



## TEMA 6-2019:

### Penfigo Vulgar y Foliáceo: Una revisión bibliográfica

Recibido: 16/08/2018

Aceptado: 20/11/2018

<sup>1</sup> Mariela Carvajal Elizondo

<sup>2</sup> Ilen Jiménez Tung

<sup>3</sup> Gillio Francesa Blanco

<sup>1</sup> Médico General. Trabajador independiente. UCIMED. Costa Rica. Correo electrónico: [mcarvajale9@gmail.com](mailto:mcarvajale9@gmail.com)

<sup>2</sup> Médico General. Trabajador independiente. UCIMED. Costa Rica. Correo electrónico: [ilenjt1393@gmail.com](mailto:ilenjt1393@gmail.com)

<sup>3</sup> Médico Especialista en Dermatología. Trabajador independiente. Universidad de Costa Rica. Costa Rica.

#### Resumen

Para este artículo, se realizó una revisión bibliográfica sobre pénfigo, con énfasis en el tipo vulgar y foliáceo, utilizando varias bases de datos como: AAD, UptoDate, JAAD, NEJM, ScieLo, The Bmj, IntraMed, BINASSS, MedScape; con el objetivo de actualizar la información sobre esta enfermedad, en cuanto a: epidemiología, etiopatogenia, signos y síntomas más frecuentes, métodos diagnósticos que se emplean más comúnmente y tratamiento.

Es una enfermedad dermatológica autoinmune, su lesión principal es vesículo-ampollosa con fondo eritematoso o no. En la mayoría de investigaciones se habla de que no posee una predilección por sexo, sin embargo hay otros análisis que lo contradicen. Los dos principales tipos son el vulgar y el foliáceo, de los cuales se hablará en esta revisión. En Costa Rica, es una de las enfermedades ampollas autoinmunitarias con mayor porcentaje de defunciones. Su diagnóstico se basa tanto en la clínica como en la histología e inmunología como métodos confirmatorios. El tratamiento consiste principalmente en los corticoesteroides sistémicos, a los cuales se les pueden agregar inmunosupresores u otros medicamentos como rituximab con el fin de disminuir las dosis de corticoesteroides y así sus efectos adversos.

#### Palabras clave

*Acantholisis; desmogleína; desmosomas; autoanticuerpos; inmunología; pénfigo; lesiones dermatológicas; enfermedades ampollares.*

#### Abstract

For this article, a bibliographic review of pemphigus has been made, with emphasis on the types vulgaris and foliaceus, using several databases such as: AAD, UptoDate, JAAD, NEJM, ScieLo, The Bmj, IntraMed, BINASSS, MedScape; with the objective of updating the information on this disease, in terms of: epidemiology, etiopathology, most frequent signs and symptoms, most commonly used diagnostic methods and treatment.

It is an autoimmune dermatological disease, its main lesion is vesicular-bullous with a background that could be erythematous or not. In most of the investigations, there is talk of no predilection based on gender, however, there are other studies that contradict it. Its two main types are vulgaris and foliaceus, which will be discussed in this review. In Costa Rica, it is one of the autoimmune bullous diseases with the highest percentage of deaths. The diagnosis is based in the clinical findings as well as in the histologic and immunologic findings as confirmatory measures. The treatment consists mainly in systemic corticosteroids, which can be used in combination with immunosuppressants or other drugs such as rituximab, in order to reduce the dosage of corticosteroids and thus their common adverse effects.

#### Key words

*Acantholisis; desmoglein; desmosomes; autoantibodies; immunology; pemphigus; dermatological lesions; bullous diseases.*

## Introducción

El pénfigo es una enfermedad ampollosa autoinmune, poco frecuente, de compromiso mucocutáneo, de evolución crónica, órgano-específica. Es una enfermedad originada por autoanticuerpos IgG contra proteínas de los desmosomas, principalmente las desmogleínas 1 y 3, provocando acantolisis y apoptosis de los queratinocitos y así generando la lesión principal: ampollas. Dentro de su patología se encuentran tanto factores genéticos como desencadenantes. Su clasificación principal, se ha basado tradicionalmente según su localización como: vulgar y foliáceo, sin embargo con el paso de los años se han estudiado una serie de variantes. Para realizar el diagnóstico de esta patología, es necesario valerse de los criterios clínicos, histológicos e inmunológicos. En cuanto al tratamiento se cuenta con una variedad de medicamentos que se pueden utilizar como monoterapia o en combinación, dependiendo de la gravedad de la enfermedad, de los cuales el pilar del tratamiento son los corticoesteroides sistémicos, gracias a los cuales se ha mejorado sustancialmente el pronóstico.

