Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. Cir. Dematol.
ISSN l 1657-0448 / E-issn 2590-843x

Artículo de revisión

Diagnóstico y tratamiento de pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo en el servicio de dermatología de la Universidad de Antioquia: conocimiento respaldado por 60 años de experiencia

Camilo Ruiz-Mejía[1]; Jurany Andrea Sánchez-Bustamante[2]; Jennifer Arenas-Sepúlveda[3]; Erika Patricia Muñoz-Herrera[4]; Luisa Hernández-Tejada[5]; Marcos Stivel Munera-Patiño[6]; José Tomás Peralta[7]; Daniela Astarot Salazar-Uribe[8]; Paula Andrea Aristizábal-Diaz[9]; Santiago Beuth-Ruiz[10]; Gloria Andrea Vargas-Suaza[11]; Miguel Mateo Cuervo-López[12]; Claudia Patricia Palacios-Isaza[13]; Carlos Eduardo Montealegre-Gómez[14]; Oscar Jairo Valencia-Ocampo[15]; Manuel Antonio Martínez-Gómez[16]; Alberto Uribe-Correa[17]; Juan David Ruiz-Restrepo[18]; Juan Pablo Ospina-Gómez[19]; Luis Alfonso Correa-Londoño[20]; ; Margarita María Velásquez-Lopera[21]

1. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8151-0787
2. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0009-0000-2728-8807
3. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8383-6924
4. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0009-0005-8881-8425
5. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2912-2448
6. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0795-2920
7. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6384-9664
8. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3360-9803
9. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7817-1024
10. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0202-6020
11. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3638-3771
12. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7567-0277
13. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0009-0003-1648-4994
14. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8496-3717
15. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8396-3122
16. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6593-4275.
17. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0009-0009-9718-3555
18. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2493-5316
19. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5742-9372
20. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0080-5215
21. Servicio de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8604-6488

Correspondencia: Camilo Ruiz-Mejía; **email:** camilo.ruizm@udea.edu.co

Recibido*:11/7/2023;* **aceptado***: 08/3/2024;* **publicado***: 25/06/2024*

Cómo citar: Ruiz-Mejía C, Sánchez-Bustamante JA, Arenas-Sepúlveda J, Muñoz-Herrera EP, Hernández-Tejada L, Munera-Patiño MS, et al. Diagnóstico y tratamiento de pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo en el servicio de dermatología de la Universidad de Antioquia: conocimiento respaldado por 60 años de experiencia. Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. Cir. Dematol. 2024;32(2):126-155.

DOI: https://doi.org/10.29176/2590843X.1884

Financiación: ninguna

Conflictos de interés: ninguno

RESUMEN

Introducción: los pénfigos son enfermedades ampollosas autoinmunes, poco frecuentes, pero potencialmente graves, y pueden asociarse a consecuencias catastróficas si no se realiza un abordaje diagnóstico y terapéutico apropiado. El servicio de Dermatología de la Universidad de Antioquia en sus sedes principales, Hospital Alma Máter de Antioquia y Hospital Universitario San Vicente Fundación, es centro de referencia para el estudio y manejo de estas enfermedades. **Metodología:** revisión de la literatura y socialización en el grupo de docentes y residentes de la Universidad de Antioquia para elaborar pautas de manejo. **Resultados:** Se describen pautas en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo. Del mismo modo, se realiza una revisión narrativa de la evidencia científica que respalda lo recomendado en el presente artículo.

Palabras Clave: Enfermedades cutáneas vesiculoampollosas; Pénfigo; Rituximab; Técnica del anticuerpo fluorescente directa; Vesícula.

DIAGNOSTIC AND TREATMENT MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PEMPHIGUS VULGARIS AND FOLIACEUS

SUMMARY

Introduction: Pemphigus are rare, but potentially serious, autoimmune blistering diseases that can be associated with catastrophic consequences if an appropriate diagnostic and therapeutic approach is not performed. The Dermatology Service of the University of Antioquia at its main headquarters, Hospital Alma Mater de Antioquia, and Hospital Universitario San Vicente Fundación, is a reference center for the study and management of these diseases. **Methodology:** review of the literature and socialization in the group of teachers and residents of the University of Antioquia to develop management guidelines. **Results:** Guidelines are described in the diagnosis and treatment of patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. Likewise, a narrative review of the scientific evidence that supports what is recommended in this article is carried out.

Key Words: Blister; Fluorescent antibody technique, direct; Pemphigus; Rituximab; Skin diseases; Vesiculobullous.

INTRODUCCIÓN

Los pénfigos son enfermedades ampollosas autoinmunes, poco frecuentes, pero potencialmente graves, y pueden asociarse a consecuencias catastróficas si no se realiza un abordaje diagnóstico y terapéutico apropiado. El Servicio de Dermatología de la Universidad de Antioquia en sus sedes principales, Hospital Alma Máter de Antioquia y Hospital Universitario San Vicente Fundación, es centro de referencia para el estudio y manejo de las enfermedades ampollosas autoinmunitarias, con 60 años de experiencia, y es líder en la realización de los estudios de inmunofluorescencia directa y estudios de histopatología. El objetivo de la presente revisión es presentar las pautas en el diagnóstico y el manejo de pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo, basados en una revisión exhaustiva de la literatura y la experiencia de los autores en el abordaje de pacientes con estas enfermedades.

METODOLOGÍA

Revisión de la literatura y socialización en el grupo de docentes y residentes de la Universidad de Antioquia para elaborar pautas de manejo. Se revisaron las bases de datos PubMed, Scielo, Embase y LILACS 2023 y se incluyeron artículos publicados en cualquier rango de tiempo que tuvieran hallazgos relevantes en el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con pénfigo. Se utilizaron palabras clave como *pénfigo, enfermedades cutáneas vesiculoampollosas, rituximab, azatioprina, ácido micofenólico, plasmaféresis, inmunoglobulinas intravenosas*, entre otras.

HISTORIA CLÍNICA

La historia clínica de un paciente con sospecha de pénfigo debe incluir [1, 2]:

- Tiempo de evolución de los síntomas.
- Presencia de síntomas funcionales, especialmente aquellos asociados a lesiones en las mucosas: disfagia, dolor ocular, disuria, problemas anogenitales, pérdida de peso, entre otros.
- Antecedentes médicos que incrementen el riesgo de complicaciones de la terapia inmunosupresora: enfermedades infecciosas, hematológicas, oncológicas, endocrinas y cardiovasculares.
- En mujeres en edad fértil debe evaluarse el deseo de embarazo y las posibilidades de anticoncepción.
- Interrogar por presencia de factores inductores de pénfigo **(Tabla 1)**.
- Medir el impacto de la enfermedad en la calidad de vida, a través de instrumentos como el DLQI (*Dermatology Life Quality Index*).

