

Actualización en el manejo del pénfigo vulgar



Gloria de la Vega Calvo Moreno

Servicio de Dermatología. Hospital Regional Universitario de Málaga.



Ana Serrano Ordóñez

Servicio de Dermatología. Hospital Regional Universitario de Málaga.

RESUMEN

El pénfigo comprende un grupo de enfermedades ampollosas de carácter autoinmunitario, caracterizadas por la aparición de ampollas flácidas y erosiones en mucosas y/o piel. Los principales objetivos del tratamiento son el control de las lesiones, mejorar la calidad de vida de los pacientes y prevenir recurrencias, al mismo tiempo que procuramos limitar los efectos secundarios de las terapias inmunosupresoras administradas a largo plazo. Se han publicado numerosas guías de manejo del pénfigo vulgar con el objetivo de aunar las recomendaciones y pautas de tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, aún no existe un consenso internacional que establezca un algoritmo de tratamiento unificado.

INTRODUCCIÓN

El pénfigo comprende un grupo de enfermedades ampollosas de carácter autoinmunitario, caracterizadas por la aparición de ampollas flácidas y erosiones en mucosas y/o piel.

El pénfigo vulgar se manifiesta clínicamente con lesiones que suelen comenzar en la mucosa oral, a modo de erosiones que pueden llegar a interferir en la ingesta. La afectación cutánea, que puede aparecer semanas o meses después de las primeras lesiones mucosas, se manifiesta con ampollas flácidas de contenido claro, que se desarrollan sobre piel normal no eritematosa, y que rápidamente se rompen para dejar erosiones en su lugar. La gravedad de la enfermedad se basa en la inducción de un estado catabólico del organismo con pérdida de líquidos corporales y predisposición a infecciones¹.

En su patogenia interviene la formación de ampollas intraepiteliales secundarias a la presencia de autoanticuerpos IgG (inmunoglobulina G) dirigidos contra las proteínas de adhesión desmosómicas (desmogleína 3 y/o desmogleína 1) en la superficie de los queratinocitos epidérmicos. Los desmosomas son estructuras celulares que mantienen la adhesión intercelular. Entre las proteínas que los conforman, se encuentran las desmogleínas, las desmocolinas, las desmoplaquinas, las placoglobinas o las placofilinas¹.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON PÉNFIGO VULGAR

Es de suma importancia realizar una correcta anamnesis, indagando sobre el momento de aparición de los primeros síntomas, la presencia de clínica disfuncional y la posible introducción de nuevos fármacos como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), betabloqueantes, cefalosporinas, rifampicina o penicilamina. Asimismo, deben valorarse las condiciones generales del paciente (peso corporal, presión arterial, temperatura, índice de Karnofsky, etc.) y su comorbilidad (diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, neoplasias, etc.)².

Se recomienda evaluar el impacto en la calidad de vida de los pacientes con cuestionarios como el DLQI (Dermatology Life Quality Index), y otros más específicos como el ABQOL (Autoimmune Bullous Disease Quality of Life) o el TABQOL (Treatment Autoimmune Bullous Disease Quality of Life). Del mismo modo, resulta de gran utilidad evaluar la extensión de las lesiones cutáneas y mucosas, así como el grado de afectación funcional (pérdida de peso, disfagia, disfonía, disminución de la visión, dispareunia). Para ello, existen dos sistemas de puntuación validados: PDAI (Pemphigus Disease Area Index) y ABSIS (Autoimmune Bullous Skin Intensity and Severity Score)^{2,3}.

Tras la sospecha inicial ante un cuadro clínico compatible, el diagnóstico de certeza se alcanza mediante el estudio histológico, que muestra la formación de ampollas intraepidérmicas por la pérdida de adhesión intercelular de los queratinocitos epidérmicos secundaria a la destrucción de desmosomas (acantólisis). Por su parte, la inmunofluorescencia directa revela depósitos lineales o granulares de IgG y/o C3 (fracción 3 del complemento) en la superficie de los queratinocitos epidérmicos^{3,4}.

En la mayoría de los pacientes, la actividad de la enfermedad se correlaciona con los niveles séricos de anticuerpos antidesmogleína (principalmente, antidesmogleína 1 y, en menor medida, antidesmogleína 3). Estos pueden medirse mediante inmu-

nofluorescencia indirecta o ELISA (del inglés, *enzyme-linked immunosorbent assay*), que será positiva en más del 90 % de los casos⁴.