## Definición

Pénfigo derivado del griego: “pemphix” o “akantha”: ampolla. Es una enfermedad autoinmune grave, poco frecuente, con compromiso mucocutáneo, ocasionalmente afecta láminas ungueales; posee un curso agresivo y evolución crónica, órganoespecífica<sup>(1)</sup>. Produce ampollas acantolíticas con alteraciones degenerativas de los queratinocitos en piel y mucosas por la acción de autoanticuerpos de clase IgG, sobretodo subclase IgG1 e IgG4 contra proteínas específicas localizadas en las uniones de las células del epitelio a nivel de los hemidesmosomas que están formados por desmogleína principalmente 1 y 3 (encargada del mantenimiento de las uniones célula-célula) y que requiere tratamiento continuo y sistemático para evitar su evolución letal<sup>(2)</sup>.

## Clasificación

El Pénfigo se ha dividido clásicamente en dos principales grupos según su localización<sup>(3)</sup>:

**Pénfigo Vulgar (PV):** Una de las formas más graves.

- Variantes: Pénfigo Vegetante y cutáneo

## Pénfigo Foliáceo (PF):

- Variantes: Pénfigo Eritematoso y Pénfigo Seborreico o Endémico.

Durante los últimos años se han descrito nuevas variantes:

- Pénfigo Paraneoplásico
- Pénfigo por IgA
- Pénfigo Inducido por Drogas
- Pénfigo Neonatal
- Pénfigo Herpetiforme

## Epidemiología

El pénfigo es una enfermedad poco frecuente, con una prevalencia descrita de 0,5 a 3,2 casos por 100.000 habitantes y la incidencia es de 0,1 a 0,5 casos por cada 100.000 habitantes/año. Su frecuencia está influenciada por la ubicación geográfica y la etnia.

La forma más común es el PV que afecta tanto a hombres como mujeres; entre la cuarta y sexta décadas de la vida; sin embargo, se podría observar en edades juveniles. Las personas con ascendencia judía (en especial los Ashkenazi) y los habitantes de la India, el sudeste de Europa y el Medio Oriente tienen mayor riesgo de contraer PV; y personas ubicadas en el Norte de África, Turquía y América del Sur, poseen mayor prevalencia de PF del variante endémico o Fogo Selvage<sup>(4)</sup>.

A pesar de que algunas investigaciones refieren tener una relación de 1:1 mujeres a hombres por Pénfigo Foliáceo Endémico (PFE); se han encontrado grandes desequilibrios con la distribución de la misma; como un estudio que encontró una relación de 4:1 de mujeres a hombres en Túnez entre los 25 y 34 años de edad, que habitan en áreas rurales del Sur del país y que se dedican a actividades agropecuarias y regiones donde habitan ciertas moscas; además, se ha informado una posible asociación con el uso de cosméticos tradicionales obtenidos de plantas o productos químicos presentes en la zona. En Colombia, un estudio encontró una proporción 19:1 de hombres a mujeres de PFE, en el municipio de El Bagre, Antioquia, afectando al 2,3% de su población rural, y el 95% de sus casos ocurren en hombres mayores de 40 años, mineros y agricultores, con mayor prevalencia en los indígenas de la región. En Pueblo Libre de Perú, se ha demostrado la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra la desmogleína-1, la cual se relaciona con la agricultura.

En Costa Rica, según una recolección de datos que se realizó mediante un estudio de observación transversal retrospectivo, (información suministrada por el Departamento de Estadística de la Caja Costarricense del Seguro Social, para un artículo titulado: Epidemiología de Enfermedades Ampollosas Autoinmunitarias en Costa Rica) se demostró que el pénfigo representa la causa principal de defunciones por las enfermedades ampollosas autoinmunitarias, seguido del penfigoide. Además, es la enfermedad que ha provocado una mayor cantidad de defunciones en el país entre 1988 a 1996; documentándose principalmente en Hospitales Nacionales y Región Central Norte; con leve predisposición en mujeres<sup>(5)</sup>.

