hernández Dra. María Rosario Peralta
ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN TITULARES	Dr. Ítalo R. Aloise Dra. Liliana Olivares Dra. Mirta Fortino
SUPLENTE	Dra. Sonia Rodríguez Saa Dr. Eduardo De Carli
DIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA	Dra. Marta La Forgia
DIRECTORA DE RELACIONES CON LA COMUNIDAD E INTERNACIONALES	Dra. Andrea Santos Muñoz
DIRECTORES DE PRENSA Y DIFUSIÓN	Dr. Hernán Staiger Dra. Cecilia Ventrice

GRUPO DE TRABAJO DE ENFERMEDADES AMPOLLARES AUTOINMUNES

AUTORES

DIRECTORAS *

* Dra. Luciana Cabral Campana

Médica Dermatóloga de planta, Sector Enfermedades Ampollares Autoinmunes, Servicio de Dermatología Hospital J.M. Ramos Mejía. Buenos Aires. Argentina. Coordinadora del Grupo de Trabajo de Enfermedades Ampollares Autoinmunes de SAD. Sub Directora de la Unidad Docente de la Carrera de Especialista de la UBA. Docente UBA.

* Dra. Monica Di Mi Milia

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

* Dra. Olga L. Forero *

Médica Dermatóloga de planta, Sector de Enfermedades Ampollares Autoinmunes, Servicio de Dermatología, Hospital "F. J. Muñiz", Buenos Aires. Docente de la Carrera de Especialista de Dermatología de la Universidad de Buenos Aires (UBA). Jefa de trabajos prácticos de la Cátedra de Dermatología de la UBA, sede Hospital "F. J. Muñiz". Autora del Libro: Dermatitis Ampollares Autoinmunes; Haga su diagnóstico.

* Dra. M. Emilia Candiz *

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

INTEGRANTES

Dra Cinthia Dickson¹, Dr. Ramón Fernandez Bussy², Ada L López di Noto³, Dr. Diego Martín Loriente⁴, Dra Eugenia Miraglia⁵, Dra. Ana Mordoh⁶, Dra. Micaela Ota⁷, Dra. Mariana Papa⁸, Dra. Julia Riganti⁹, Dra. Graciela Rodríguez Costa¹⁰, Dra. Ana Clara Torre¹¹, Dr. Guido Ubaldini¹², Cecilia Veciño Rodríguez¹³.

¹ Médica Dermatóloga. Docente de la Carrera de Especialista de Dermatología de la UBA.

² Jefe de Trabajos Prácticos Universidad Nacional de Rosario, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe.

³ Médica de planta del Hospital Italiano de Buenos Aires. Consultorio de Enfermedades Ampollares.

⁴ 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.

⁵ Médica Dermatóloga. Encargada del consultorio de Inmunodermatología del Hospital General de Agudos "Dr Cosme Argerich", Buenos Aires.

⁶ Médica Dermatóloga. Jefa de trabajos prácticos Cátedra Dermatología Hospital de Clínicas "José de San Martín". Magister en Biología Molecular Médica UBA. Investigadora asociada del Centro de Investigaciones Oncológicas Fundación Cáncer.

⁷ Médica Dermatóloga, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Santa Fe.

⁸ Profesora en Medicina. Jefa de Servicio de Dermatología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba. Encargada del consultorio de Enfermedades Ampollares Autoinmunes Hospital Córdoba, Córdoba.

⁹ Médica Asociada Dermatóloga, Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

¹⁰ Médica Dermatóloga, ex encargada del Consultorio de Enfermedades Ampollares Autoinmunes, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Buenos Aires.

¹¹ Médica de Planta, Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Profesora Asociada del Instituto Universitario Hospital Italiano. vicepresidenta de la Sociedad Argentina de Dermatología.

¹² Médico de Planta, Servicio de Dermatología, Hospital Británico, Buenos Aires.

¹³ Médica de planta, Sala de Dermatología Hospital "Diego E. Thompson", Buenos Aires.

* Los autores son miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedades Ampollares Autoinmunes de la Sociedad Argentina de Dermatología.

Propietaria de las Guías de Manejo de Penfigoide Ampollar. Actualización 2025 Sociedad Argentina de Dermatología; Asociación Civil (SAD)

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

Coordinación, supervisión y administración: Andrea Rovelli - E-mail: educacion@sad.org.ar – www.sad.org.ar

TABLA DE CONTENIDOS

Grupo elaborador: Esta guía fue desarrollada por un panel de expertos que forman parte del grupo de trabajo de enfermedades ampollares de la SAD, perteneciente a diferentes hospitales de CABA y del interior del país.

Alcances y objetivos de la guía: Esta guía está destinada a médicos dermatólogos y en formación para facilitar el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades ampollares autoinmunes que afecten personas adultas. Abordaremos su fisiopatogenia, posibles desencadenantes, sus manifestaciones clínicas, diagnóstico, diagnósticos diferenciales y opciones terapéuticas.

Búsqueda bibliográfica: Se utilizaron como buscadores PubMed, Google y RIMA.

Marco metodológico: Si bien esta guía no está realizada con metodología GRADE en el apartado de tratamiento hemos implementado el método Delphi para definir por consenso las indicaciones.

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



GLOSARIO

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

PENFIGOIDE AMPOLLAR

1. Definición

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

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

Bibliografía

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

2. Fisiopatogenia

En la fisiopatogenia del penfigoide ampollar (PA) la predisposición genética, los gatillantes ambientales y su asociación con otros desórdenes autoinmunes dan cuenta de la naturaleza multifactorial del mismo.¹

Su desarrollo se encuentra relacionado con la presencia de autoanticuerpos (AAcs) que actúan principalmente contra dos antígenos de la zona de la membrana basal (ZMB): BP180 y BP230. Ambos son componentes del hemidesmosoma, responsable de la adhesión dermoepidérmica. El BP180 (BPAg2) es una glicoproteína transmembrana cuyo dominio extracelular NC16A constituye el epítipo antigénico en prácticamente todos los pacientes con PA, mientras que BP230 (BPAg1) es una proteína intracelular perteneciente a la familia de las plaquinas que presenta un dominio globular C-terminal con

el que interaccionarían los anticuerpos. Esta reactividad se observa en el 40 – 60% de las pacientes con PA.¹

Los autoanticuerpos circulantes son predominantemente IgG (IgG1, IgG3, IgG4) aunque hasta en un 60% de pacientes con PA se han detectado IgE anti-BP180.¹ El PA se encuentra asociado con el CMH clase II alelo HLA-DQB1*03:01 encargado de la presentación de antígenos a linfocitos T CD4+.² En el PA existiría un desequilibrio entre la actividad disminuida de células T reguladoras y la presencia de linfocitos Th2 que aumenta liberando IL-4 encargada de la activación de linfocitos B y la consiguiente producción de AAcs. A su vez, IL-4, IL-13 e IL-31 están involucradas en la maduración y quimiotaxis de eosinófilos e inducción del prurito.³ Otras citocinas que intervienen en la fisiopatogenia son IL-17 e IL-23 generadas por células CD3+ y neutrófilos que estimulan la producción de IL-1β en macrófagos y aumento de la metaloproteínasa de matriz-9 (MMP-9) y la elastasa de neutrófilos, enzimas involucradas en la formación de ampollas.³

Un mecanismo fundamental en el desarrollo del PA es la activación del complemento. En pacientes con PA, la clásica vía de activación que ocurre tras la unión del anticuerpo IgG1 e IgG3 con el antígeno, se evidencia con la presencia de depósitos de C3 en ZMB en la inmunofluorescencia directa (IFD) de piel perilesional. C3a y C5a liberados por esta vía intervienen en la degradación de mastocitos, mientras que C5a posibilita la quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares. Así mismo, la formación final del complejo de ataque de membrana (CAM) genera citotoxinas que dañan directamente las células basales de la epidermis.