TRATAMIENTO DEL PÉNFIGO VULGAR

Nociones pretratamiento

Los principales objetivos del tratamiento son el control de las lesiones ampollosas y erosiones en piel y mucosas, mejorar la calidad de vida de los pacientes y prevenir recurrencias, al mismo que tiempo que procuramos limitar los posibles efectos secundarios de las terapias inmunosupresoras administradas a largo plazo^{3,4}.

Antes de comenzar corticoterapia y otras terapias inmunosupresoras, es recomendable solicitar una serie de pruebas, incluyendo hemograma, bioquímica, serologías (para el virus de la hepatitis B [VHB] y C [VHC], y para el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), inmunoglobulina A (IgA) sérica (si se plantean Ig intravenosas), actividad de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (si se plantean sulfonas), actividad de la tiopurina-metiltransferasa (TPMT; ante el posible tratamiento con azatioprina), examen ocular para descartar glaucoma y catarata (posibles efectos adversos de la corticoterapia prolongada), ensayo de liberación de interferón γ (IGRA; del inglés, *interferon-gamma release assay*), radiografía de tórax y fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG; del inglés, *beta-human chorionic gonadotropin*; para descartar embarazo).

No existen protocolos establecidos acerca de la necesidad de la solicitud de los niveles de Ig séricas antes del inicio del tratamiento con rituximab, aunque hay una tendencia creciente a solicitarlos. Sin embargo, en la mayoría de pacientes se ha demostrado que el rituximab no reduce significativamente los niveles de Ig, pues las células plasmáticas —encargadas de producir IgG específicas de antígeno— no expresan CD20 en su superficie. Por otro lado, las subpoblaciones linfocitarias se solicitan de forma rutinaria antes del inicio del tratamiento con rituxi-

mab en pacientes con artritis reumatoide. En estos pacientes, el examen de subpoblaciones de linfocitos B específicas tiene una mayor utilidad predictiva de la respuesta al rituximab que el número total de linfocitos B, aunque aún no se ha demostrado beneficio en el pénfigo vulgar^{5,6}.

Las vacunas recomendadas para pacientes en tratamiento con corticoterapia y otros inmunosupresores incluyen las vacunas contra la gripe estacional y neumococo. Con respecto al rituximab, se recomienda completar las vacunaciones indicadas, al menos, cuatro semanas antes de iniciarlo. Si la vacunación se plantea cuando el paciente ya se encuentra en tratamiento, es conveniente esperar a la recuperación de linfocitos B (que tiene lugar 6-12 meses después) o vacunar y evaluar la respuesta^{3,4}.

Algoritmo de tratamiento

Se han publicado numerosas guías de manejo del pénfigo vulgar con el objetivo de aunar las recomendaciones y pautas de tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, aún no existe un consenso internacional que establezca un algoritmo de tratamiento unificado. En marzo de 2020, Murrell *et al.*⁷ publicaron recomendaciones para el diagnóstico y abor-

daje del pénfigo vulgar por un panel internacional de expertos. Asimismo, en septiembre de 2020, Joly *et al.*³ elaboraron para la EADV (European Academy of Dermatology and Venereology) guías de manejo del pénfigo vulgar⁸.

Para conducir las pautas de tratamiento, se puede clasificar el pénfigo vulgar en leve o moderado/grave, con puntos de corte aún no unificados. Las guías europeas³, coincidiendo con el estudio multicéntrico de Boulard *et al.*⁹, definen como pénfigo vulgar leve: afectación de la superficie corporal (BSA; del inglés, *body surface area*) <5 % y lesiones orales limitadas que no dificultan la ingesta ni precisan analgesia, y PDAI ≤15. Por otro lado, el pénfigo vulgar moderado/grave se establece con una BSA >5 %, PDAI >15 y ≤45 (moderado) o >45 (grave), afectación mucosa múltiple (oral, nasofaríngea, conjuntiva, genital), lesiones orales graves o disfagia con pérdida de peso y dolor significativo³. En contraposición, en otro estudio multicéntrico en Japón, Shimizu *et al.*¹⁰ establecieron los puntos de corte para definir la gravedad según el PDAI en 8 y 25, en lugar de 15 y 45.

Los tratamientos que han demostrado eficacia en el control del pénfigo vulgar y forman parte del arsenal terapéutico en la actualidad quedan referenciados en la tabla 1^{3,7,11}.