EXPLORACIÓN FÍSICA DE LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE PÉNFIGO

En la exploración física de los pacientes con sospecha de pénfigo, se recomienda incluir los siguientes aspectos [1, 2]:

- Cuantificar el número de membranas mucosas comprometidas y la gravedad de las lesiones mucosas.
- Tomar los signos vitales y el peso corporal.
- Estimar el porcentaje de superficie corporal total (SCT) afectada.
- Cuantificar la gravedad del compromiso cutáneo o mucoso utilizando el puntaje PDAI (*Pemphigus Disease Area Index*) **(Tabla 2)**.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de pénfigo se basa en cuatro criterios: características clínicas, hallazgos histológicos, resultado de estudios de inmunofluorescencia directa (IFD) y, en caso de estar disponibles, pruebas de medición de autoanticuerpos en suero [1, 2]:

- Biopsia de piel con sacabocados de 3 a 5 mm de una ampolla o vesícula reciente (<24 horas) para estudios de histopatología básica.
- Biopsia de piel o de mucosa perilesional (a 1 cm de distancia de una lesión) para realización de IFD.
- Recomendaciones para la toma de la IFD [1, 2]:
  - Debe tomarse la muestra de piel sana perilesional y nunca de zonas con ampollas o erosiones, ya que los depósitos de autoanticuerpos se encuentran distorsionados por la separación del epitelio y pueden haber sido degradados por la respuesta inflamatoria y dar lugar a falsos negativos.
  - La muestra debe congelarse inmediatamente en nitrógeno líquido.
  - En caso de no poder congelar la muestra, esta debe almacenarse y refrigerarse en un medio de transporte apropiado (medio de Michel o solución salina) y debe ser procesada en las siguientes 24 a 36 horas. Nunca almacenar la muestra en formol.
- Detección de autoanticuerpos en suero mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) o ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Los anticuerpos contra las desmogleínas se detectan mediante ELISA en el 95% de los pacientes con pénfigo y se correlacionan con la gravedad y la actividad de la enfermedad. En nuestro centro, estas metodologías no están disponibles en la actualidad.
- El diagnóstico de pénfigo se confirma en pacientes con un cuadro clínico compatible asociado a resultados positivos en la IFD. En casos de sospecha clínica con IFD negativa, se recomienda repetir el estudio. Cuando la IFD persista negativa o no sea posible tomar una nueva muestra, el diagnóstico

Medicamentos
Medicamentos con grupos Tiol: • Penicilamina, captopril, penicilina, aminopenicilinas, cefalosporinas y piroxicam
Medicamentos con anillos fenol: • Cefalosporinas, aspirina, rifampicina, levodopa, heroína, fenobarbital
Otros medicamentos: • IECAS [a] diferentes a captopril, AINES b, nifedipina, interferones, hidroxicloroquina / cloroquina, inhibidores de puntos de control (ipilimumab, nivolumab y pembrolizumab)
Enfermedades sistémicas y cutáneas
Infección por virus del herpes simple 1 y/o 2
Cáncer (el caso del pénfigo paraneoplásico)
Otras enfermedades autoinmunes (tiroiditis autoinmune)
Vacunas
Influenza
Hepatitis B
Antirrábica
Tétanos
Alimentos
Alimentos con grupo tiol: • Ajo, cebolla, cebollín y puerro
Alimentos con grupo fenol: • Mango, marañones, pistachos y pimienta negra
Alimentos con grupo tanino: • Yuca, chiles rojos, té, vino rojo, cerezas, frambuesas, arándanos, y moras
Otros inductores de pénfigo
Radioterapia
Radiación ultravioleta
Embarazo
Estrés emocional
Trauma físico y quemaduras
Pesticidas
Picaduras de insectos
Tabaquismo

Tabla 1. Factores inductores de pénfigo*
*La causalidad de estos factores inductores no se logra demostrar en el 100% de los casos. Debe evaluarse la relevancia clínica de estos factores en cada caso de forma individual.
[a] IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
[b] AINES: Aniinflamatorios no esteroideos

Piel		
Localización anatómica:	Puntaje de actividad (ampollas, erosiones o nuevo eritema) 0: ausente 1: presencia de 1-3 lesiones. Máximo una >2 cm y ninguna > 6 cm 2: 2 a 3 lesiones, al menos dos > 2 cm, ninguna > 6 cm. 3: > de tres lesiones, ninguna > 6 cm. de diámetro. 5: > de tres lesiones, al menos una > de 6 cm. 10: > de tres lesiones al menos una > de 16 cm o toda el área comprometida	Puntaje de daño (hiperpigmentación post-inflamatoria o eritema de lesión en resolución) 0: ausente 1: presente
Orejas		
Nariz		
Resto de la cara		
Cuello		
Pecho		
Abdomen		
Espalda y nalgas		
Brazos		
Manos		
Piernas		
Pies		
Genitales		
Puntaje	Actividad piel= __/120	Daño piel= __/12
Cuero cabelludo		
Puntaje de actividad (ampollas, erosiones o nuevo eritema) 0: ausente 1: 1 cuadrante 2: 2 cuadrantes 3: 3 cuadrantes 4: todo el cráneo 10: al menos una lesión > 16 cm		Puntaje de daño (hiperpigmentación post-inflamatoria o eritema de lesión en resolución) 0: ausente 1: presente
Actividad cuero cabelludo: __/10		Daño cuero cabelludo: __/1
Membranas mucosas		
Localización anatómica:		Puntaje de actividad membranas mucosas: 0: ausente 1: 1 lesión 2: 2 a 3 lesiones 5: > de 3 lesiones o 2 lesiones > 2 cm
Ojos		
Nariz		
Mucosa bucal		
Paladar duro		
Paladar blando		
Encía superior		
Encía inferior		
Lengua		

Tabla 2. Escala PDAI (*Pemphigus Disease Area Index*)

se fundamentaría en los hallazgos clínicos e histopatológicos, y deberán descartarse otros diagnósticos diferenciales.

- Solicitar paraclínicos previos al inicio del tratamiento inmunosupresor:
  - Hemograma completo.
  - Función renal y electrolitos en sangre.
  - Perfil hepático.
  - Albúmina sérica.
  - Glucosa en ayunas.
  - Estudios para virus hepatotropos (anticuerpos de hepatitis C, antígeno de superficie de hepatitis B, anti-core total y anticuerpos de hepatitis B).
  - Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
  - Prueba no treponémica y treponémica para sífilis.
  - Radiografía de tórax.
  - Prueba de tuberculina.
  - Prueba de embarazo en pacientes en edad fértil.

En la **Figura 1** se propone un abordaje diagnóstico inicial del paciente con sospecha de pénfigo vulgar o foliáceo.

TRATAMIENTO

Es importante recordar que los pénfigos son un grupo de enfermedades ampollosas que ponen en riesgo la vida de quien las padece. Pueden asociarse a cuadros de insuficiencia cutánea aguda con pérdida de las funciones básicas de la piel y a complicaciones tales como infecciones sistémicas graves, trastornos hidroelectrolíticos, desnutrición y, eventualmente, la muerte. Los objetivos del tratamiento son [1-3]:

- Promover la epitelización de las ampollas y las erosiones.
- Detener la aparición de nuevas ampollas y erosiones.
- Prevenir y tratar las complicaciones derivadas de la enfermedad, tales como infecciones, desnutrición, trastornos hidroelectrolíticos, entre otras.
- Limitar y prevenir las complicaciones derivadas de la terapia inmunosupresora.

Recursos necesarios para el tratamiento de pacientes con pénfigo

El tratamiento de los pacientes con pénfigo debe ser multidisciplinario y con la participación de distintas especialidades: dermatología, medicina interna, infectología, estomatología, oftalmología, ginecología, urología y psiquiatría, entre otras. De igual forma, es de vital importancia la participación de un equipo de enfermería con experiencia en el manejo de heridas graves y de personal de nutrición, psicología y fisioterapia [1].

En términos generales, el manejo de pacientes con pénfigo debe ser hospitalario en instituciones de alta complejidad que cuenten con todos los recursos mencionados anteriormente; no obstante, en algunos pacientes con formas leves de la enfermedad, el tratamiento puede ser ambulatorio [1].

Definiciones durante el tratamiento y seguimiento de los pacientes con pénfigo

Antes de iniciar el tratamiento de los pacientes con pénfigo vulgar, es importante tener claras las siguientes definiciones, ya que permitirán evaluar la respuesta al tratamiento o la progresión de la enfermedad [2]:

- Línea basal: es el momento cuando se inicia la terapia dirigida.
- Inicio de la fase de consolidación o control de la actividad de la enfermedad: se refiere al cese en la formación de nuevas lesiones cutáneas.
- Final de la fase de consolidación: cuando el 80% de las lesiones han cicatrizado y no se han formado nuevas lesiones durante un período mínimo de dos semanas.
- Remisión completa con tratamiento: sucede cuando han transcurrido dos meses sin la aparición de nuevas lesiones en pacientes que reciben dosis bajas de fármacos inmunosupresores (terapia mínima).