Otros mecanismos independientes de la vía

del complemento ocurren principalmente en períodos tempranos de la enfermedad cuando predomina la presencia de IgG4. Estos incluyen: la internalización de BP180 con disminución significativa de la adhesión, liberación directa de citoquinas (IL-6 e IL-8) por parte de los queratinocitos que promueve el reclutamiento de neutrófilos e inducción de la degradación de mastocitos y activación de eosinófilos directamente por anticuerpos de tipo IgE.³

Estos mecanismos que concluyen con la degradación de mastocitos y la formación de un infiltrado compuesto por neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y basófilos que liberan factores inflamatorios y enzimas proteolíticas conducen a la destrucción de BP180 y BP230 con la consiguiente formación de ampollas en la ZMB.

Bibliografía

1. Akbarialiabad H, Schmidt E, Patsatsi A, Lim YL, Mosam A, Tasanen K, Yamagami J, Daneshpazhooh M, De D, Cardones ARG, Joly P, Murrell DF. Bullous pemphigoid. *Nat Rev Dis Primers*. 2025 Feb 20;11(1):12. doi: 10.1038/s41572-025-00595-5. doi: 10.1038/s41572-025-00605-6. PMID: 39979318.
2. Pratasava V, Sahni V.N., Suresh A, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparthi K. Bullous Pemphigoid and Other Pemphigoid Dermatoses. *Medicina* 2021, 57, 1061. <https://doi.org/10.3390/medicina57101061>.
3. Maglie R, Solimani F, Didona D, Pipitò C, Antiga E, Di Zenzo G (2023). The cytokine milieu of bullous pemphigoid: Current and novel therapeutic targets. *Front. Med.* 10:1128154. doi: 10.3389/fmed.2023.1128154.

3. Factores de riesgo y desencadenantes de PA

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

Tabla 1. Factores de riesgo y desencadenantes para Penfigoide Ampollar. AINES: antiinflamatorios no esteroideos, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, anti DPP-IV: inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV, anti PD-1/PDL-1: anticuerpos monoclonales dirigidos a las vías de la proteína de

muerte celular programada 1 y al ligando de muerte celular programada 1, Anti TNF: Inhibidores del factor de necrosis tumoral. HHV: Virus Herpes Humano. CMV: Citomegalovirus. VEB: virus de Epstein-Barr.

HIV: Virus de la Inmunodeficiencia Humana. VHB: Virus Hepatitis B. VHC: Virus de Hepatitis C. RUV: Radiación ultravioleta.

Edad: es el factor de riesgo más importante, sobre todo en mayores de 60 años.¹

- **Enfermedades neurológicas:** los mecanismos patogénicos de esta asociación no se conocen con exactitud.

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

- **Enfermedades dermatológicas inflamatorias:** el PA se ha asociado a psoriasis y liquen plano. En ellas, el daño a la ZMB junto al reclutamiento de linfocitos activados y la aparición de numerosas células presentadoras de Ag, conduciría a la exposición de los Ag y la inducción de Ac contra BP180 y/o BP230 (fenómeno de dispersión de epítopos).^{1,2}

- **Fármacos:** se plantea la hipótesis de que ciertos fármacos pueden modificar la respuesta inmune o alterar Ag de la ZMB en pacientes genéticamente predispuestos, con la inactivación de células T reguladoras y estimulación de clones de células B que reconocen auto-Ag e inducen la producción de Ac. En ocasiones es difícil distinguirlo de la forma clásica de PA, aunque los pacientes suelen ser más jóvenes y en promedio se desarrolla 3 meses después de introducir el nuevo fármaco. Presentan buen pronóstico, en general con una respuesta favorable al tratamiento luego de retirar el medicamento inductor.

Tabla 1. Factores de riesgo y desencadenantes para PA

Edad	- Mayores de 60 años
Enfermedades neurológicas y psiquiátricas	<ul style="list-style-type: none"> - Esclerosis múltiple - Demencia - Enfermedad de Parkinson - Enfermedad cerebrovascular - Epilepsia - Esquizofrenia - Trastornos de personalidad
Enfermedades dermatológicas inflamatorias	<ul style="list-style-type: none"> - Liquen plano - Psoriasis
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> - AINES (Ibuprofeno) - IECA <ul style="list-style-type: none"> - Enalapril - Captopril - Diuréticos <ul style="list-style-type: none"> - Furosemida - Espironolactona - D-penicilamina - Neurolépticos <ul style="list-style-type: none"> - Fenotiazina - Fluoxetina - Antibióticos <ul style="list-style-type: none"> - Ampicilina - Amoxicilina - Ciprofloxacina - Anti DPP- IV (gliptinas) <ul style="list-style-type: none"> - Vildagliptina - Linagliptina - Anti PD-1/PDL-1 <ul style="list-style-type: none"> - Pembrolizumab - Nivolumab - Durvalumab - Anti TNF - Yoduro de potasio
Infecciones	<ul style="list-style-type: none"> - VIH - HHV - CMV - VEB - VHB y VHC - <i>Helicobacter Pylori</i>
Factores físicos	<ul style="list-style-type: none"> - Trauma - RUV (PUVA, UVB o fototerapia dinámica)
Vacunas	<ul style="list-style-type: none"> - Difteria / Tétanos/ Tos ferina (DPT) - <i>Haemophilus influenza B</i> - Poliomielitis - Neumococo - Gripe porcina.

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

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

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

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

Bibliografía

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

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

4. Clínica

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

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

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

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

Variantes clínicas de PA:²⁻⁵

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

Bibliografía

1. Jainta S, Sitaru C, Zillikens D. Penfigoide ampolloso y herpes gestationis. España Alonso A, Mascaró Galy JM. Enfermedades Ampollosas. Aula Médica Ediciones, Madrid, 2004: 149-158.
2. Culton DA, Liu Z, Diaz LA. Penfigoide Ampollar. Goldsmith L, Katz S, Gilchsrest B, Paller A, et ál. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. Ed. Panamericana (8ª edición), Buenos Aires, 2014: 607-615.
3. Bernard P, Borradori L. Grupo del Penfigoide. Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. Dermatology. 4ta Ed. Elsevier Health 2017: 510-525.
4. Coelho C, Moya J, Spelta G, Alonso L, et ál. Penfigoide ampollar: análisis retrospectivo de 45 casos. *Dermatol Argent* 2011;17 : 387-395.
5. Riganti J, Franco M, Vaglio GG, Valeria PM, et ál. Penfigoide ampollar atípico: Presentación de tres casos. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica* 2013;11:2934.

5. Score de severidad

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

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

**Tabla 2. Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI)**

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

ABSIS fue desarrollado en 2007 para el seguimiento de los pacientes con pénfigo (Tabla 3). Esta escala diferencia lesiones cutáneas y mucosas. Para puntuar las primeras, toma en cuenta el tipo y extensión de la enfermedad, que se obtiene mediante la “regla de los 9” o la “regla de las palmas” (1 palma equivale al 1 % de la superficie corporal). Una vez estimada

el área afectada se realiza una multiplicación por un factor común. El puntaje varía de 0 a 260. Para las lesiones mucosas (menos frecuentes en PA) se consideran dos valoraciones: la existencia de lesiones y la severidad (disconfort ante la ingesta). Este método es menos preciso que BPDAl, en particular cuando las áreas afectadas son pequeñas.^{1,4}

Tabla 3. ABSIS

PIEL:

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

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

- Ampollas y erosiones: x 1,5

- Erosiones secas: x 1

- Erosiones reepitelizadas: x 0,5

Puntuación cutánea = Extensión x Gravedad = 0-150 puntos

MUCOSA ORAL:

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

1 / 2 Mucosa gingival superior / inferior

3 / 4 Mucosa labial superior / inferior

5 / 6 Mucosa yugal derecha / izquierda

7 Lengua

8 Suelo de la boca

9 / 10 Paladar duro / blando

11 Faringe

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

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

1 si esto ocurre siempre

0'5 si ocurre a veces

0 si no sucede nunca

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

Puntuación 1 (Extensión: 0-11) = puntos

Puntuación 2 (Gravedad: 0-45) = puntos

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

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

Bibliografía

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

6. Diagnóstico

6.a. Citodiagnóstico de Tzanck¹

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

6.b. Histopatología (HP)^{2,3}

Las características dependen del tipo de lesión biopsiada.