TABLA 1. Principales posibles tratamientos en el pénfigo vulgar

	Mecanismo de acción	Posicionamiento	Pautas	Principales posibles efectos adversos
Rituximab	Anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra la molécula CD20 de los linfocitos B.	1.ª línea para formas moderadas/graves (y formas leves según las guías europeas).	4 infusiones de 375 mg/m ² separadas 1 semana, o bien 2 infusiones de 1000 mg separadas 2 semanas (más utilizada).	Infecciones oportunistas, síndrome de liberación de citocinas, reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la perfusión, enfermedad del suero.
Corticoides sistémicos		1.ª línea para formas leves y formas moderadas/graves.	Prednisona en dosis de 0,5-1 mg/kg al día para formas leves, y 1-1,5 mg/kg al día en formas moderadas/graves.	Hiperglucemia, HTA, insuficiencia cardíaca, alteraciones mentales, osteoporosis, glaucoma, catarata, infecciones.

Continúa

TABLA 1. Principales posibles tratamientos en el pénfigo vulgar (continuación)

	Mecanismo de acción	Posicionamiento	Pautas	Principales posibles efectos adversos
Azatioprina	Profármaco de la 6-mercaptopurina, análogo de las purinas, capaz de impedir su metabolismo.	Adyuvancia en 1. ^a y 2. ^a línea (si no se dispone de rituximab o está contraindicado).	1-2,5 mg/kg al día (si la TPMT está reducida: descenso a 0,5-1,5 mg/kg al día).	Mielosupresión, náuseas, diarrea, pancreatitis, estomatitis.
Micofenolato de mofetilo/ácido micofenólico	Bloquea selectivamente la inosina-monofosfato-deshidrogenasa, inhibiendo la síntesis <i>de novo</i> de purinas.	Adyuvancia en 1. ^a y 2. ^a línea (si no se dispone de rituximab o está contraindicado).	30-45 mg/kg al día, o 1440 mg/día, respectivamente.	Mielosupresión, alteraciones hematológicas, alteraciones gastrointestinales, neoplasias cutáneas.
Bolos de corticoides		Adyuvancia en formas moderadas/graves o casos refractarios.	Metilprednisolona en dosis de 0,5-1 g/día o dexametasona en dosis de 100 mg/día durante 3 días consecutivos en intervalos de 3-4 semanas.	Hiperglucemia, HTA, insuficiencia cardíaca, alteraciones mentales, osteoporosis, glaucoma, catarata, infecciones.
Inmunoglobulinas intravenosas		Casos refractarios.	2 g/kg por ciclo en 5 días consecutivos (400 mg/kg al día), pudiendo repetirse ciclos cada 4 semanas.	Cefalea, náuseas, fiebre, taquicardia, disnea, meningitis aséptica, insuficiencia renal aguda, eventos tromboembólicos. Contraindicado si existe déficit completo de IgA.
Ofatumumab	Anticuerpo monoclonal humano empleado en la leucemia linfocítica crónica, dirigido contra otro epítipo de CD20.	Alternativa ante efectos secundarios de rituximab o falta de respuesta a este.	40 mg en las semanas 0 y 4; después, 20 mg cada 4 semanas.	Menos inmunogénico que el rituximab.
Inmunoadsorción	Elimina determinados componentes del plasma sanguíneo (anticuerpos antidesmogleína), infundiendo luego de nuevo el plasma al paciente.	Casos graves y refractarios.		
Ciclofosfamida	Agente alquilante que actúa específicamente durante la fase S (de síntesis) del ciclo celular.	Casos refractarios.	50 mg/día por v.o. o 500-750 mg/mes por vía i.v.	Mielosupresión, cistitis hemorrágica, náuseas, hiponatremia, fibrosis renal, esterilidad.

HTA: hipertensión arterial; IgA: inmunoglobulina A; i.v.: intravenosa; TPMT: tiopurina-metiltransferasa; v.o.: vía oral.

Las guías europeas no recomiendan el uso de ciclosporina o metotrexato para el manejo del pénfigo vulgar; sin embargo, sí se contemplan en otras guías.

Asimismo, se ha demostrado la utilidad de la aplicación de **corticosteroides tópicos de alta potencia** (propionato de clobetasol, acetónido de triamcinolona) sobre las ampollas y erosiones de piel y mucosas. Esta medida es considerada por algunas guías como posible primera línea de tratamiento en monoterapia para formas leves de pénfigo vulgar. En lesiones aisladas, puede recurrirse al empleo de **corticosteroides intralesionales**^{3,7}.