### Etiopatogenia

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

#### Pénfigo Vulgar

Inicia con la formación de autoanticuerpos principalmente IgG subclase 4 contra desmogleína 3 (130 kDa) situadas en desmosomas de la superficie celular de los queratinocitos predominantemente en mucosas, que producen acantolisis dando así la lesión oral inicial. Posteriormente se desarrollan anticuerpos contra la desmogleína 1, lo que explica las lesiones cutáneas. Aproximadamente el 5% sólo tienen lesiones orales (pénfigo vulgar oral).

Las inmunoglobulinas que afectan esta enfermedad inhiben la función adhesiva de las desmogleínas, lo que provoca varios eventos intracelulares:

- Cambios en la concentración de calcio intracelular y fosfocinasa C
- Estimulación de p58 proteincinasa mitógeno activada
- Regulación transcripcional
- Activación de las proteinasas

Todos estos eventos generan el desensamble de desmosomas formando ampollas. La separación de queratinocitos también es causada por la activación de la apoptosis vía Fas-FasL y por los autoanticuerpos que bloquean los receptores de acetilcolina de los queratinocitos (AChR) y median la cohesión entre ellos.<sup>(6)</sup>

Además, existe cierta susceptibilidad a la presencia de factores de genes del HLA clase I (HLA-A10, HLA-A26) y sobre todo la asociación con moléculas de HLA clase II (DR4, DR14) que generan esta enfermedad.

#### Pénfigo Foliáceo y sus variantes

El antígeno es una proteína del desmosoma denominada desmogleína 1 (160 kDa), que es la predominante en la piel sobre todo en las capas superficiales (ampollas subcórneas). En mucosas esta proteína se expresa en menor grado, por lo que este tipo de pénfigo no tiene lesiones clínicas en las mucosas, comparado con el PV donde la desmogleína 3 provocaría mayor daño a nivel profundo.

#### Pénfigo Foliáceo Endémico

El factor ambiental es de gran importancia y estaría relacionado con las picaduras de insectos hematófagos (como las moscas: *Simulium pruinoso* y *Simulium nigrimanum*); que desencadenan una respuesta inmunológica de tipo IgM - IgE - IgG1, inicialmente no patógena. En personas genéticamente predispuestas (portadores de HRB1-0404-1402-DRB 1406), desarrollan anticuerpos IgG4 que sí son patógenos y desarrollan PFE.

#### Factores contribuyentes

- Se ha observado que existen ciertos factores que pueden generar una mayor predisposición a esta enfermedad como son<sup>(7)</sup>:
  - Ambientales (en su mayoría PFE).
  - Radiación ultravioleta, quemaduras o lesiones eléctricas cutáneas (se ha observado en PF y PV).
  - Dieta: ajo, el puerro, la cebolla, la pimienta negra, el ají colorado, el vino tinto y el té.
  - Exposición medicamentosa, se han documentado casos por fármacos de tipo tiol, incluidos la penicilamina, captopril cefalosporinas, piroxicam, enalapril, rifampicina y agentes antiinflamatorios no esteroideos.
  - Dermatitis por contacto.
  - Infecciones.

## Manifestaciones Clínicas

### Pénfigo Vulgar

La mayoría de pacientes desarrollan compromiso de la mucosa, siendo la cavidad oral el sitio más común de hallazgos clínicos en un 50-70% y por lo general representa el sitio inicial de la enfermedad; la mucosa bucal y la mucosa palatina son los sitios más comunes. Otros sitios pueden verse afectados cuando la enfermedad es más grave; como la conjuntiva, la nariz, el esófago, la vulva, la vagina, el cuello uterino y el ano. Clínicamente se caracteriza por ardor previo a la aparición de ampollas flácidas en la piel y las mucosas, las que pueden confluir con ampollas vecinas; su tamaño es variable, de color transparente, amarillento o hemorrágico, con contenido seroso o purulento; y pueden denudar dejando áreas cubiertas por placas erosivo-costrosas que al cicatrizar dejan máculas hiperpigmentadas<sup>(8)</sup>. La principal característica histológica es la acantólisis suprabasal. Cuando hay afectación en los labios pueden existir erosiones y costras con un collarite descamativo o con restos epidérmicos. Si afecta a la mucosa gingival va a originar erosiones alrededor de la implantación dentaria. En el caso del paladar tanto duro como blando se encontrarán hallazgos de erosiones aisladas o coalescentes, así como en la lengua, de tipo dolorosas. Las uñas pueden encontrarse afectadas en un 22% de los casos e incluso podría ser la primera manifestación clínica, con diversas morfologías clínicas como paroniquia, onicosquicia, onicomadesis, hemorragias subungueales, alteraciones de la coloración o aparición de líneas de Beau, que afectan sobre todo a la primer y segunda falange de la mano.