En las lesiones iniciales o prodrómicas se observa espongiosis eosinofílica. Si la lesión biopsiada es una ampolla se evidencia despegamiento subepidérmico con eosinófilos en su interior e infiltrado inflamatorio eosinofílico en dermis superficial.

6.c. Inmunofluorescencia^{4,5}

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

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

- Inmunofluorescencia indirecta (IFI): es un método serológico que detecta AclgG circulantes con patrón lineal en ZMB, en alrededor del 70% de los pacientes con PA.

- Técnica de salt-split: consiste en la incubación de la muestra en cloruro de sodio al 1 molar, con el objetivo de lograr una ampolla artificial cuyo clivaje ocurre a nivel de la lámina lúcida (Figura 2). En el caso del PA los Ac se unen al techo (lado epidérmico) de esta ampolla, sitio donde se ubican sus blancos antígenicos. Este hallazgo es útil para diferenciarlo de otras entidades de la UDE como la epidermólisis ampollar adquirida (EAA) donde los Ac impactan en la base (lado dérmico) de la ampolla.

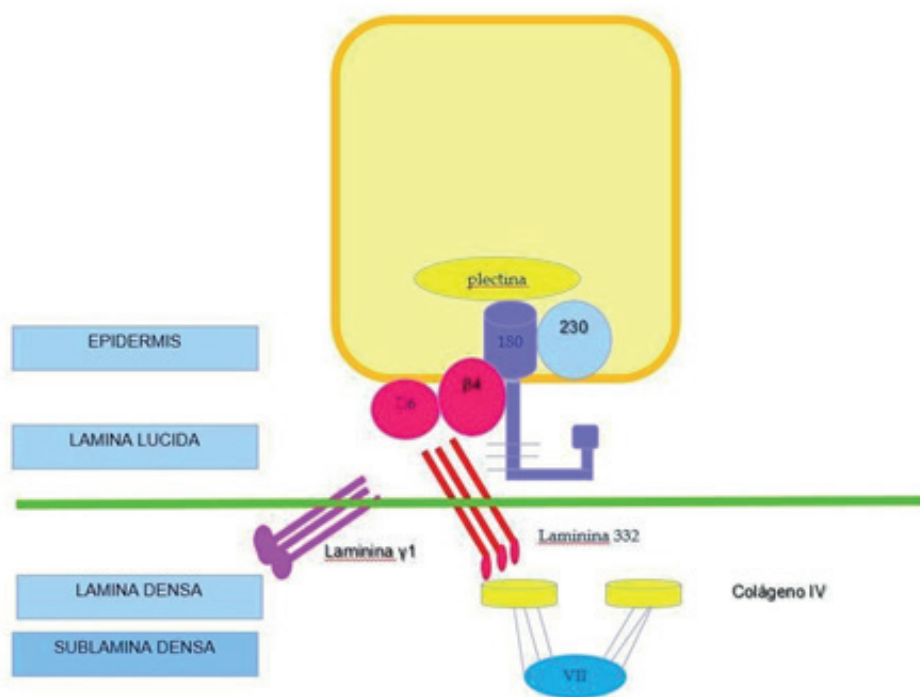


Figura 2: sitio de clivaje artificial con técnica de salt-split.

6.d. Técnica de ELISA

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

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

6.e. Immunoblote Inmunoprecipitación

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

Bibliografía

1. Yaeen A, Masood Ahmad Q, Farhana A, Shah P, et al. Diagnostic value of Tzanck smear in various erosive, vesicular, and bullous skin lesions. *Indian Dermatol Online* 2015; 6: 381–386.
2. Bernard P, Borradori L. Grupo de penfigoides. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatología* 3ra ed. Filadelfia, Pa. Elsevier Saunders; 2012: 475-490.
3. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet*. 2013 (9863); 381:320–32.
4. Pohla-Gubo G, Hintner H. Direct and indirect immunofluorescence for the diagnosis of bullous autoimmune diseases. *Dermatol Clin* 2011; 29: 365–372.
5. Magro CM, Roberts Barnes J, Crowson A. Direct Immunofluorescence testing in the diagnosis of immunobullous diseases. *Dermatol Clin* 2012; 30: 763–780.
6. Candiz ME, Forero O, Olivares L, Muñoz de Toro M, et al. Diagnóstico serológico de patologías ampollares autoinmunitarias. *Dermatol Argent* 2018; 24: 177–184.

7. Diagnósticos diferenciales

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

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

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

Otros diagnósticos diferenciales incluyen a las DAA acantolíticas.¹ Existen además otras enfermedades no ampollares que, si bien poseen características fisiopatológicas distintas, en su presentación clínica pueden tener similitudes con el PA, como ser eritema multiforme, farmacodermia, impétigo, síndrome de Sweet, urticaria, eccema, prurigo, escabiosis, exantemas virales, liquen plano ampollar, entre otras.^{2,3}

Bibliografía

1. Pérez DL., Forero OL., Olivares L., Candiz ME. Dermatitis ampollares subepidérmicas neutrofílicas. *Dermatol Argent* 2016; 22: 171-182.
2. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol* 2019; 94:133146.
3. Ganapathineedi B, Mehta A, Dande S, Shinde A, et ál.. Bullous Pemphigoid with Atypical Skin Lesions and Acute Interstitial Nephritis: A Case Report and Focused Literature Review. *Am J Case Rep* 2019;20:212-218.

8. PA y asociaciones

8.a. PA y enfermedades neurológicas

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

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

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

Las enfermedades más frecuentemente asociadas se mencionan en la tabla 1. En general, los trastornos neurodegenerativos preceden al compromiso cutáneo por meses a años.¹⁻³

8.b. PA y neoplasias

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

Se describe vinculación con carcinomas del

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

8.c. PA y otras asociaciones

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

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

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

Bibliografía

1. Milani-Nejad N, Zhang M, Kaffenberger J. The association between bullous pemphigoid and neurological disorders: a systematic review. *Eur. J. Dermatol* 2017; 27: 472–481.
2. Yang YW, Chen YH, Xirasagar S, Lin HC. Increased Risk of Stroke in Patients With Bullous Pemphigoid: A Population-Based Follow-Up Study. *Stroke* 2011;42:319-323.
3. Lai YC, Yew YW, Lambert WC. Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016, 30: 2007–2015.
4. Vega González MT, Peña Ortiz J, Ramos Garibay A, Llergo Valdez R. Penfigoide ampolloso asociado con carcinoma epidermoide de pene. Comunicación de un caso y revisión bibliográfica. *Dermatología Rev Mex* 2009; 53: 100-105.
5. Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, Cazzaniga S, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:1090-1096.
6. Phan K, Goyal S, Murrell DF. Association between bullous pemphigoid and psoriasis: Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Australas J Dermatol* 2019;60:23–28.
7. Cabanillas-Becerra J, Guerra-Arias C. Penfigoide ampolloso. *Dermatol Peru* 2011; 21: 70-75.

9.Tratamiento

9.a. Introducción

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

9.b. Desarrollo de opciones terapéuticas

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

Se establece que se llega a un consenso para recomendar la utilización de un fármaco cuando entre el 65-70% de los participantes están de acuerdo con usarlo

Si no se llega a ese porcentaje no hay acuerdo y debe realizarse una segunda ronda Delphi de votación previa aclaración de los puntos en discusión.

9.b.1. Glucocorticoides

- Corticoterapia local: se indica en formas localizadas como tratamiento de inicio o complementario a los GC sistémicos. Deben emplearse corticoides tópicos de alta o mediana potencia.¹

Hay consenso entre los expertos en utilizar glucocorticoides tópicos ya que: 100 % del panel de expertos utiliza corticoides tópicos como complemento a un tratamiento sistémico o si existen escasas lesiones.

- Corticoterapia sistémica: Meprednisona o prednisona.

Dosis: es 0,5 - 1 mg/kg/día de prednisona o equivalentes. La dosis inicial debe mantenerse hasta el cese de la actividad (no aparición de nuevas ampollas).

Se indica por la mañana, imitando el ritmo circadiano.

Hay consenso entre los expertos en utilizar glucocorticoides sistémicos ya que:

Un 87% de los expertos los utilizan, de ellos el 52 % los utilizan dosis de 0.5 mg/kg.