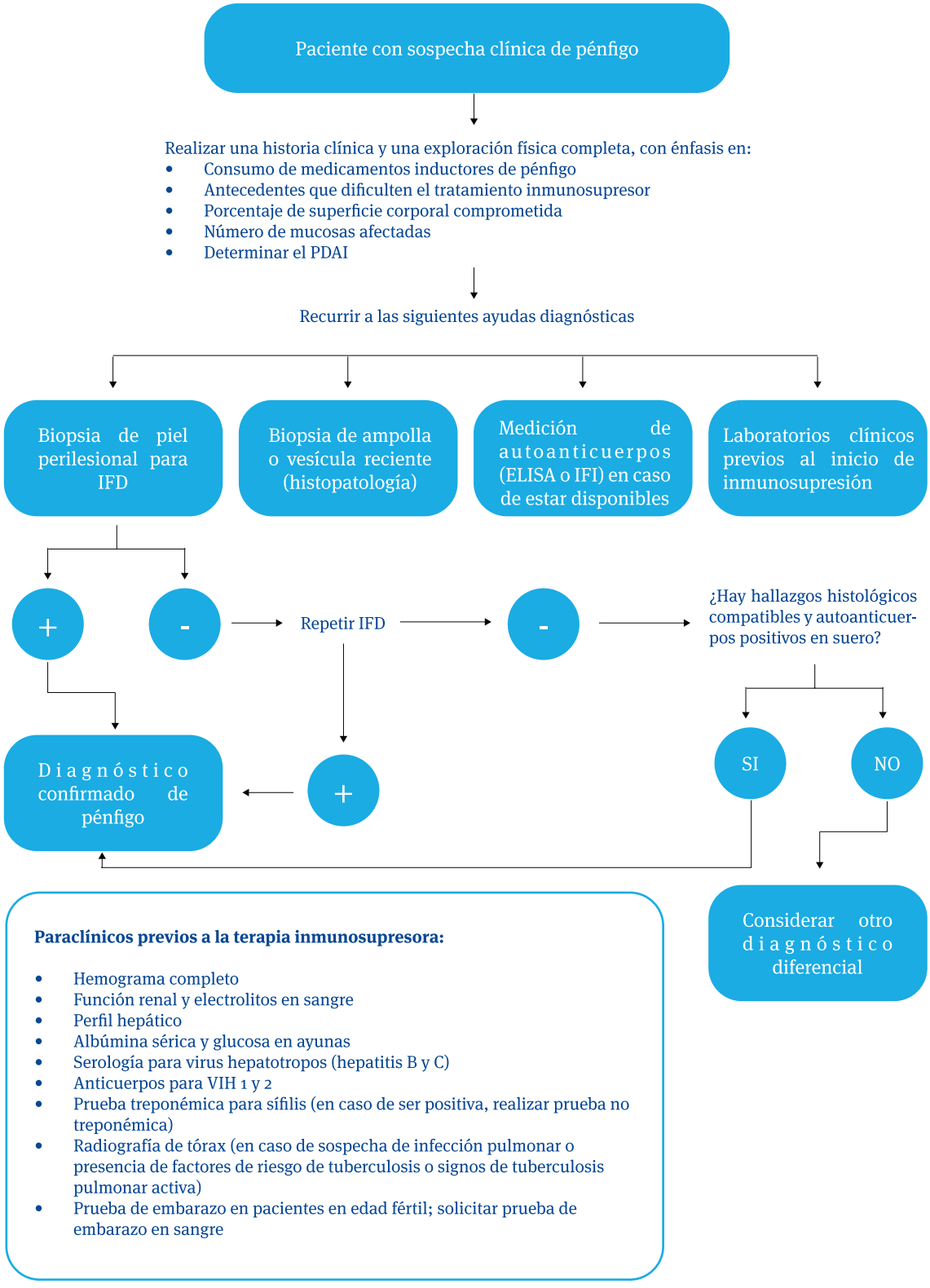

Figura 1. Figura 1. Abordaje diagnóstico del paciente con sospecha de pénfigo.
ELISA: ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas; IFD: inmunofluorescencia directa; IFI: inmunofluorescencia indirecta; PDAI: Pemphigus Disease Area Index.

- Terapia mínima: se define como el uso de 10 mg de prednisolona (o sus equivalentes) o terapia adyuvante a la mitad de la dosis máxima estandarizada.
- Remisión completa sin tratamiento: se refiere a la ausencia de aparición de nuevas lesiones transcurridos dos meses sin tratamiento farmacológico.
- Remisión parcial con o sin tratamiento: es cuando aparecen lesiones transitorias en los últimos dos meses, que se resuelven en menos de una semana.
- Recaída: se aplica a pacientes en remisión de la enfermedad (véase definición anterior), en los que aparecen tres o más lesiones que no resuelven en una semana durante el último mes o en caso de empeoramiento y progresión de lesiones que se encontraban estables.
- Fracaso terapéutico: se refiere a la ausencia de control de la enfermedad utilizando dosis máximas de tratamientos sistémicos (véase más adelante).

Clasificación de la gravedad de la enfermedad

El primer paso en el abordaje terapéutico del paciente con pénfigo es determinar la gravedad de la enfermedad con el objetivo de elegir el tratamiento apropiado. Esta puede realizarse con base en diferentes criterios, como la medición del porcentaje de superficie corporal total (SCT) afectada por ampollas o erosiones, el compromiso de las membras mucosas y el uso de escalas clinimétricas validadas internacionalmente. La medición de la SCT afectada y el análisis del compromiso de las membranas mucosas permiten obtener una visión holística del alcance y la gravedad de la enfermedad [2]. Por otro lado, la escala clinimétrica más utilizada para la evaluación de la gravedad de los pénfigos es el PDAI (véase **Tabla 2**) [4].

Una vez se haya estimado la SCT comprometida, la gravedad de la afectación mucosa y el puntaje del PDAI, debe clasificarse a los pacientes con pénfigo en una de las siguientes dos categorías [1, 2]:

1. Enfermedad leve:

a. Menos del 5% de la SCT comprometida.

b. Ausencia de compromiso significativo de las mucosas.

c. PDAI ≤15.

2. Enfermedad moderada-severa:

a. Compromiso de más del 5% de la SCT.

b. Compromiso mucoso múltiple o severo (dolor que limite la ingesta, disnea, entre otros).

c. PDAI de 15 a 45.

Principios generales del tratamiento

El tratamiento de los pacientes con pénfigo puede dividirse en dos grandes pilares: el cuidado local de las heridas y el tratamiento inmunosupresor. Ambos deben instaurarse de forma simultánea con el propósito de favorecer la epitelización de las lesiones y la restauración de la barrera cutánea, así como para detener la aparición de nuevas ampollas [1, 2]. En las **Tablas 3 y 4** se dan algunas pautas generales sobre el cuidado local de las lesiones cutáneas y mucosas en pacientes con pénfigo [5-7].

Tratamiento inmunosupresor

El tratamiento inmunosupresor tiene varias fases. La primera es la fase de consolidación, en la cual el principal objetivo es controlar la actividad de la enfermedad. La segunda fase es la de mantenimiento, que tiene el objetivo de mantener la remisión clínica y prevenir las recaídas mientras se desmonta la terapia inmunosupresora a la mínima necesaria [8].