Se debe tomar en cuenta que en mujeres con afectación cervical, puede confundirse con displasia cervical en frotis de Papanicolaou.

El dolor asociado puede ser grave; en el caso del dolor oral, se aumenta al masticar y tragar, lo que puede reflejar pérdida de peso y desnutrición. Sin embargo, presenta un estado general conservado, al menos durante etapas precoces de la enfermedad.

También pueden desarrollan compromiso cutáneo en un 10 a 15% de los casos, manifestándose con ampollas flácidas en la piel de apariencia normal o eritematosa; éstas en su mayoría suelen aparecer meses o años después de las lesiones mucosas; se rompen con facilidad, lo que produce erosiones

dolorosas que sangran fácilmente; afecta con mayor frecuencia el cuero cabelludo, cara y axilas. El prurito generalmente está ausente y por lo general se preservan las palmas y plantas. Estos pacientes tendrán positivo el signo de Nikolsky y el signo de Asboe-Hansen. La principal causa de muerte es la septicemia por infección secundaria.

Una variante rara de esta enfermedad, llamada PV de tipo cutáneo puede cursar sin afectación de la membrana mucosa, a pesar de la presencia de autoanticuerpos circulantes tanto para la desmogleína 1 como para la desmogleína.

El *Pénfigo Vegetante*, que es una variante clínica del PV, representando del 1 al 2% de los casos; presenta lesiones ampollosas que evolucionan a placas erosivas sobre las que aparecen lesiones vegetantes, con mal olor, de tamaño variable que al evolucionar, forman grandes placas vegetantes que en su periferia presentan ampollas o lesiones erosivas, localizadas sobre todo en áreas intertriginosas, ingle, cuero cabelludo y región auricular posterior; que se pueden confundir con una lesión de tipo neoplásica. Además, se mencionan dos subtipos más comunes, el Neumann de aspecto más agresivo, que se manifiesta con ampollas que se curan con granulaciones hipertróficas; y el Hallopeau que es una forma más benigna de la enfermedad con remisiones espontáneas después del tratamiento inicial, que se caracteriza por pústulas que evolucionan a lesiones verrucosas<sup>(9)</sup>.

### Pénfigo Foliáceo

Es una variante superficial del pénfigo que se presenta lesiones cutáneas de tipo ampollosas, flácidas, poco aparentes, pequeñas y dispersas sobre una base eritematosa, y la piel parece cubierta por escamas y costras; típicamente no afecta las mucosas. Generalmente se desarrolla en una distribución seborreica. La principal característica histológica es la acantólisis subcórnea. Los principales sitios afectados son: el cuero cabelludo, la cara y el tronco; sin embargo, en ocasiones puede afectar toda la superficie de la piel como una eritrodermia exfoliativa. El dolor o sensación de ardor frecuentemente están presentes y generalmente hay ausencia de síntomas sistémicos.

Se han documentado variantes clínicas de PF:

- *PF Endémico (Fogo selvagem)*: presenta características clínicas similares a la forma idiopática de la enfermedad, lo que la hace indistinguible de la no endémica. Se cree que un desencadenante ambien-



tal explica esta variante de la enfermedad. La lesión consiste en placas eritematosas descamativas disseminadas en áreas seborreicas y zonas expuestas a la luz, que simulan el aspecto de una quemadura.