El 35% los utilizan a dosis de 0.5 a 1 mg/kg. El motivo por el cual pueden aumentar la dosis de corticoide es por el nivel de severidad de la enfermedad.

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

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

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

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

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

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

Bibliografía

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

9.c Ahorradores de GC

Existen ahorradores tradicionales como doxiciclina, minociclina, azatioprina, mofetil micofenolato, metotrexato, ciclofosfamida y dapsona. El uso de los mismos dependerá de la experiencia del profesional, el acceso a los fármacos, edad y comorbilidades del paciente, interacciones medicamentosas y severidad del cuadro.

9.c.1. Antibióticos antiinflamatorios (Tetraciclinas)

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

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

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

Hay consenso entre los expertos en utilizar tetraciclinas ya que:

Un 41,2 % de los expertos utiliza a las tetraciclinas como el primer ahorrador de corticoide, 41,2 la prescribe en casos en los que no tiene acceso a otro ahorrador.

17,6 % no la indica por no tener resultados.

Efectos adversos:

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

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

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

Bibliografía

1. Perret LJ, Tait CP. Non-antibiotic properties of tetracyclines and their clinical application in dermatology. *Australas J Dermatol.* 2014;55:111-118.
2. Sapadin AN, Fleischmajer R. Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:258-265.
3. Epstein ME, Amodio-Groton M, Sadick NS. Antimicrobial agents for the dermatologist. II. Macrolides, fluoroquinolones, rifamycins, tetracyclines, trimethoprim-sulfamethoxazole, and clindamycin. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(3 Pt 1):365-384.
4. Loo WJ, Kirtschig G, Wojnarowska F. Minocycline as a therapeutic option in bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:376-379.
5. Miyamoto D, Giulisanti C, Aoki V, Maruta C. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol* 2019;94:133146.

9.c.2. Azatioprina

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

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

Hay consenso entre los expertos en utilizar azatioprina ya que un 87.9% utiliza azatioprina, de estos:

el 52.9 % la utiliza como ahorrador de corticoide

el 35% la utiliza solo si no tiene posibilidad de utilizar otro inmunosupresor

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

TPMT LL	< 5	Contraindicado
TPMT LH	5 – 13,7	0,5 a 2 mg/kg/día
TPMT HH	13,8 -25,1	2,5 a 3 mg/kg/día

Genotipo	Niveles de TPMT (u/ml)	Dosis de Azatioprina
----------	------------------------	----------------------

Tabla 4: Dosis de AZA según TPMT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografía

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

9.c.3. Micofenolatomofetil

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

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

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

Hay consenso entre los expertos en utilizar mofetilmicofenolato ya que el 81 % de los expertos utilizan mofetil micofenolato como ahorrador de corticoide.

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

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

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

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

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

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

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

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

El panel de expertos expresó que el mayor efecto adverso registrado es la intolerancia digestiva, pero en general es una droga bien tolerada y con buen nivel de seguridad.

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

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

Bibliografía

1. Allevato M, Donati L. Mofetil Micofenolato. *Act Terap Dermatol* 2006; 29:222-230.
2. Eming R, Sticherling M, Hoffman SC, Hunzelman N, et al. Guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris, foliaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 833-844.
3. Del Rosso J, Park H. The emergence of Mycophenolate

Mofetil in Dermatology. *J Clin Aestet Dermatol* 2011; 4: 18-27.

4. Leis-Dosil V, Prats-Caelle I. Practical management of immunosuppressants in Dermatology. *Act Dengl* 2017; 2-24

9.c.4. Metotrexato

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

Posee una triple acción: antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora.

No está aprobado por ANMAT para el uso en PA.

Hay consenso entre los expertos en utilizar metotrexato ya que el 68% de los expertos utilizan MTX como ahorrador de corticoide. El 18,8% como primera elección, el 25% lo usa luego de las tetraciclinas. El motivo principal es el costo y el fácil acceso por parte de los pacientes.

Un 18,8% de los expertos no ve resultados con el uso del MTX.

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

Se asocia ácido fólico 5 mg/semana para disminuir la toxicidad a las 48 hs de la ingesta del MTX.

Efectos adversos: los más frecuentes son náuseas, malestar general, alopecia, elevación de transaminasas, mielosupresión y úlceras gastrointestinales.

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

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

infecciones graves, enfermedades hepáticas graves, inmunodeficiencias e insuficiencia respiratoria aguda.

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

Bibliografía

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

En los últimos años nuevas drogas se comenzaron a utilizar en el PA con éxito terapéutico y con menores efectos adversos.

9 c.5. Rituximab

El RTX es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 dirigido contra una glicoproteína transmembrana denominada CD20 expresada en la superficie los Linfocitos B. Induce la depleción de linfocitos B y previene la diferenciación de los mismos en plasmocitos secretores de anticuerpos. Asimismo es capaz de inhibir a los linfocitos CD4+ y disminuye la expresión de las interleuquinas proinflamatorias 15 y 6.

Además su eficacia es menor y la tasa de recaída mayor, comparadas con los pacientes con pénfigo. Esto podría deberse a la persistencia de Acs anti IgE y al rol del complemento en el proceso inflamatorio. Es por eso que en la actualidad se está estudiando el beneficio de combinarlo con omalizumab y dupilumab con mayores tasas de remisión completa. Una revisión sistemática que compara los tratamientos con RTX, OMZ y dupilumab informó que los tres fármacos presentan similar efectividad para pacientes con PA. Sin

embargo, el RTX resultó en mayores tasas de recurrencia, eventos adversos y mortalidad.

No hay consenso entre los expertos en utilizar rituximab ya que solo 50 % del panel de expertos ve buena respuesta con rituximab.

Un 12 % no obtuvo buenos resultados.

Un 37 % no tuvo oportunidad de usar el fármaco por ser un tratamiento de alto costo

Dosis

Se han descrito esquemas de 500 mg/semana por dos semanas, 1 gr en los días 0 y 14 (esquema de artritis reumatoidea), o 375 mg/m²/semana por 4 semanas (esquema de linfomas) e inclusive dosis muy bajas de 100 mg/semanales por 4 semanas. En una serie de 3 casos bajo este régimen con remisión completa, se observó que el recuento de linfocitos B total disminuyó a 0.1% al final de la primer semana, y a 0 % luego de la segunda, y la depleción de células B duró 9-10 meses, similar a lo descrito con la dosis convencional.

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

Efectos adversos

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

Entre los efectos adversos mediatos o tardíos se describen las infecciones secundarias a la inmunosupresión que genera, las cuales son el efecto adverso más comunicado. La neumonía bacteriana es la infección más frecuente. Otros efectos adversos mencionados son: hipogammaglobulinemia persistente, neutropenia, leucoencefalopatía multifocal progresiva, reacciones adversas cutáneo-mucosas graves, oclusión intestinal y trombosis venosa. En el embarazo es un fármaco de categoría C.