Dada la baja frecuencia de los pénfigos, no se cuenta con ensayos clínicos de asignación aleatoria que permitan dar recomendaciones con altos niveles de evidencia sobre cuáles son los inmunosupresores de elección. Durante la fase de consolidación, los corticosteroides sistémicos continúan siendo la terapia inmunosupresora inicial de elección, ya que tienen un rápido inicio de acción. De forma simultánea, la mayoría de las guías recomienda añadir medicamentos ahorradores de corticosteroides (rituximab, azatioprina o micofenolato de mofetilo). Estos tienen un inicio de acción más lento; no obstante, su inicio temprano facilitará el desmonte de los corticosteroides durante la fase de mantenimiento [1, 3].

Otras terapias inmunomoduladoras de acción más rápida, las cuales pueden ser útiles durante la fase de

Recomendaciones generales
Cuantificar la intensidad el dolor mediante la escala visual análoga
Refuerzo de los analgésicos al momento de la curación de las heridas
Baño diario con un limpiador suave sin detergente, y en caso de estar disponible, con agua estéril
Educar al paciente para que no manipule las lesiones más allá de un lavado suave
En pacientes colonizados por Staphylococcus aureus, puede ser útil el uso de baños desinfectantes, con mezclas con hipoclorito o vinagre que pueden realizarse 1 a 2 veces por semana por 3 meses. • Vinagre de manzana: 1 ml de vinagre de manzana por cada 10 ml de agua, se aplica sobre todo el cuerpo, se deja actuar 10 minutos y luego se enjuaga completamente. • Baños con cloro 0.005%: mezclar una cucharadita de cloro 6% por cada litro de agua. Aplicar por 10 minutos y enjuagar con agua.
En las ampollas grandes con contenido abundante de secreción, aspirar el contenido con una aguja estéril y dejar el techo intacto como apósito natural
Apósitos y curaciones
El cuidado local de las heridas debe estar a cargo de personal experto
Aplicar vaselina simple sobre las erosiones, dejar descubiertas o cubrir con apósitos no adherentes
Usar hidrocoloides en las heridas húmedas con exudado leve a moderado y que no presenten costras secas
Preferir las espumas y los alginatos para las heridas con exudación abundante y áreas maceradas
Emplear hidrogeles como alternativa a los emolientes usuales para las heridas secas o con poca exudación. Estos dan una sensación de frescura y alivio en la piel
Indicar apósitos de plata para pacientes con lesiones localizadas con signos clínicos de infección

Tabla 3. Cuidados de las lesiones cutáneas

Cuidados de las lesiones mucosas
Lavar la cavidad oral para evitar la formación de biofilms bacterianos. Se recomienda cepillado de los dientes dos o tres veces al día, junto con el uso diario de hilo dental. El cepillo de dientes debe ser de cerdas suaves y evitar la pasta de dientes con lauril sulfato de sodio. Se puede usar un colutorio con bicarbonato preparado con una cucharadita de bicarbonato de sodio diluida en un vaso de agua.
Recomendar el uso de anestésicos tópicos antes de las comidas y la higiene oral, como la lidocaína en gel 2% dejando actuar por 5 a 10 minutos, sin deglutirlos
Evitar el consumo de alimentos ácidos y amargos que puedan generar molestias y agravar el pénfigo, como los cítricos, las cerezas, las bayas, el mango, el marañón, el vino rojo, el té, la vainilla, el cacao, el tomate, los vegetales del género Allium (ajos, puerros o cebollas), y los alimentos picantes
Emplear corticoides tópicos. Como primera línea utilizar clobetasol al 0.05% en orabase (preparado magistral) para aplicar en áreas afectadas 2 a 3 veces al día. Como alternativa se puede preparar una solución de dexametasona a 0.1 mg/ml mezclando de 5 ampollas de dexametasona (8 mg / 2 ml) con 400 ml de agua destilada, e indicar enjuagues bucales con esta solución 2 a 3 veces al día
Mientras el paciente este recibiendo coritcoesteroides locales (enjuagues o en orobase), se recomienda realizar enjuagues bucales con nistatina suspensión 100.000 UI/ml une vez al día para prevenir infección por *Candida spp.*
En las lesiones refractarias puede utilizarse tacrolimus ungüento 0.1% dos a tres veces al día hasta resolución de las lesiones o aplicar corticoides intralesionales (Triamcinolona)
Suspender la actividad sexual si los pacientes presentan lesiones en zona genital o perineal hasta que estas hayan resuelto

Tabla 4. Cuidados locales de las lesiones mucosas en pacientes con pénfigo vulgar

consolidación en pacientes con pénfigo grave que no respondan o no puedan recibir corticosteroides sistémicos, incluyen la inmunoglobulina intravenosa (IgIV), la inmunoadsorción y la plasmaféresis [4, 8].

Corticosteroides sistémicos

La introducción de los corticosteroides sistémicos en el año de 1950 cambió dramáticamente el pronóstico de los pacientes con pénfigo. Las tasas de mortalidad cayeron del 75% hasta un 30%, aproximadamente, y en la actualidad continúan siendo el pilar del tratamiento inicial de todo paciente con pénfigo [9]. En la mayoría

de los casos se comienza a observar mejoría en algunos días; en dos a tres semanas dejan de aparecer lesiones nuevas y en seis a ocho semanas puede haber reepitelización completa [10]. La prednisolona es el corticosteroide de elección y la dosis dependerá de la gravedad de la enfermedad. En pacientes con enfermedad leve, pueden utilizarse dosis de 0,5 mg/kg/día de prednisolona, mientras que en pacientes con enfermedad moderada a grave pueden iniciarse dosis de 1 mg/kg/día, que pueden incrementarse a 1,5 mg/kg/día [2, 8].

PULSOS INTRAVENOSOS DE METILPREDNISOLONA

Los pulsos intravenosos son una alternativa de tratamiento inicial en pacientes con formas graves y rápidamente progresivas de pénfigo o con enfermedad refractaria a otras terapias. Inducen un rápido control de la enfermedad, lo que permite un desmonte más temprano de los corticosteroides orales, por lo que pueden tener un efecto ahorrador de corticosteroides a largo plazo [11, 12].

Los pulsos de corticosteroides se definen como dosis altas de metilprednisolona (>250 mg/día) durante períodos cortos (3-5 días) seguidos de corticosteroides orales en dosis intermedias-altas [11, 13, 14]. La dosis más usada en pénfigo es 500 mg/día, por tres días [1, 2].

Medicamentos ahorradores de corticosteroides

Un medicamento ahorrador de corticosteroides es aquel que, a largo plazo, permite reducir la dosis de corticoide oral necesaria para mantener el control de una enfermedad inmunomediada. La mayoría de las guías de práctica clínica de pénfigo recomiendan iniciar un medicamento ahorrador de corticosteroides adicional a los corticosteroides [1, 2], ya que el tratamiento combinado ha mostrado ser superior a la monoterapia, con tasas más altas de remisión completa y con un número menor de recaídas [9]. Son pocos los ensayos clínicos aleatorizados que comparan ahorradores de corticosteroides en pénfigo vulgar o foliáceo, y la elección del medicamento debe ser individualizada para cada paciente, según la disponibilidad de los medicamentos y la experiencia del dermatólogo [2]. La azatioprina y el micofenolato de mofetilo han sido por mucho tiempo las terapias ahorradoras de elección en pacientes con pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo; no obstante, el advenimiento de nuevas terapias biológicas, como el rituximab, han cambiado el manejo de estos pacientes en los últimos años [15]. En la **Tabla 5** se resumen las principales ventajas y desventajas del uso de estos medicamentos.

AZATIOPRINA

Varios ensayos clínicos y metaanálisis respaldan la eficacia de la azatioprina como un medicamento ahorrador de corticosteroides en pacientes con pénfigo [9, 16]. Se ha demostrado que la azatioprina se asocia a tasas más altas de remisión completa y a un menor número de recaídas que la monoterapia con corticoides orales [17]. Además, ha mostrado un efecto ahorrador de corticosteroides superior al micofenolato de mofetilo [18, 19]; no obstante, ambos medicamentos se asocian a tasas de remisión completa y recaídas similares [9]. Por otro lado, la azatioprina no ha mostrado ser superior al rituximab, se asocia a dosis acumuladas de corticosteroides más altas, a menores tasas de remisión completa y a un mayor número de recaídas [9].