- **Pénfigo eritematoso (Síndrome de Senear-Usher):** se caracteriza por presentar una lesión con placas eritematosas descamativas y costrosas en la región malar de la cara, que asemejan a las lesiones del lupus eritematoso sistémico agudo. Además ésta es la forma más frecuente del pénfigo inducido por medicamentos del grupo tiol, como la D-penicilamina.

### Diagnóstico

El diagnóstico del pénfigo, ya sea vulgar o foliáceo, se realiza mediante los hallazgos clínicos, histológicos e inmunológicos. Aunque los hallazgos clínicos sean sugestivos, es necesario confirmar el diagnóstico con exámenes de laboratorio.

- **Anamnesis y examen físico.** Se debe realizar un examen cutáneo completo junto con revisión de las superficies mucosas. En la historia clínica es importante considerar los medicamentos que utiliza el paciente, para realizar el diagnóstico diferencial con el pénfigo inducido por fármacos.

- **Evaluación oftalmológica.** El pénfigo vulgar puede ser causa descamación corneal, adhesiones conjuntivales, o simblefaron, causando alteraciones visuales, que pueden llevar a la necesidad de un tratamiento más agresivo <sup>(10)</sup>.

- **Biopsia para tinción con hematoxilina-eosina.** Esta debería realizarse de una lesión temprana, a nivel del borde de la ampolla o erosión. Entre los hallazgos en el pénfigo vulgar destacan acantolisis suprabasal con desaparición de puentes intercelulares, retención de los queratinocitos basales a nivel de la zona de la membrana basal, con la típica conformación en “hilera de lápidas”, y la presencia de infiltrado inflamatorio con eosinófilos en la dermis. En lo que respecta al pénfigo foliáceo, se presenta la acantolisis a nivel de la capa granulosa o bajo el estrato corneo e infiltrado inflamatorio dérmico con eosinófilos y neutrófilos.

- **Inmunofluorescencia directa.** Para esta técnica, la muestra debería tomarse de la piel de aspecto normal perilesional. Tanto el pénfigo vulgar como el foliáceo presentan depósitos intracelulares de IgG, por lo que la inmunofluorescencia directa no se puede utilizar para diferenciar entre ambos tipos. Estos depósitos se encuentran en lo que se conoce como patrón en “panal de abeja” <sup>(15)</sup>.

- **ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay, por sus siglas en inglés).**

Esta prueba serológica se utiliza para la detección de anticuerpos IgG contra desmogleina 1 y 3. Tiene una sensibilidad de aproximadamente 90%. Además, como los niveles de anticuerpos disminuyen conforme se da la mejoría clínica, ELISA se puede utilizar para el monitoreo de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

- **Inmunofluorescencia indirecta.** Detecta anticuerpos circulantes anti IgG adheridos a las desmogleinas circulantes <sup>(11)</sup>. El sustrato preferido para la detección de pénfigo vulgar es el esófago de mono, mientras que para el pénfigo foliáceo es la piel humana normal o esófago de cobayo. En ambos tipos de pénfigo se encuentran depósitos de IgG intracelulares, por lo que esta técnica no se puede utilizar para diferenciarlos.

### Diagnóstico diferencial <sup>(12)</sup>

- **Tabla I.** Diagnóstico diferencial de PV y PF

Impétigo ampollar
Pénfigo foliáceo endémico (fuego salvaje)
Síndrome Estafilocócico de piel escaldada
Enfermedad de Hailey-Hailey
Dermatitis alérgica por contacto
Epidermólisis ampollar simple
Incontinencia pigmentaria
Penfigoide ampollar
Penfigoide cicatrizal
Enfermedad por depósito de IgA
Dermatitis herpetiforme
Eritema multiforme
Necrolisis epidérmica tóxica
Porfiria
Pénfigo paraneoplásico
Lupus eritematoso ampollar
Ampollas por herpes simple y herpes zoster
Mucosa oral: úlceras aftosas, candidiasis, liquen plano.