Contraindicaciones

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

Estudios que deben ser solicitados antes de iniciar tratamiento

(ver anexo 2 “Enfoque infectológico”)

Forma de administración

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

El RTX se comercializa en viales de 100 mg (10 ml) y de 500 mg (50 ml), en los cuales la concentración del Ac es de 10 mg/10 ml de solución estéril para uso EV. La solución para infundir se prepara habitualmente diluyendo un vial de 500 mg en 500 ml de dextrosa al 5%, y debe administrarse en forma inmediata, con bomba de infusión. Se recomienda comenzar con una velocidad de infusión de 50 mg/hr (50 ml/hr) los primeros 30 minutos, e ir aumentando de a 50 ml cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/hr. En las infusiones subsiguientes, se puede iniciar con velocidades de infusión mayores (100 mg/hr).¹⁻⁷

Bibliografía

1. Yoo DS, Lee JH, Kim SC, Kim JH. Mortality and clinical response of patients with bullous pemphigoid treated with rituximab. *Br J Dermatol*. 2021;185:210---2, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.19890>.
2. Suárez-Carantón C, Jiménez-Cauhé J, González-García A, Fernández-Guarino M, Asunción Ballester M. Baja dosis de rituximab para penfigoide ampolloso. Protocolo y experiencia de un único centro. *Actas Dermosifiliogr*. 2023;114:62- 810.1016/j.ad.2021.10.018
3. Clinical Effectiveness and Safety of Initial Combination Therapy with Corticosteroids and Rituximab in Bullous Pemphigoid: A Retrospective Cohort Study
4. Chen Q, Hu B, Wan L, Hu L, Zhou X, Chen L, et al. Three cases of refractory bullous pemphigoid in the elderly treated successfully with ultra-low-dose rituximab. *J Dermatol*. 2023; 50:561–564. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16668>

5. Le ST, Herbert S, Haughton R, Nava J, Toussi A, Ji-Xu A, Maverakis E. Rituximab and Omalizumab Combination Therapy for Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatol*. 2024 Jan 1; 160(1):107-109. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.4508. PMID: 37991748; PMCID: PMC10666039.
6. Cao P, Xu W, Zhang L. Rituximab, Omalizumab, and Dupilumab Treatment Outcomes in Bullous Pemphigoid: A Systematic Review. *Front Immunol*. 2022 Jun 13;13:928621. doi: 10.3389/fimmu.2022.928621. PMID: 35769474; PMCID: PMC9235912.
7. Karakioulaki M, Eyerich K, Patsatsi A. Advancements in Bullous Pemphigoid Treatment: A Comprehensive Pipeline Update. *Am J Clin Dermatol*. 2024 Mar;25(2):195-212. doi: 10.1007/s40257-023-00832-1. Epub 2023 Dec 29. PMID: 38157140; PMCID

9.c.6. Omalizumab

Es un AC monoclonal humanizado que inhibe la unión de la IgE a su receptor FcεRI.¹

En el PA si bien los Ac son predominantemente de tipo IgG, al menos un 75% de los pacientes presentan Ac IgE. La eficacia de omalizumab en PA está avalada por revisiones sistemáticas con hasta un 84% de respuestas completas, si bien sigue siendo un fármaco *off-label* en el tratamiento de esta enfermedad. A su vez se encontró una relación entre la positividad de IgE anti BP180-NC16A medida por ELISA y la respuesta clínica, lo que podría darle a este marcador un valor predictivo.⁶

La dosis aprobada de omalizumab en asma se calcula de acuerdo al peso del paciente y al dosaje de IgE en plasma. En urticaria la dosis aprobada es de 300 mg, por vía subcutánea, cada 4 semanas. En PA las dosis utilizadas descritas son variables, desde 100 mg a 525 mg, por vía subcutánea, cada 2 a 8 semanas, durante 2 a 20 meses. Se sugiere que dosis mayores a 300 mg por mes estarían relacionadas con respuestas más rápidas.¹⁻⁶ Debido a que este medicamento no es inmunosupresor, no se requieren estudios de laboratorio o imágenes previos o durante el tratamiento con el mismo. El fármaco se encuentra disponible en jeringas prellenadas de 150 mg. Se conserva en heladera y debe guardar cadena de frío. De forma previa a su

aplicación debe retirarse del frío unos minutos antes de realizarla. Se debe administrar de forma subcutánea y lenta, en la región deltoidea o abdominal.

Los efectos adversos son enfermedad del suero, infecciones parasitarias, dolor en el sitio de aplicación de la medicación, cefalea, alopecia transitoria, artralgias. Dado que se han comunicado casos de anafilaxia, en general en las primeras 3 aplicaciones, en nuestro país las primeras aplicaciones del fármaco deben realizarse bajo supervisión médica.⁶

La contraindicación para recibir este fármaco es la hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.¹⁻⁵

La eficacia de omalizumab en PA está avalada por revisiones sistemáticas en las cuales se ha observado hasta un 84% de respuesta completa. Este tratamiento podría constituirse en una alternativa eficaz y segura en pacientes con un curso recalcitrante, ancianos con múltiples comorbilidades y/o inmunocomprometidos. Sin embargo, en la actualidad esta es una indicación off label. Son necesarios ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la eficacia y seguridad de omalizumab en PA.⁷⁻¹⁰

No hay consenso entre los expertos en utilizar omalizumab ya que solo un 5 % de los expertos tuvo la oportunidad de recetarlos con buena respuesta.

El 95% no lo pudo recetar por tratarse de un medicamento de alto costo.

Bibliografía

1. Sinha S, Agrawal D, Sardana K, Kulhari A, Malhotra P. Complete remission in a patient with treatment refractory bullous pemphigoid after a single dose of omalizumab. *Indian Dermatol Online J* 2020; 11: 607611.
2. Lonowski S, Sachsman S, Patel N, Truong A, Holland V. Increasing evidence for omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid. *JAAD Case Rep.* 2020; 6:228-233.
3. Cozzani E, Gasparini G, Di Zenzo G, Parodi A. Immunoglobulin E and bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol.* 2018;28:440-448.
4. James T, Salman S, Stevenson B, Bundell C, et al. IgE blockade in autoimmunity: Omalizumab induced remission of bullous pemphigoid. *Clin. Immunol.* 2019, 198:54-56.
5. Hadjikyriacou Saniklidou A, Tighe P, Fairclough L, Todd I. IgE autoantibodies and their association with the disease activity and phenotype in bullous pemphigoid: a systematic review. *Arch Dermatol Res.* 2018, 310:1128.
6. Omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid resistant to first-line therapy: a French national multicentre retrospective study of 100 patients Réda Chebani, Florian Lombart, Guillaume Chaby, Ali Dadban, Sébastien Debarbieux, Manuelle-Anne Viguier, Saskia Ingen-Housz-Oro, Anne Pham-Ledard, Christophe R. Bedane, Catherine Icard-Dahan, Clémence Berthin, Olivier Dereure, Maria-Polina Konstantinou, Marion Castet, Fabienne Jouen, Pascal Joly, Vannina Seta, Sophie Duvert-Lehembre, Christelle Le Roux, Gaëlle Quereux, Bruno Sassolas, Emilie Brenaut, Carole Sin, Marie-Aleth Richard, Frédéric Bérard, Delphine Giusti, Thibaut Belmondo, Thomas Gille, Frédéric Caux, Catherine Prost-Squarcioni, Sabine Grootenboer-Mignot, Marina Alexandre and the French Study Group on Autoimmune Bullous Diseases. *Br J Dermatol.* 2024, 190; 258-266
7. N, Khan ZA, Ali MH, Almas T, Khedro T, Raj Nagarajan V. A blistering new era for bullous pemphigoid: A scoping review of current therapies, ongoing clinical trials, and future directions. *Annals of Medicine and Surgery.* octubre de 2021; 70:102799

9.c.7. Dupilumab

El dupilumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que actúa sobre la subunidad α del receptor de interleucina 4 (IL-4R α) e inhibe la señalización de las IL-4 y 13, claves en la respuesta inflamatoria de tipo Th2. Como consecuencia de esto disminuye significativamente los niveles séricos de IgE y eosinófilos. Está autorizado para el tratamiento de dermatitis atópica, prurigo nodular, rinosinusitis crónica con poliposis nasal, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y esofagitis eosinofílica.

En junio 2025 ha sido aprobado por la FDA para uso en penfigoide ampollar y existe numerosa evidencia sobre su eficacia y seguridad en esta patología.

Su indicación en pacientes con PA se justifica por el aumento del perfil Th2 con sobreproducción de citoquinas, entre ellas las IL-4 y 13. Numerosos estudios han demostrado niveles elevados de las mismas en suero y en el contenido de las ampollas.

Estudios observacionales y series de casos han demostrado que el dupilumab puede inducir remisión clínica, con una respuesta marcada en la reducción de las ampollas y

mejoría significativa del prurito, lo que permite la disminución del uso de corticoides sistémicos de manera más eficaz. El tiempo de respuesta osciló entre las 2 semanas y 6 meses.

11 % de los expertos tuvieron la posibilidad de usarlo con buena respuesta.