La dosis de azatioprina es de 1 a 2,5 mg/kg (peso ideal). Siempre que sea posible, debe medirse la actividad de la enzima tiopurinametiltransferasa (TPMT), la cual está involucrada en la degradación de la azatioprina a metabolitos inactivos. La reducción de la actividad de la TPMT puede conferir mayor riesgo de toxicidad por el medicamento, en especial mielosupresión. De acuerdo con los niveles de actividad de la enzima, se recomiendan dosificar la azatioprina de la siguiente forma [20]:

- Actividad TPMT ausente: no se recomienda la terapia con azatioprina.
- Actividad de baja de TPMT: dosis máxima de mantenimiento de 1,5 mg/kg/día.
- Actividad de TPMT intermedia: dosis iniciales de 0,5 mg/kg/día y dosis máxima de mantenimiento hasta de 0,5 mg/kg/día.
- Actividad de TPMT alta: dosis iniciales de 1 mg/kg/día y dosis máxima de mantenimiento hasta de 2,5 mg/kg/día.

Cuando no esté disponible la medición de la TPMT, se recomienda iniciar de forma conservadora con dosis bajas de 50 mg/día o 0,5 mg/kg/día, con un incremento lento hasta una dosis máxima de 2,5 mg/kg/día [20]. Los principales efectos adversos de la azatioprina son la

Medicamento	Ventajas	Desventajas
Rituximab*	• Asociado a las tasas de remisión completa más altas • Mayor efecto ahorrador de corticoesteroides • Menos exposición crónica a corticoesteroides sistémicos	• Alto costo • Dificultades de acceso* • Mayor riesgo de infecciones y efectos adversos graves en comparación con otros inmunosupresores
Azatioprina	• Bajo costo • Fácil acceso • Buenas tasas de remisión completa, similares a otros inmunosupresores tradicionales • Excelente ahorrador de corticoesteroides, superior al micofenolato y a otros inmunosupresores tradicionales	• Requiere medición de actividad de la enzima TPMT** • Es frecuente la intolerancia por toxicidad al medicamento
Micofenolato mofetilo	• Mejor perfil de seguridad que la azatioprina y el rituximab • Fácil dosificación	• Costo más elevado que la azatioprina • Difícil acceso • Menor efecto ahorrador de corticoesteroides en comparación con azatioprina y rituximab
Dapsona	• Carece de efectos inmunosupresores • Puede utilizarse como monoterapia en formas leves de pénfigo foliáceo	• Poca disponibilidad • Requiere medición de niveles de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa • Efectos adversos hemolisis, metahemoglobinemia

Tabla 5. Ventajas y desventajas de los medicamentos ahorradores de corticosteroides en pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo
*Rituximab: en Colombia no tiene registro INVIMA para pénfigo, por lo que requiere trámites administrativos que pueden demorar su administración

** TPMT: tiopurinametiltransferasa

mielosupresión (anemia, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia), la hepatotoxicidad (fibrosis portal reversible o colestasis mínima), los efectos gastrointestinales, las infecciones, el síndrome de hipersensibilidad por azatioprina y el incremento en el riesgo de malignidad cutánea y trastornos linfoproliferativos [21].

MICOFENOLATO DE MOFETILO

La evidencia del micofenolato de mofetilo como medicamento ahorrador de corticosteroides en pacientes con pénfigo es más escasa en comparación con la azatioprina. No obstante, varios ensayos clínicos han mostrado que el micofenolato se asocia a tiempos de remisión más prolongados [22, 23] y a dosis acumuladas de corticosteroides más bajas [16], en comparación con la monoterapia con prednisolona. Sin embargo, varios estudios han mostrado que el micofenolato tiene efectos ahorradores de corticosteroides inferiores a la azatioprina [9, 24]. Por este motivo y debido al bajo costo y fácil disponibilidad de la azatioprina, este último suele preferirse por encima del micofenolato. El micofenolato ha sido comparado con el rituximab y ha demostrado menos efectos adversos graves y ser inferior en términos de eficacia (tasas de remisión completa) y efecto ahorrador de corticosteroides [25].

La dosificación del micofenolato de mofetilo se inicia entre 250 y 500 mg cada 12 horas, incrementando 500 mg cada una a dos semanas hasta una dosis mantenimiento máxima de 3 gramos [20]. Los efectos adversos más frecuentes en los pacientes que reciben micofenolato incluyen efectos gastrointestinales, mielosupresión e infecciones (urinarias, respiratorias y cutáneas). Otros efectos adversos menos frecuentes son los síntomas urinarios (disuria, urgencia urinaria, frecuencia miccional) y un incremento en el riesgo de malignidad, en especial cáncer de piel no melanoma [26].

RITUXIMAB

El rituximab es un anticuerpo monoclonal que se une al CD20, el cual se expresa en los linfocitos B desde la fase pre-B, lo que produce apoptosis de estas células durante un período de seis a 12 meses. Por el contrario, no afecta a los plasmocitos de larga vida ni a las células madre, ya que no expresan CD20. Se utilizó por primera vez en el tratamiento del pénfigo paraneoplásico en el año 2001 y en el tratamiento del pénfigo vulgar en el año 2002 [3]. En la actualidad, es el ahorrador de corticosteroides de primera línea en pacientes con pénfigo vulgar grave o rápidamente progresivo [1, 2]. Ha demostrado ser más eficaz y seguro que la monoterapia con prednisolona [8]. Del mismo modo, el rituximab se ha asociado a tasas más altas de remisión completa y a un efecto ahorrador de corticosteroides superior en comparación con la azatioprina y el micofenolato de mofetilo [9, 25]. Se ha demostrado que los pacientes con pénfigo tratados con rituximab tienen un menor riesgo de eventos adversos cardiovasculares y metabólicos (infarto agudo de miocardio, eventos cardiovasculares, enfermedad arterial periférica, hipertensión, dislipidemia, diabetes tipo 2, obesidad y osteoporosis) en comparación con otros inmunosupresores convencionales [15], posiblemente por una menor exposición crónica a los corticoesteroides sistémicos.

Todos estos hallazgos respaldan el uso de rituximab como una terapia de primera línea en el tratamiento inmunosupresor de pacientes con pénfigo. Sin embargo, algunos estudios han mostrado que el rituximab se asocia a un mayor riesgo de infecciones. Se ha documento que los pacientes con pénfigo tratados con rituximab tienen mayor riesgo de covid-19, neumonía, infecciones por citomegalovirus (CMV), infecciones parasitarias, osteomielitis e infecciones por virus del herpes simple[27]. Además, en pacientes que reciben rituximab por otras indicaciones (linfomas) se han reportado reactivaciones graves del virus de la hepatitis B [28]. De igual forma, se ha demostrado que el rituximab se asocia a una mayor tasa de efectos adversos graves en comparación con el micofenolato de mofetilo [25]. Otra desventaja que limita el uso de rituximab en pacientes con pénfigo es su alto costo y difícil acceso, lo que puede dificultar asegurar un tratamiento adherente a largo plazo [1].

A pesar de que el tratamiento con rituximab ha cambiado dramáticamente el tratamiento de los pacientes con pénfigo y logrado tasas elevadas de control de la enfermedad con dosis mínimas de corticosteroides sistémicos, estos desenlaces solo serán posibles cuando el medicamento se utilice en el paciente correcto y en el momento más oportuno.