Fuente: Dermatología Rev Mex. 2011

## Tratamiento

El principal objetivo del tratamiento inicial es controlar la enfermedad, curar las lesiones ampollares y erosiones mucosas y minimizar las alteraciones funcionales asociadas, el objetivo a largo plazo es prevenir las recaídas y evitar o disminuir el alcance de los efectos adversos de la terapéutica con corticoesteroides e inmunosupresores. El pilar de tratamiento en el pénfigo son los corticoesteroides sistémicos, cuya duración de tratamiento es variable y depende de la gravedad de la enfermedad. La terapia adyuvante consiste en la adición de un medicamento inmunosupresor ya sea para lograr la disminución de la dosis de corticoesteroides y así sus efectos adversos, en pacientes que no logran remisión con corticoesteroides como monoterapia o en pacientes que sufren graves efectos adversos por el uso de estos <sup>(13)</sup>. El primer paso es lograr el control de la enfermedad, donde se aumenta la intensidad del tratamiento hasta lograr suprimir la actividad de la enfermedad, posteriormente se da la consolidación, en la cual es necesario mantener las dosis de tratamiento hasta que la mayoría de las lesiones hayan desaparecido, y finalmente se da el mantenimiento, con el descenso de las dosis de fármacos hasta alcanzar el nivel más bajo posible pero que continúe suprimiendo la aparición de nuevas lesiones y en etapas posteriores poder suspender por completo la medicación.

El uso de terapia adyuvante no necesariamente aumenta la cantidad de pacientes que logran la remisión, sin embargo se ha comprobado que pueden disminuir las recaídas y disminuir las dosis de corticoesteroides necesarias para lograr el control de la enfermedad <sup>(14)</sup>.

### ■ Corticoesteroides orales.

Es considerado como el tratamiento de primera línea para pénfigo. No hay un esquema definido para el tratamiento, sin embargo dosis de 1 a 1,5 mg/kg/día de prednisona o prednisolona han sido utilizados con eficacia y se puede llegar a prescribir hasta 2 mg/kg/día si fuera necesario, en enfermedades graves. La mayoría de pacientes presentan mejoría clínica en 6 a 8 semanas. Una vez que se llega a la remisión o la resolución de lesiones clínicas se puede comenzar a disminuir la dosis.

Esta terapéutica se puede combinar con otros tratamientos inmunosupresores para disminuir la dosis de corticoesteroides y así sus efectos adversos como la presencia de hipertensión, diabetes mellitus y osteoporosis, que son frecuentes con el uso prolongado <sup>(15)</sup>.

### ■ Pulsos de corticoesteroides.

Habitualmente se utiliza la metilprednisolona por vía intravenosa en dosis de 1 g/día en infusión por 3 horas durante 5 días. Se utiliza esta terapia para conseguir la rápida remisión en pacientes que no responden a altas dosis de corticoesteroides orales. No ha demostrado mayor beneficio que la combinación de corticoesteroides orales con inmunosupresores.

### ■ Azatioprina.

Es el inmunomodulador no esteroideo utilizado con mayor frecuencia para el tratamiento del pénfigo. La dosis es de 1 a 3 mg/kg/día, basándose en la actividad individual de la enzima tiopurina metiltransferasa, que está involucrada en el metabolismo de este fármaco. Es más frecuentemente usado en terapia combinada con corticoesteroides orales, para poder disminuir la dosis de estos. Su principal efecto adverso es la mielosupresión, por lo que es necesario realizar exámenes de laboratorio control periódicamente.

### ■ Micofenolato mofetilo.

Se considera un agente ahorrador de corticoesteroides de uso seguro, cuya dosis consiste en 2 a 3 g/día, y sus principales efectos adversos son el aumento de susceptibilidad a las infecciones, las molestias gastrointestinales y alteraciones hematológicas como neutropenia y linfopenia <sup>(16)</sup>.

■ Otros agentes que se han usado como medidas para la disminución de dosis de corticoesteroides comprenden dapsona, ciclofosfamida, metotrexate y ciclosporina <sup>(17)</sup>.

### ■ Plasmaferesis.

Su mecanismo de acción se basa en la eliminación de los anticuerpos circulantes causantes de la enfermedad. Usualmente se utiliza en conjunto con inmunosupresores, pues en monoterapia tiende a presentar efecto rebote una vez que se suspende el tratamiento. Es una terapia de segunda línea, utilizada en pacientes que no responden a otras medidas terapéuticas. Es considerada relativamente segura, con efectos adversos transitorios y menores que se han reportado como trombocitopenia, sobrecarga de volumen que conduce a hipertensión y edema pulmonar.