Otras medidas físicas que forman parte de las guías de cuidados son: baños antisépticos, cubrir las erosiones con emolientes locales, empleo de geles con

anestésicos para las superficies mucosas, analgesia y soporte nutricional en casos graves⁷.

Basándonos en las últimas guías publicadas por la EADV, el algoritmo de tratamiento simplificado para el manejo del pénfigo vulgar correspondería al reflejado en la figura 1^{3,7,9}.

Se recomienda la monitorización de anticuerpos antidesmogleína cada 3-6 meses para valorar la respuesta al tratamiento y guiar las decisiones terapéuticas. Se ha demostrado que los niveles séricos elevados de anticuerpos antidesmogleína 1 se relacionan con mayores tasas de recurrencias. Existe menor evidencia con los anticuerpos antidesmogleína 3, que comienzan a adquirir relevancia con niveles >130 UI/mL. De esta forma, parece que

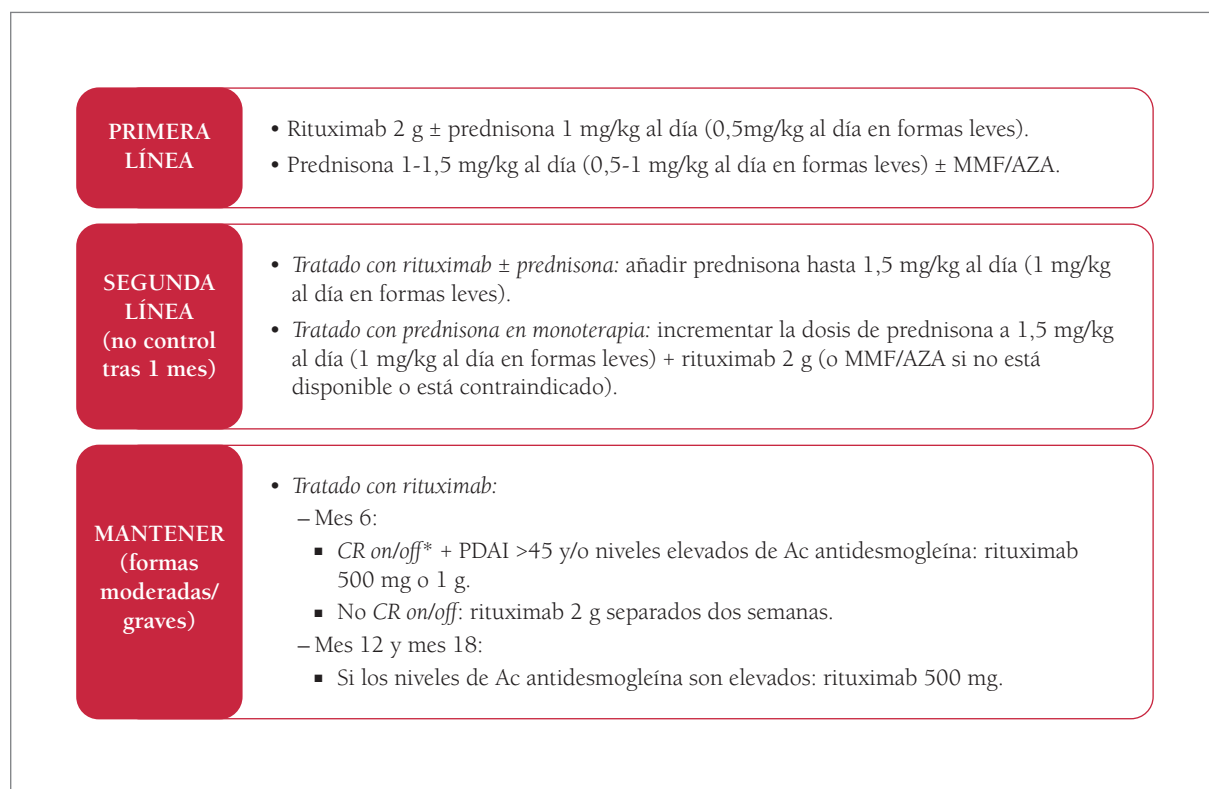


FIGURA 1. Algoritmo de tratamiento del pénfigo vulgar^{3,7}.

*CR off (*complete remission off therapy*): ausencia de nuevas lesiones y/o estabilidad de las presentes mientras el paciente no recibe terapia sistémica en al menos 2 meses.

*CR on (*complete remission on therapy*): ausencia de nuevas lesiones y/o estabilidad de las presentes mientras el paciente está recibiendo mínima terapia.