El rituximab se administra por vía intravenosa lenta y requiere vigilancia estrecha durante la administración por el riesgo de reacciones a la infusión [10]. En el tratamiento del pénfigo moderado a grave se requiere una dosis inicial de 2 g (administrada en esquemas de 1 g separados por dos semanas) seguida de tres dosis de mantenimiento de 0,5 a 1 g en intervalos de seis meses[1]. Hasta el momento, no se recomienda la administración de dosis adicionales de rituximab. En la **Tabla 6** se detalla la dosificación [10].

DAPSONA

La dapsona puede considerarse como alternativa de tratamiento en pacientes con pénfigo leve, en especial pénfigo foliáceo o pénfigo por IgA; en esta última entidad es la terapia de primera línea [1, 14, 29]. La principal ventaja que tiene es que carece de efectos inmunosupresores. Usualmente se comienzan con dosis bajas de 25-50 mg/día y se realizan incrementos graduales según tolerancia, hasta máximo 200 mg/día. Previo al inicio, deben medirse los niveles de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, ya que los pacientes con déficit de esta enzima tienen un mayor riesgo de anemia hemolítica. Otros efectos adversos de la dapsona son la metahemoglobinemia, la neuropatía motora y la agranulocitosis[20].

Rituximab - Presentación farmacéutica: viales de 500 mg/50 ml o de 100 mg/10 ml	
Dilución: diluir en solución salina 0.9% o dextrosa 5% hasta una concentración final de 1 a 4 mg/ml	
Efectos adversos	**Contraindicaciones**
Reacciones a la infusión del medicamento: fiebre, escalofríos y rigidez, rubor, urticaria y/o angioedema, prurito, cefalea, broncoespasmo, náuseas y vómito, taquicardia, hipo o hipertensión, disnea Reactivación de enfermedades cardiovasculares (enfermedad coronaria o arritmias cardíacas)	Absolutas: • Historia de reacción anafiláctica al medicamento o alguno de sus componentes • Antecedente de Leucoencefalopatía multifocal progresiva • Infecciones sistémicas graves
Reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia)	
Infecciones: • COVID 19 • Neumonía • Infecciones parasitarias • Virus del herpes simple • Citomegalovirus • Reactivación virus de la hepatitis B	Relativas: • Enfermedades cardíacas • Infecciones leves • Infección por virus de la hepatitis B (aguda, crónica o resuelta)
Hipogammaglobulinemia	
Leucopenia, neutropenia tardía (meses) y linfopenia	
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	
Esquemas de dosificación en pénfigo vulgar y foliáceo	
Dosis inicial: 2 infusiones intravenosas de 1 gramo separadas por 2 semanas	
1º dosis de mantenimiento se administra a los 6 meses así: • Pénfigo activo: repetir 2 infusiones intravenosas de 1 gramo separadas por 2 semanas • Pénfigo en remisión: 1 infusión intravenosa de 0.5 – 1 gramo	
2º y 3º dosis de mantenimiento se aplican a los 12 y 18 meses de la dosis inicial así: • 1 infusión intravenosa 0.5 – 1 gramo • Siempre aplicar en pacientes que aún tengan autoanticuerpos detectables en suero (en caso de tener disponible la cuantificación)	
Protocolo de infusión	
Premedicación: para todos los pacientes 30 minutos antes de la infusión: 1. Acetaminofén 1 gramo vía oral 2. Metilprednisolona 100 mg intravenosos 3. Difenhidramina 50 mg vía oral o intravenosa	
Vigilar los signos vitales (frecuencia cardíaca, presión arterial y saturación de oxígeno) durante la infusión	
Velocidad de infusión inicial de 50 mg/hora	
En caso de no observar reacciones adversas se puede incrementar la velocidad de infusión 50 mg/hora cada 30 minutos hasta máximo 400 mg/hora	
Si la primera dosis es bien tolerada, las siguientes dosis pueden iniciarse a velocidades de 100 mg/hora e incrementarse 50 mg/hora cada 30 minutos, hasta máximo 400 mg/hora	

Tabla 6. Uso de rituximab en pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo. Esquemas de dosificación y precauciones

Elección del tratamiento inmunosupresor

La elección del tratamiento inmunosupresor inicial dependerá de varios factores, entre ellos: la gravedad de la enfermedad, las condiciones y las comorbilidades del paciente, la disponibilidad y la facilidad de acceso a las terapias inmunosupresoras y la experiencia del dermatólogo tratante. La mayoría de las guías y protocolos proponen diferentes esquemas de tratamiento de acuerdo con la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, es importante recordar que estas enfermedades

son dinámicas y que un paciente con enfermedad leve puede progresar rápidamente a una forma grave, por lo que el tratamiento de elección puede cambiar según la evolución. En las **Figuras 2 y 3** se proponen algunos esquemas de tratamiento según la gravedad de la enfermedad.

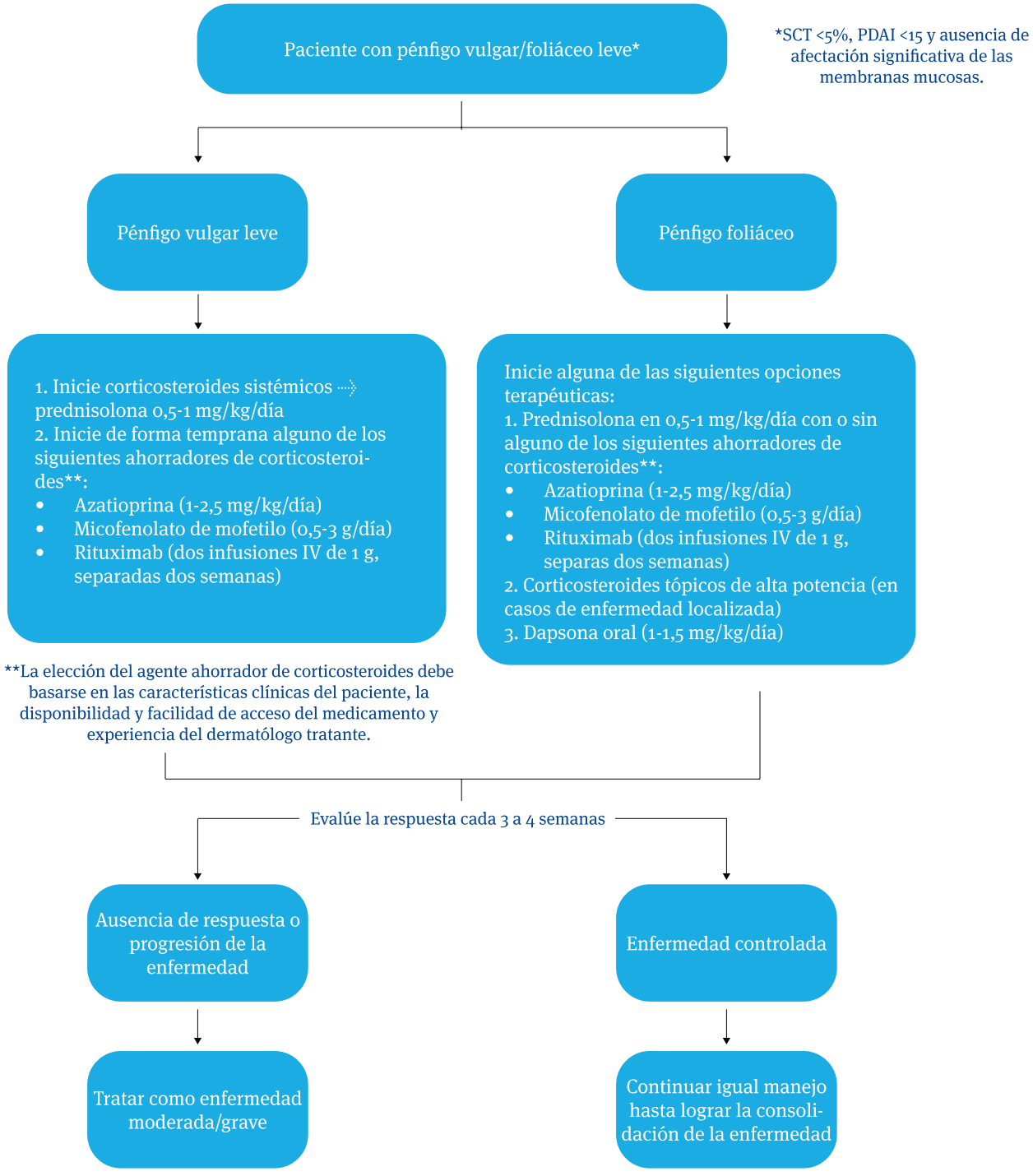

Figura 2. Algoritmo de tratamiento inmunosupresor en pacientes con pénfigo foliáceo o vulgar leve.