76 % de los especialistas respondieron que lo utilizarían antes que cualquier inmunosupresor si tuvieran la oportunidad

El dupilumab se aplica de forma subcutánea. El esquema sugerido es una dosis de inducción de 600 mg y luego mantenimientos de 300 mg cada 2 semanas. El perfil de efectos adversos descrito es favorable, lo que representa una ventaja comparativa respecto a otros tratamientos sistémicos comúnmente utilizados. Los más frecuentes son: reacciones en el sitio de inyección, eosinofilia e infecciones. Respecto a estas últimas, se han comunicado casos de neumonías, pero las mismas podrían estar relacionadas con las comorbilidades y edad de los pacientes, y en general no requieren la suspensión del dupilumab.

En conclusión, la tasa de respuesta con este medicamento es favorable, logrando resultados clínicos satisfactorios, con uso de menores dosis de GC, lo que sugiere que el dupilumab es un modificador de evolución de enfermedad.¹⁻⁸

Hay consenso entre los expertos en utilizar dupilumab ya que:

El 89% de los expertos utilizarían dupilumab por su perfil de seguridad en una enfermedad que principalmente se da en pacientes añosos y con múltiples comorbilidades.

El alto costo es una barrera para su utilización.

Bibliografía

1. Miller AC, Temiz LA, Adjei S, Duran MA, et ál. Treatment of Bullous Pemphigoid With Dupilumab: A Case Series of 30 Patients. *J Drugs Dermatol*. 2024; 23: e144-e148. doi: 10.36849/JDD.8258.
2. Granados-Betancort E, Sánchez-Díaz M, Muñoz-Barba D, Arias-Santiago S. Omalizumab and Dupilumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2024; 13: 4844. doi: 10.3390/jcm13164844.
3. Zhao L, Wang Q, Liang G, Zhou Y, et ál. Evaluation of Dupilumab in Patients With Bullous Pemphigoid. *JAMA Dermatol*. 2023; 159: 953-960. doi: 10.1001/jamadermatol.2023.2428.
4. Liang G, Qian H, Sun C, Zhang H, et ál. Dupilumab, corticosteroids and their combination for the treatment of bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol*. 2025; 100: 243-252. doi: 10.1016/j.abd.2024.04.012.
5. Cao P, Xu W, Zhang L. Rituximab, Omalizumab, and Dupilumab Treatment Outcomes in Bullous Pemphigoid: A Systematic Review. *Front Immunol*. 2022; 13: 928621. doi: 10.3389/fimmu.2022.928621.
6. Jiménez-Antón A, Gallo-Pineda G, Jiménez-Gallo D, Linares-Barrios M. Treatment of bullous pemphigoid with dupilumab: retrospective, single-center study in a Spanish tertiary referral center. *Actas Dermosifiliogr*. 2025; S0001-7310(25)00116-4. doi: 10.1016/j.ad.2024.02.039.
7. Planella-Fontanillas N, Bosch-Amate X, Jiménez Antón A, Moreno-Vílchez C, et ál. Real-world evaluation of the effectiveness and safety of dupilumab in bullous pemphigoid: an ambispective multicentre case series. *Br J Dermatol*. 2025; 192: 501-509. doi: 10.1093/bjd/ljae403
8. Borradori L, Hertl M. Targeting type 2 inflammation in bullous pemphigoid: dupilumab as a game changer opens new avenues. *Br J Dermatol*. 2025; 192 (3): 377-378. doi: 10.1093/bjd/ljae465.

9.c.8. Nuevos Horizontes de alternativas terapéuticas en Penfigoide Ampollar

La combinación de diferentes terapias dirigidas podría ser una forma prometedora de reducir la exposición acumulada a los corticosteroides sistémicos. El aumento de nuevas opciones terapéuticas nos permitiría superar la era de los corticosteroides sistémicos a dosis altas o los agentes ahorradores de corticosteroides para el tratamiento de la PA.

El enfoque para definir la alternativa terapéutica podría justificar la determinación de biomarcadores clínicos (ej. fenotipos ampollados vs. no ampollados, intensidad del prurito), de laboratorio (ej. infiltrados ricos en neutrófilos vs. ricos en eosinófilos en la histopatología, intensidad del depósito de complemento en el DIF), séricos (ej. anticuerpos IgG vs. IgE anti-BP180/BP230) y moleculares (ej. concentración de citocinas).

Actualmente están en estudio en diferentes fases de investigación distintos fármacos biológicos para ser utilizados en pacientes con penfigoide ampollar: dupilumab, efgartigimod, nipocalimab, benralizumab, avdoralimab, ustekinumab. Si bien considerar las posibles dianas abren un campo potencial de mejoras clínicas en los pacientes, resulta evidente la necesidad de continuar con investigaciones clínicas adecuadamente planificadas, a fin de establecer la real eficacia de las terapias dirigidas emergentes. El próximo objetivo de la investigación debería centrarse en el desarrollo de nuevas moléculas como terapias independientes o en combinación con dosis mínimas acumulativas de corticosteroides sistémicos. Esta estrategia buscaría lograr una remisión rápida, minimizar las recaídas y reducir el grado de inmunosupresión.¹⁻⁵

Bibliografía

1. Werth VP, Murrell DF, Joly P et al. Pathophysiology of bullous pemphigoid: role of type
2. Inflammation and emerging treatment strategies (narrative review). *Adv Ther* 41, 4418–4432 (2024). <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02992-w>
2. Maglie R, et al. The cytokine milieu of bullous pemphigoid: Current and novel therapeutic targets. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1128154
3. Karakioulaki M, Eyerich K, Patsatsi A. Advancements in bullous pemphigoid treatment: a comprehensive pipeline update. *Am J Clin Dermatol* 25, 195–212 (2024). <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00832-1>
4. Chen HC, Wang CW, Toh WH et al. Advancing treatment in bullous pemphigoid: a comprehensive review of novel therapeutic targets and approaches. *Clinic Rev Allerg Immunol* 65, 331–353 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12016-023-08973-1>
5. US National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult Patients with Bullous Pemphigoid, NCT04206553. 2019. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04206553>.

Anexo 1. Manejo y cuidados del uso de corticoides

Javier Giunta

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

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

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

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

Al inicio de la terapéutica con GC, se debe indagar el riesgo de Fx del individuo teniendo en cuenta los antecedentes tales como edad, género femenino, tabaquismo, consumo de alcohol, antecedentes de Fx previas, uso de corticoides previo, entre otros. Una herramienta válida para usar es el calculador de riesgo FRAX de la universidad de Sheffield (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=17>). Este calculador estima el riesgo de Fx por osteoporosis en los próximos 10 años ayudando en la toma de decisiones terapéuticas. En aquellos casos en los cuales se utilizan dosis mayores a 7,5 mg de prednisona el riesgo de Fx aumenta un 15% por encima del resultado de FRAX.

El estudio de densitometría ósea es un pilar importante para establecer el riesgo de Fx. En condiciones normales un T score menor a -2,5 establece la categoría diagnóstica de osteoporosis o baja masa mineral ósea, de la que se desprende el uso de tratamiento far-

macológico. En la condición especial de uso de GC, un T score menor a -1 establece una condición similar y requiere terapéutica. El estudio del metabolismo fosfocálcico completo no es necesario de rutina. Sin embargo, se sugiere medir el calcio y la creatinina para identificar trastornos del calcio antes de comenzar tratamientos farmacológicos.

Para evitar la desmineralización ósea y disminuir el riesgo de Fx se sugiere brindar a los pacientes recomendaciones: aumentar el contenido de calcio en la dieta, estimular la actividad física, evitar el consumo de alcohol e impulsar medidas de cesación tabáquica. La recomendación de calcio en la dieta es de al menos 1200 mg/día. Si no es posible llegar a dicha meta, indicar suplementos de carbonato de calcio 1250 mg (equivalentes a 500 mg por comprimido). En cuanto al tratamiento farmacológico, se recomienda iniciar vitamina D 800 a 1200 UI/día, al mismo tiempo que la dosis de GC.

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

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

Riesgo alto:

1. Mayores de 40 años con FRAX mayor o igual a 20% de Fx por osteoporosis o mayor o igual 3% de Fx de cadera.

2. Mayores de 40 años con valores densitométricos de T score menor o igual -2,5.
3. Antecedentes de Fx por fragilidad ósea independientemente de la edad.