Ac: anticuerpos; AZA: azatioprina; MMF: micofenolato de mofetilo; PDAI: Pemphigus Disease Area Index.

el principal factor para considerar ciclos adicionales de rituximab es un incremento en los niveles de anticuerpos antidesmogleína^{3,7,8}.

¿Cuándo comenzar a desescalar el tratamiento?

La desescalada del tratamiento, se basa, fundamentalmente, en la clínica presente, apoyada por los hallazgos en el ELISA (anticuerpos antidesmogleína circulantes).

En el manejo del pénfigo vulgar, se distinguen, por lo general, dos fases: la inducción de la remisión y el mantenimiento de la remisión. Esta última comienza cuando se alcanza la curación del 80 % de las lesiones de la piel y mucosas, sin aparición de nuevas lesiones durante, al menos, dos semanas. Es en este punto cuando se recomienda comenzar el descenso de corticoides, reduciendo un 10-25 % la dosis diaria cada 2-3 semanas hasta alcanzar una dosis de 15-25 mg/día, para continuar bajando la dosis diaria 1-5 mg cada 3-4 semanas hasta la suspensión completa^{3,7,8}.

En pacientes manejados con rituximab, las guías ofrecen un descenso de corticoterapia algo más rápido que en aquellos con corticoides en monoterapia o adyuvancia con inmunosupresores clásicos, requiriendo unos cuatro meses para el pénfigo leve y seis meses para el pénfigo moderado/grave^{3,7,8}.

ABORDAJE DE RECURRENCIAS

La recurrencia se define, generalmente, como la aparición de tres o más lesiones nuevas que no se curan espontáneamente en una semana, o bien la extensión de las lesiones presentes en un paciente que había alcanzado el control de la enfermedad⁷.

En pacientes manejados sin rituximab, las recurrencias que tienen lugar durante la reducción de corticoides deben manejarse con la administración de rituximab. En caso de que este no estuviera disponible o estuviese contraindicado, la alternativa es incrementar la dosis de corticoides y añadir azatioprina o micofenolato de mofetilo al tratamiento^{3,7,8}.

En pacientes tratados con rituximab y corticoterapia, el manejo de la recurrencia dependerá del momento en que esta tiene lugar^{3,7,8}:

- Si recurre en los meses 0-4 de reducción de corticoides tras los dos primeros ciclos de rituximab, deberá escalar de nuevo la prednisona.
- Si recurre en los meses 4-6 de reducción de corticoides, debe administrarse un nuevo ciclo de rituximab.
- Si recurre tras suspender la prednisona, aún no están definidas las medidas que seguir.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holsche MM, Boch K, Schmidt E. Autoimmune bullous dermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023;21(4):405-12.
2. Malik AM, Tupchong S, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparthy K. An updated review of pemphigus diseases. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(10):1080.
3. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beisert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):1900-13.
4. Lee MS, Yeh YC, Tu YK, Chan TC. Network meta-analysis-based comparison of first-line steroid-sparing adjuvants in the treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(1):176-86.
5. Yamagami J. B-cell targeted therapy of pemphigus. *J Dermatol.* 2023;50(2):124-31.
6. Day J, Limaye V, Proudman S, Hayball JD, Hissaria P. The utility of monitoring peripheral blood lymphocyte subsets by flow cytometric analysis in patients with rheumatological diseases treated with rituximab. *Autoimmun Rev.* 2017;16(5):542-7.
7. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Díaz LA, et al. Diagnosis and management of pemphigus: recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(3):575-85.e1.
8. Zhao W, Wang J, Zhu H, Pan M. Comparison of guidelines for management of pemphigus: a review of systemic corticosteroids, rituximab, and other immunosuppressive therapies. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(3):351-62.
9. Boulard C, Duvert Lehenbre S, Picard-Dahan C, Kern JS, Zambruno G, Feliciani C, et al.; International Pemphigus Study Group. Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. *Br J Dermatol.* 2016;175(1):142-9.
10. Shimizu T, Takebayashi T, Sato Y, Niizeki H, Aoyama Y, Kitajima Y, et al. Grading criteria for disease severity by pemphigus disease area index. *J Dermatol.* 2014;41(11):969-73.
11. Didona D, Paolino G, Di Zenzo G, Didona B, Pampena R, Di Nicola MR, et al. Pemphigus vulgaris: present and future therapeutic strategies. *Dermatol Pract Concept.* 2022;12(1):e2022037.