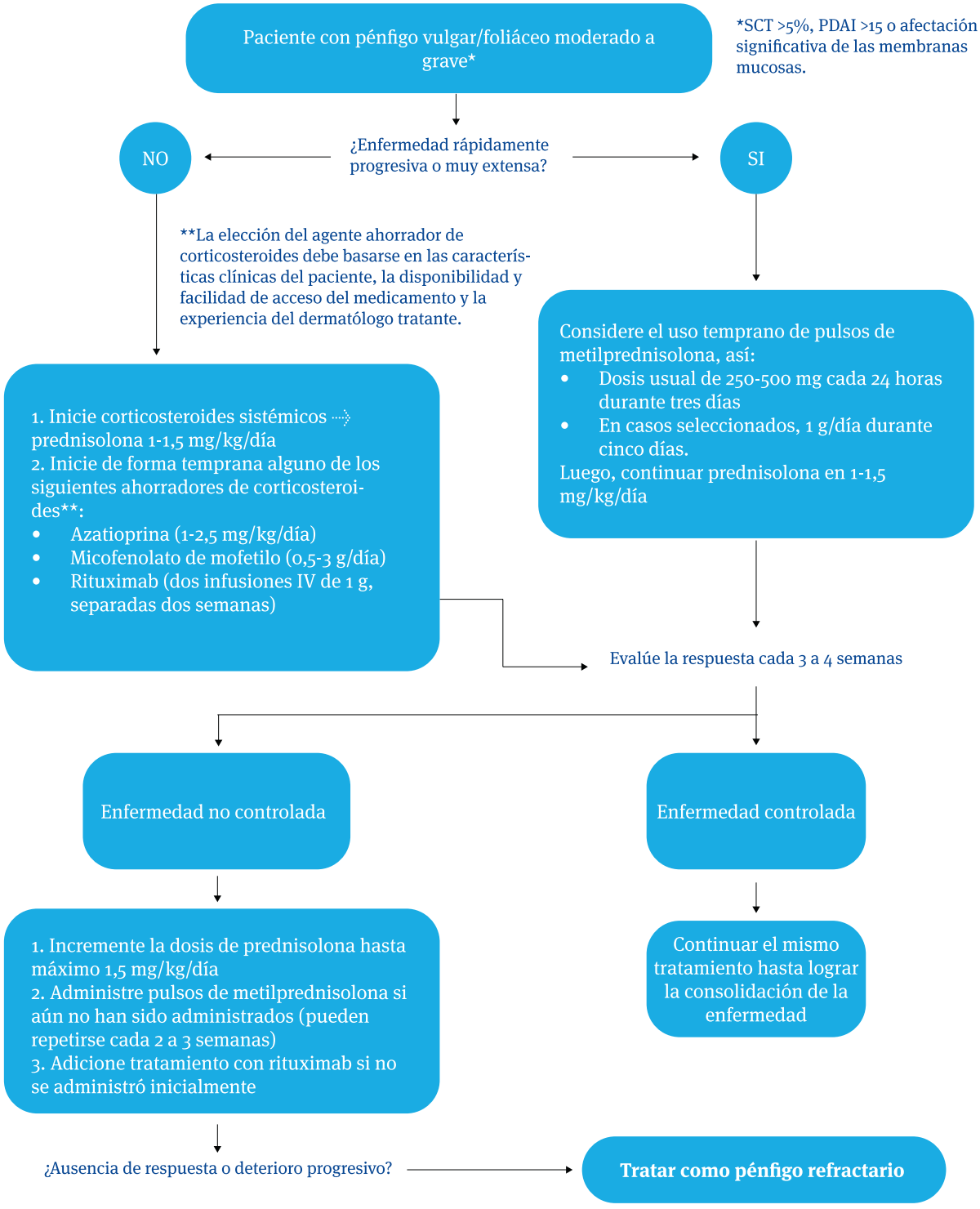

Figura 3. Algoritmo de tratamiento inmunosupresor en pacientes con pénfigo foliáceo o vulgar moderado-grave.

PÉNFIGO VULGAR LEVE

Se recomienda iniciar con corticosteroides sistémicos con dosis de prednisolona de 0,5 a 1 mg/kg/día (véase **Figura 2**) y simultáneamente un medicamento ahorrador de corticosteroides (azatioprina, micofenolato o rituximab), siempre y cuando no existan contraindicaciones [1, 2, 9]. Esto con base en que los ahorradores de corticosteroides han mostrado tasas más altas de remisión de la enfermedad y reducen la dosis acumulada de corticosteroides [9]. En pacientes que no respondan después de tres a cuatro semanas, el enfoque terapéutico debe ser similar al de los pacientes con pénfigo moderado/grave.

PÉNFIGO FOLIÁCEO LEVE

El tratamiento inicial es similar al descrito en pénfigo vulgar, con dosis de prednisolona de 0,5 a 1 mg/kg/día, asociadas a un medicamento ahorrador de corticosteroides (azatioprina, micofenolato o rituximab). La dapsona es un medicamento que carece de efectos inmunosupresores y ha mostrado eficacia en pacientes con pénfigo foliáceo leve y su uso en monoterapia podría ser una alternativa apropiada. Del mismo modo, algunos pacientes con formas localizadas de pénfigo foliáceo logran un adecuado control de la enfermedad con corticosteroides tópicos de alta potencia [1, 2]. En pacientes que no respondan después de tres a cuatro semanas, el enfoque terapéutico debe ser similar al de los pacientes con pénfigo moderado/grave (véase **Figura 2**).

PÉNFIGO VULGAR O FOLIÁCEO MODERADO A GRAVE

En pacientes con pénfigo vulgar o foliáceo grave, el pilar del tratamiento son las dosis altas de corticosteroides sistémicos. Se recomienda iniciar dosis de prednisolona de 1 a 1,5 mg/kg/día asociados a un medicamento ahorrador de corticosteroides (azatioprina, micofenolato o rituximab). La mayoría de las guías de manejo recomiendan al rituximab como el medicamento ahorrador de corticosteroides de primera línea en pacientes con pénfigo vulgar/foliáceo moderado a grave [1, 2]. No obstante, la elección del medicamento ahorrador de corticosteroides debe ser individualizada y debe tomarse con base en las características clínicas del paciente, la disponibilidad y el perfil de seguridad de cada medicamento y la experiencia del dermatólogo tratante. En enfermedad rápidamente progresiva o extensa debe considerarse el uso temprano de pulsos intravenosos de metilprednisolona, con el objetivo de detener la progresión de la enfermedad (véase **Figura 3**) [11, 13]. Los pacientes que no respondan a este manejo serán clasificados como pénfigo refractario que requiere intervenciones adicionales.

Tratamiento de pacientes con pénfigo en situaciones especiales

Existen algunas circunstancias en pacientes con pénfigo que ameritan un abordaje terapéutico diferencial (enfermedad refractaria, infección sistémica grave, sobreinfección por virus del herpes simple, entre otras).