### ■ Inmunoglobulina intravenosa.

Esta terapéutica ha probado ser efectiva para el tratamiento del pénfigo refractario, sin embargo el mecanismo por el cual se da la mejoría sintomática no está bien establecido, se cree que podría ser por la reducción de anticuerpos circulantes del pénfigo con el aumento del catabolismo de las inmunoglobulinas.

Usualmente es bien tolerada y entre sus efectos adversos más frecuentes se encuentran cefalea, lumbalgia y aumento de la presión arterial <sup>(18)</sup>.

#### ■ Rituximab.

Este fármaco es un anticuerpo monoclonal quimérico anti CD20, específico para células B. Con este se observa la disminución de los anticuerpos anti-desmogleina 1 y 3 <sup>(19)</sup>. Se ha convertido en una terapéutica para pacientes con PV refractarios a otros tratamientos más convencionales, con remisión en la mayoría de los pacientes, aproximadamente en 90% a 95% de estos en menos de 6 semanas. Sin embargo, se presenta con riesgo de recaída hasta en un 50%, efectos secundarios como infección y septicemia y el hecho de que tiene un alto costo.

La terapia combinada de rituximab con prednisona para el manejo inicial sugiere que es un tratamiento eficaz que permite utilizar menores dosis de prednisona, y por lo tanto reducir los efectos adversos que esta podría causar cuando se usa como monoterapia.

#### ■ Cuidado de la piel.

Estas medidas pueden reducir las infecciones y mejorar la sintomatología. La aplicación de corticoesteroides tópicos de alta potencia como propionato de clobetasol en gel o ungüento dos veces al día, sobre las erosiones, en conjunto con la terapia sistémica, se ha utilizado para lesiones difíciles de tratar o muy activas. Otra alternativa es el uso de acetato de triamcinolona intralesional 20mg/ml.

Las áreas que presentan lesiones deben mantenerse limpias para reducir el riesgo de infecciones y se pueden drenar las ampollas grandes de manera estéril, manteniendo el recubrimiento epitelial de la ampolla intacto para que cubra la lesión y haya menor riesgo de infección.

#### ■ Manejo sintomático de manifestaciones orales.

Se deberían evitar las comidas picantes o muy calientes, el uso de anestésicos tópicos como lidocaína al 2% en solución y la higiene oral rigurosa pueden ser útiles para el manejo.

#### ■ Antibióticos de la familia de las tetraciclinas.

Se han utilizado tetraciclina, minociclina y doxiciclina en combinación con niacinamida por su efecto antiinflamatorio y como agentes ahorradores de esteroides con una eficacia de hasta 90% <sup>(20)</sup>. Durante las exacerbaciones de la enfermedad podría ser necesario combinar esta terapéutica

con corticoesteroides tópicos o ciclos cortos de corticoesteroides sistémicos. Debido a sus escasos efectos adversos se pueden utilizar como terapia de mantenimiento a largo plazo.

### Pronóstico

Esta enfermedad presenta una evolución variable e impredecible, con recaídas y exacerbaciones. Previo al uso de los corticoesteroides sistémicos, la mortalidad del pénfigo era de 60% a 90% <sup>(21)</sup>. La introducción de otros medicamentos como los inmunosupresores ha contribuido a disminuir todavía más la mortalidad. El inicio temprano del tratamiento, el diagnóstico correcto de la enfermedad leve y el tratamiento de las complicaciones por el uso de corticoesteroides también han contribuido a mejorar el pronóstico. Con el uso difundido de la terapia con corticoesteroides, la mortalidad ha disminuido a 5%, sin embargo sigue asociando morbilidad por el uso prolongado de estos fármacos <sup>(22)</sup>. La principal causa de mortalidad de esta enfermedad continua siendo la infecciosa, como complicación del tratamiento sistémico con corticoesteroides e inmunosupresores. Con el diagnóstico temprano y la implementación de un tratamiento adecuado, hasta 50% a 80% de los pacientes pueden presentar periodos de remisión de la enfermedad, sin embargo puede ser necesario continuar con dosis bajas de tratamiento de mantenimiento para evitar las recurrencias.