Riesgo intermedio:

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

Riesgo bajo:

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

¿Cómo detectar o prevenir las hiperglucemias por corticoides?

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

La evaluación en un paciente con antecedentes personales o riesgo aumentado de desarrollar DBT debe incluir glucemia de ayunas y hemoglobina glicosilada previo al tratamiento. Debido a que las glucemias postprandiales son las más afectadas, es recomendable mantener una alimentación equilibrada, sugiriendo mantener un espacio entre las comidas mayor a 4 horas, eliminando las colaciones o alimentos fuera de horarios. Se sugiere restringir los hidratos de carbono refinados o de alto índice glucémico para evitar las amplias elevaciones glucémicas posprandiales.

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

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

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

Resumen de recomendaciones

1. Se recomienda solicitar glucemia en ayunas y hemoglobina glicosilada previo al tratamiento con corticoides.
2. Se recomienda sugerir una dieta equilibrada, mantener espacios entre las comidas de 4 o más horas sin alimentos, evitando las colaciones.
3. Se recomienda disminuir el consumo de hidratos de carbono refinados o de alto índice glucémico, especialmente en el desayuno, almuerzo o merienda.
4. En pacientes con diabetes se recomienda realizar automonitoreo de glucemia y evaluación multidisciplinaria.
5. En pacientes sin diabetes, puede recomendarse un control glucémico diario pre-comida en el almuerzo o merienda para

detectar hiperglucemias significativas. Se sugiere entrenar en pautas de alarma con respecto a síntomas como polidipsia, polifagia y poliuria.

¿Cómo descender los corticoides para evitar la insuficiencia suprarrenal?

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

La insuficiencia suprarrenal puede ser diagnosticada durante el periodo de descenso o suspensión de los corticoides. La presencia de hipotensión arterial, hiponatremia, hipoglucemia y síntomas clínicos, como cansancio y astenia, deben hacer sospechar este cuadro.

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

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

Resumen de Recomendaciones

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

Bibliografía

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

Anexo 2: Guías de enfoque Infectológico en patología ampollar autoinmune

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

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

1. Evaluación inicial de pacientes que reciben drogas inmunosupresoras

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

Esta estrategia permite mejorar el pronóstico de los pacientes, anticipar y prevenir in-

fecciones que aumentan la morbilidad asociada a los tratamientos.

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

- Corticoides en altas dosis:
- ≥ 2 mg/kg/día de metilprednisona o su equivalente hasta 10 kg de peso
- ≥ 20 mg/día de metilprednisona o su equivalente en personas de más de 10 kg de peso, por un **periodo mayor a 14 días**
- Metotrexato $> 0,4$ mg/kg/semana
- Azatioprina > 3 mg/kg/día
- Agentes biológicos (Rituximab)

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

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

• Serologías.

- a. Elisa VIH (cuarta generación).
- b. Hepatitis virales:
 - I. Hepatitis A (HAV): IgG HAV.
 - II. Hepatitis B (VHB):
 1. No vacunados: HBsAg y anti-HBcore.
 2. Vacunados (3 dosis): anti-HBs
 - III. Hepatitis C (HCV): antiHCV.
- c. VDRL/FTAbs: evaluar antecedentes de infección y definir tratamiento si no ha recibido previamente.
- d. Anticuerpos IgG específicos contra Virus varicela zoster (VZV IgG)

- e. Anticuerpos IgG específicos contra sarampión.
- f. Serología Chagas: (IFI, ELISA, HAI) se considera positivo 2 de 3 métodos. En caso de reactivación, el seguimiento será con métodos directos según disponibilidad (PCR y Strout).
- g. Anticuerpos IgG específicos contra Toxoplasmosis
- h. Anticuerpos IgG específicos contra Herpes simplex I/II
- i. Anticuerpos IgG específicos contra Citomegalovirus (CMV)
- j. Anticuerpos IgG específicos contra Rubéola
- k. HTLV I y II (considerar en situaciones especiales y si hay disponibilidad).

• **Imágenes:** radiografía de tórax.

• Coproparasitológico:

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

Anualmente repetir:

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

2. Tuberculosis e inmunosupresión

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

En la práctica diaria muchas veces la enfermedad de base requiere el inicio urgente de terapias biológicas; ante esta situación el paciente debe recibir como mínimo dos semanas de tratamiento antituberculoso antes del inicio de la inmunosupresión.

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

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

Ante una PPD positiva se debe realizar radiografía de tórax y baciloscopía de esputo. Sin la presencia de signos de actividad se inter-

preta como TBC latente, se debe iniciar profilaxis y posponer el inicio del tratamiento inmunosupresor si es posible. Los regímenes de profilaxis son:

1. Isoniacida 5mg/kg/día (máximo 300 mg/día) por 6 meses + piridoxina 50 mg/día.
2. Isoniacida por 9 meses + piridoxina.
3. Isoniacida más rifampicina 10 mg/kg/día (máximo 600 mg/día) por 3 meses + piridoxina.

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

3. Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*

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

Aunque se cree que la neumonía por PJP se desarrolla en estados de deterioro de la inmunidad mediada por células T, también puede presentarse durante el tratamiento inmunosupresor dirigido contra células B como con el uso de Rituximab (RTX). En los pacientes infectados con VIH el recuento de linfocitos CD4 se toma en cuenta para indicar la profilaxis, pero en los pacientes inmunosuprimidos no VIH no se ha establecido aún la recomendación para solicitar recuentos de CD4. Se sugiere profilaxis para pacientes tratados

con dosis altas de glucocorticoides (prednisona ≥ 20 mg/día durante más de 1 mes) o que reciben corticoides en combinación con un segundo fármaco inmunosupresor, particularmente un agente citotóxico (metotrexato, ciclofosfamida).

La primera opción para la profilaxis es trimetoprima/sulfametoxazol (TMP / SMX).

Para pacientes con función renal normal, se puede administrar TMP/SMX 160/800 mg/día o tres veces por semana. Las alternativas son dapsona, atovacuona y pentamidina.

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

4. Reactivación de virus de hepatitis B

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

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

1. Alto riesgo de reactivación

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

2. Moderado riesgo de reactivación

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

3. Bajo riesgo de reactivación

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

Indicaciones según los escenarios:

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

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

Hay dos conductas posibles:

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

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

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

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

No sirve realizar el seguimiento con enzimas hepáticas, dado que la carga viral antecede al aumento de enzimas en aproximadamente 8 semanas y es la carga viral la que determina la reactivación. Una vez que esta se produce la mortalidad es mayor al 50%.

Antivirales recomendados:

- Entecavir: es la droga de elección hasta los 2 años de suspendido el biológico inmunosupresor.
- Otros antivirales utilizados: Adefovir y Tenofovir

5. Chagas e inmunosupresión

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

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

El diagnóstico de la fase crónica debe realizarse con al menos dos reacciones serológicas normatizadas de principios distintos (IFI, ELISA, HAI), que detecten anticuerpos diferentes. Para considerar el diagnóstico como

definitivo el resultado de ambas pruebas debe ser coincidente. En caso de discordancia se debería realizar una tercera prueba o derivarla a un centro de referencia.

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

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

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

6. *Strongyloides stercoralis* e inmunosupresión

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

Los individuos inmunocompetentes pueden

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

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

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

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

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

7. Vacunación recomendada para pacientes que serán inmunosuprimidos

Por la naturaleza de las vacunas se requiere de la presencia de un sistema inmune adecuado para la generación de anticuerpos protectores. Por esta razón, la decisión de la

vacunación en huéspedes que serán inmunosuprimidos es muy importante. El momento ideal es al menos 2 a 4 semanas previas al inicio de la inmunosupresión. Si el paciente recibió vacunas vivas se deberán esperar como mínimo 4 semanas.