### Conclusiones

En conclusión, esta enfermedad es potencialmente letal, por lo que la importancia del diagnóstico temprano y correcto tratamiento han de destacarse. Presenta evolución variable en diferentes individuos, pero su lesión característica es la ampolla con posterior aparición de erosiones, una vez que estas se rompen, por lo que se recalca la importancia del diagnóstico diferencial con otras enfermedades ampollares. Por fortuna, el pronóstico de esta patología ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas, sin embargo, en Costa Rica, continua siendo una de las enfermedades autoinmunes ampollares con mayor mortalidad asociada.

## Bibliografía

1. Valencia-Ocampo O Velásquez-Lopera M. *Inmunopatogenia del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo*. Iatreia. 2011; 24 (3): 272-286.
2. Herrera-López I Miranda-Tarrago J. *Pénfigo vulgar, criterios actuales*. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2009; 8 (5): 45-51.
3. Sanchez-Pérez J García-Diez A. *Pénfigo*. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2005; 96 (6): 329-356.
4. Stanley J Amagai M. *Pemphigus, bullous impetigo and the Staphylococcal scalded-skin syndrome*. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1800-1810.
5. Chinchilla-González A. *Epidemiología de enfermedades ampollas autoinmunitarias en Costa Rica*. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 2002; 69 (561): 153-159.
6. Hertl M Sitaru C. *Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of pemphigus*. Up to Date. 2018.
7. Hertl M Geller S. *Initial management of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus*. Up to Date. 2017. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-pemphigus-vulgaris-and-pemphigus-foliaceus?search=pemphigus&source=search\\_result&selectedTitle=2~114&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-pemphigus-vulgaris-and-pemphigus-foliaceus?search=pemphigus&source=search_result&selectedTitle=2~114&usage_type=default&display_rank=2).
8. Tamgadge S Tamgadge A Bhatt D Bhalerao S Pereira T. *Pemphigus vulgaris*. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2011; 2 (2): 134-137.
9. Aldama A Aquino N. *Pénfigo*. *Tendencias en Medicina*. 2016; 11 (11): 102-106.
10. Sirois D Leigh J Sollecito T. *Oral pemphigus vulgaris preceding cutaneous lesions: recognition and diagnosis*. *J Am Dent Assoc*. 2000; 131: 1156-1160.
11. Castellanos-Iñiguez A Guevara-Gutiérrez E. *Pénfigo vulgar*. *Dermatología Revista Mexicana*. 2011; 55 (2): 73-83.
12. Huang A Madan R Levitt J. *Future therapies for pemphigus vulgaris: Rituximab and beyond*. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74 (4): 746-753.
13. Peña-Ortiz J Romero-Álvarez J Trujillo-Padilla S. *Abordaje terapéutico dermatológico ambulatorio del pénfigo vulgar en adultos*. Instituto Mexicano de Seguro Social. México D.F. 2013.
14. Atzmony L Hodak E Leshem Y et al. *The role of adjuvant therapy in pemphigus: A systemic review and meta-analysis*. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73 (2): 264-271.
15. Gregoriou S Efthymiou O Stefanaki C Rigopoulos D. *Management of pemphigus vulgaris: challenges and solutions*. *Clinical, Cosmetic and Investigation Dermatology*. 2015; 8: 521-527.
16. Doukaki S Platamone A Alaimo R Bongiorno M. *Mycophenolate mofetil and enteric coated mycophenolate sodium in the treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus*. *Journal of Dermatological treatment*. 2015; 26 (1): 67-72.
17. Kayani M Aslam A. *Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris*. *BMJ*. 2017; 357: j2169.
18. Hertl M Eming R. *Management of refractory pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus*. Up to Date. 2017.
19. Diaz L. *Rituximab and pemphigus-A therapeutic advance*. *N Engl J Med*. 2007; 357 (6): 605-607
20. McCarty M Fivenson D. *Two decades of using the combination of tetracycline derivatives and niacinamide as steroid-sparing agents in the management of pemphigus: defining a niche for these low toxicity agents*. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71 (3): 475-479.
21. Korman N. *Pemphigus*. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 18 (6): 1219-1238.
22. Matos-Cruz R Bascones-Martinez A. *Pénfigo: Una revisión de la literatura*. *Avances en odontoestomatología*. 2009; 25 (2): 67-82.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no se dieron situaciones de conflicto de interés en este reporte.