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

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

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

1. Influenza: 1 dosis. Refuerzo anual en otoño.
2. Neumococo:
Neumo 20 cada 5 años.
3. Hepatitis B: 3 dosis, si la serología es negativa.
 - a. Esquema habitual: 0-1-6 meses.
 - b. Esquema rápido: 0-1-2-12 meses.
 - c. Esquema ultra rápido: 0-7-21 días y refuerzo a los 12 meses.
 - d. Determinar la presencia de anticuerpos protectores entre los 45 y 60 días posteriores a la aplicación. Se toma como protector valores por encima de 10 mUI/ml.
4. Hepatitis A: si la serología es negativa, indicar 2 dosis. Esquema: 0 - 6 meses. No es necesario el control ulterior de anticuerpos.
5. Tétanos/difteria: 3 a 5 dosis en la vida con refuerzo cada 10 años.
 - a. Esquema completo: 1 dosis de refuerzo cada 10 años.

b. Esquema incompleto: 3 dosis y refuerzo cada 10 años. Una de estas dosis debe ser de DTPa (Pertusis acelular).

6. Virus Papiloma Humano (HPV): presentaciones de formulaciones cuadrivalentes y nonavalentes.

a. Inmunocompetentes: indicar entre los 11 y 14 años, 2 dosis separadas por 6 meses.

b. Inmunosuprimidos: indicar entre 15 y 26 años y evaluar colocación de 3 dosis (0-2-6 meses).

7. Vacuna Virus Herpes Zoster: Dos dosis (espaciadas por 2

Meses en mayores de 18 años)

Aprobada para inmunocompetentes mayores de 50 años y Inmunosuprimidos mayores de 18 años. Da inmunidad por 10 años.

Bibliografía

1. Recomendaciones para la inmunización con vacuna recombinante para herpes zoster en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes
2. Revista Argentina de Reumatología Sociedad Argentina de Reumatología Vol. 34 Núm. Sup3 (2023): Octubre-Diciembre de 2023/ Suplemento
3. Yue Xia, Xue Zhang, Liuren Zhang and Chuanxi Fu
4. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccine in the immunocompetent and immunocompromised subjects: A systematic review and network meta-analysis. Fimmu 2022 978203 DOI103389

VACUNAS CONTRAINDICADAS

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

VACUNAS A CONVIVIENTES

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

1. Influenza: Anualmente.
2. Triple viral y virus varicela: en convivientes que no tienen anticuerpos. Si se desarrolla erupción con vacuna de varicela el paciente no podrá estar en contacto con este familiar hasta que las lesiones estén en costra.
3. Poliomielitis: de requerir actualización del esquema, el mismo deberá ser con vacuna Salk. La vacuna Sabin está contraindicada en convivientes.

Si el familiar recibió Sabin, el paciente no podrá estar en contacto por 1 mes.

4. Rotavirus: si recibió la vacuna se deben tomar medidas de lavado de manos estrictas durante el cambio de pañales o episodios de diarrea por las primeras 4 semanas de aplicada la vacuna.

8. Consejería para pacientes en tratamiento inmunosupresor

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

Se enumeran algunos de los consejos a brindar:

1. Evitar el contacto con personas enfermas.
2. Lavar las manos con agua y jabón o con alcohol gel de forma frecuente.
3. Lavar adecuadamente las frutas y verduras que van a ser ingeridas crudas.
4. Desaconsejar la ingesta de lácteos no pasteurizados, así como el consumo de quesos blandos: tipo brie, roquefort, ca-

membert (dado que no tienen un proceso que garantice la ausencia de alta carga bacteriana).

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

Bibliografía

1. Jordan R., Valledor A. Guías de recomendaciones de prevención de infecciones en pacientes que reciben modificadores de la respuesta biológica. *Rev Arg Reumatol* 2014;25: 08-26.
2. Abreu C, Sarmiento A, Magro F. Screening, prophylaxis and counselling before the start of biological therapies: A practical approach focused on IBD patients. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 1289–1297. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.09.002>.
3. Rogriguez-Jimenez P, Mir-Viladrich I, Chicharro P, et ál. Consenso multidisciplinar sobre prevención y tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico. Adaptación al paciente dermatológico. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2018; 109: 584-601. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.03.013>.
4. Directrices sobre la atención de la infección de tuberculosis latente. 2018. Organización Mundial de la Salud.
5. Atención del paciente infectado con *Tripanozoma cruzi*. Guía para el equipo de Salud. 3ra Edición, Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Presidencia de la Nación Argentina, 2018.
6. Pinazo M-J, Espinosa G, Cortes-Lletget C, et ál. Immunosuppression and Chagas disease: a management challenge. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7: e1965.
7. Riarte A, Fernandez M, Salgueira C, et ál. Chagas Disease in Immunosuppressed Patients. *Chagas Disease* 2019: 265 – 299.
8. Lavarra E, Echazarreta S. Prevalencia de *Strongyloides Stercoralis* en Argentina. Revisión de la literatura nacional y propuesta para un mapa de riesgo. *Rev Arg Zoonosis y Enfermedades Infecciosas Emergentes* 2012; VII (2): 18-23.
9. Mejia R, NutmanTB. Screening, prevention, and treatment for hyperinfection syndrome and disseminated infections caused by *Strongyloides stercoralis*. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25:458-463. doi:10.1097/QCO.0b013e3283551dbd.
10. Requena-Méndez A, Chiodini P, Bisoffi Z, Buonfrate D, et ál. The laboratory diagnosis and follow up of strongyloidiasis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2002. doi:10.1371/journal.pntd.0002002.
11. Forero E, Chalem M, Vázquez G, Jauregui E, et ál. Gestión de riesgo para la prescripción de terapias biológicas. *Rev Colomb Reumatol* 2016; 23 <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.02.004>
12. Vacunación en huéspedes especiales. Lineamientos técnicos de actualización 2014. Ministerio de Salud de la Nación. http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000442cnt-2014-04_lineamientos-huespedes-especiales.pdf
13. Mora C. Vacunas en pacientes que reciben tratamiento con altas dosis de corticoides sistémicos. *Sociedad Argentina de Infectología*. <https://www.sadi.org.ar/guiasrecomendaciones-y-consensos/item/41-recomendacionesvacunas>.
14. Bienvenu AL, Traore K, Plekhanova I, Bouchrik M, et ál. Pneumocystis pneumonia suspected cases in 604 non-HIV and HIV patients. *Int J Infect Dis* 2016; 46: 11–17.
15. Avino LJ, Naylor SM, RoeckerAM. Pneumocystis jirovecii pneumonia in the nonHIVinfected population. *Ann Pharmacother* 2016; 50: 673–679.
16. Gonzalez Santiago TM, Wetter DA, Kalaaji AN, Limper AH, et ál. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients treated with systemic immunosuppressive agents for dermatologic conditions: a systematic review with recommendations for prophylaxis. *Int J Dermatol*. 2016; 55:823-830.
17. Martin-Garrido I, Carmona EM, Specks U, et ál. Pneumocystis pneumonia in patients treated with rituximab. *Chest* 2013; 144:258–265.
18. European Association for the Study of the Liver EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370–398.
19. Loomba R, Liang TJ. Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts Management Strategies, and Future Directions. *Hepatitis B Gastroenterology*. 2017;152:1297–1309.

20. Mikulska M, Lanini S, Gudion C, Drgona L, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens: CD19, CD20 and CD52) .*Clin Microbiol Infect* 2018; 24: S 71-82.
21. Rajender Reddy K, Beavers K, Hammond S, Lim j, et al. Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology* 2015; 148:215-219.
22. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009;49: (5 Suppl):S35-44. doi: 10.1002/hep.22882.
23. Preventing hepatitis B reactivation due to immunosuppressive drug treatments. Perrillo RP, Martin P, Lok AS. *JAMA* 2015; 313: 1617.
24. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*. 2018;67:1560-1599. Kridin Khalaf, Jesurun Efrat, Weinstein Orly, Cohen Arnon 25. Rizk and determinants of herpes zoster in bullous pemphigoid: a large-scale population- based study *Arch Dermatol Res*. 2024 Jan 18;316(2):73. Doi: 10.1007/s00403-023-02776-2.



📍 Av Callao 852 P 2º (C1023AA0)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Argentina

✉️ educacion@sad.org.ar

🌐 www.sad.org.ar

📷 [sad_dermatologia](https://www.instagram.com/sad_dermatologia)

📘 SAD- Sociedad Argentina de Dermatología