Paciente con pénfigo refractario

Los pacientes que no responden al tratamiento inicial con corticosteroides sistémicos o ahorradores de corticosteroides (inmunosupresores convencionales o terapia biológica con rituximab) pueden beneficiarse de otras intervenciones, como la inmunoglobulina intravenosa (IgIV), las terapias extracorpóreas (plasmaféresis e inmunoadsorción) y la ciclofosfamida [1, 2]. La escasa evidencia con el uso de estas terapias en pacientes con pénfigo no permite emitir recomendaciones sobre la terapia de elección en pacientes con enfermedad refractaria [1, 2]; por lo tanto, la elección del tratamiento dependerá de las condiciones propias del paciente y la disponibilidad de la intervención. En la **Figura 4** se propone un esquema de abordaje terapéutico del paciente con pénfigo refractario.

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

La IgIV es un medicamento que se ha utilizado en el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias e inmunomediadas. Varios ensayos clínicos y series de casos respaldan el uso de la IgIV en pénfigo refractario al tratamiento con glucocorticoides [18, 30]. Además, se ha demostrado que la IgIV también se asocia a la reducción en los niveles de autoanticuerpos circulantes [17-19]. En la mayoría de los estudios se emplean dosis de 2 g/kg, administradas en un período de 3 a 5 días (400 mg/kg/día). Este esquema puede repetirse cada cuatro semanas [17, 18, 26, 30-34]. Una ventaja de este medicamento es que carece de efectos inmunosupresores, por lo que es de elección en pacientes con pénfigo e infecciones

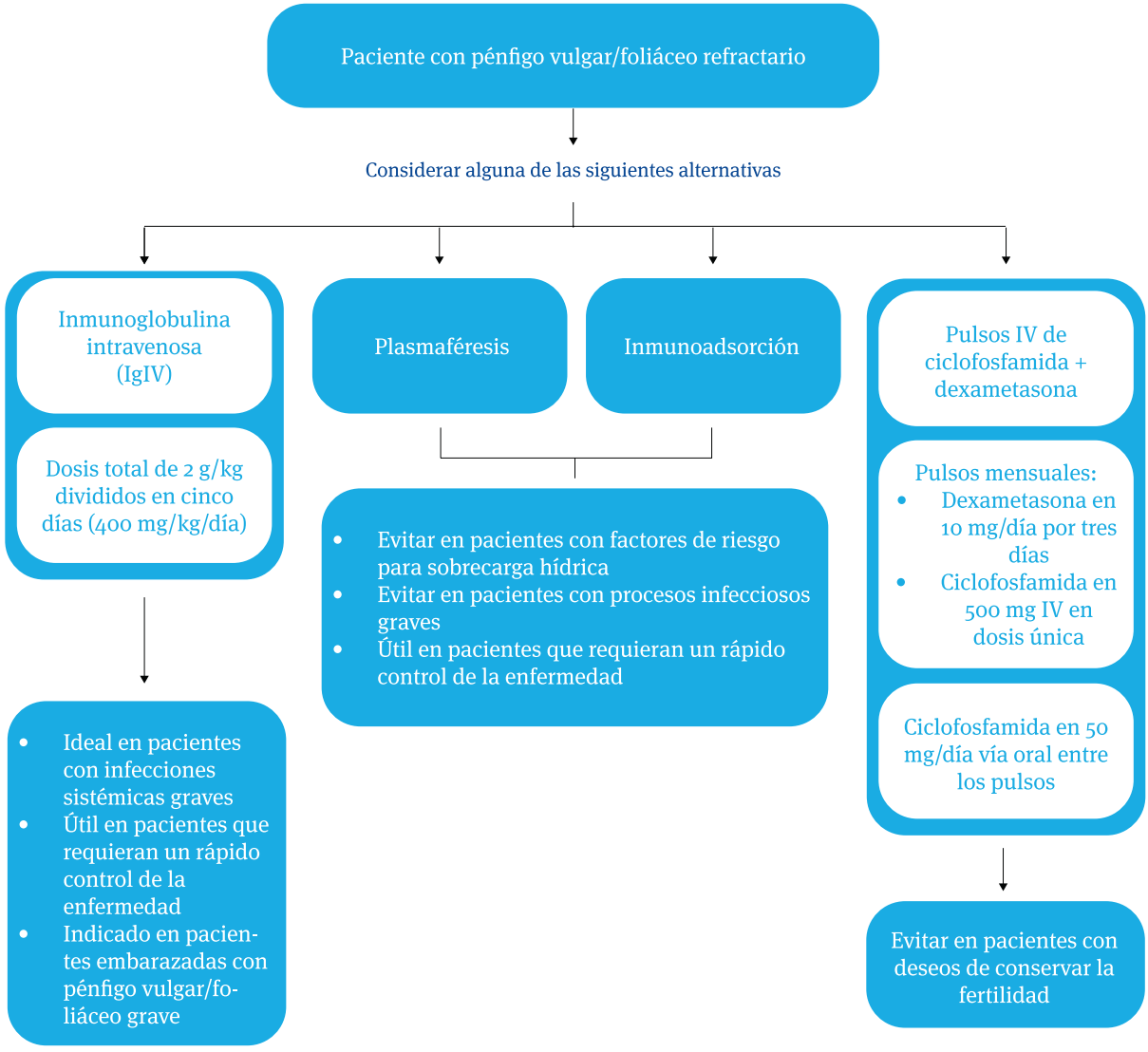

Figura 4. Algoritmo de tratamiento en pacientes con pénfigo foliáceo o vulgar refractario.

sistémicas graves (véase más adelante) [34]. Además, se ha sugerido que la IgIV puede tener también efectos ahorradores de corticosteroides [35]. En la **Tabla 7** se describen las indicaciones y los esquemas de dosificación de la IgIV, así como las precauciones que deben tenerse con su administración [26].

TERAPIAS EXTRACORPÓREAS

Las terapias extracorpóreas permiten remover componentes de la circulación; en el tratamiento de enfermedades inmunomediadas, pueden utilizarse la plasmaféresis y la inmunoadsorción. La plasmaféresis remueve de forma inespecífica proteínas plasmáticas de la circulación; en contraste, la inmunoadsorción tiene la capacidad de remover inmunoglobulinas circulantes con alta especificidad [36]. Por este motivo, se recomienda su realización por encima de la plasmaféresis; no obstante, los efectos adversos asociados con la terapia, su alto costo y poca disponibilidad limitan su uso [1]. De la inmunoadsorción se recomiendan mínimo dos ciclos en un lapso de tres a cuatro días, con un período de cuatro semanas entre cada ciclo [1].

Inmunoglobulina intravenosa (IgIV)	
Dosificación: dosis total de 2 gr/kg distribuidos en 5 días consecutivos (400 mg/kg/d).	
Frecuencia: puede repetirse el esquema cada 4 semanas	
Desmonte: En pacientes que logren control de la enfermedad espaciar aplicación hasta intervalos de 16 semanas, hasta finalmente suspender	
Indicaciones	
1. Pénfigo vulgar o foliáceo refractario	
2. Enfermedad activa e infección sistémica grave	
3. Niños o embarazadas	
Contraindicaciones	
Absolutas	**Relativas**
• Antecedente de anafilaxia por IgIV • Ausencia (no deficiencia) de IgA ya que aumenta riesgo de anafilaxia	• Antecedente de falla renal • Antecedente o factores de riesgo para eventos tromboembólicos • Factores de riesgo de sobrecarga hídrica
Efectos adversos	
Leves	**Graves**
• Cefalea • Dolor lumbar • Aumento en la presión arterial • Malestar abdominal • Dermatitis eccematosa	• Anafilaxia • TACO* o TRALI** • Meningitis aséptica • Eventos tromboembólicos • Falla renal aguda en pacientes con factores de riesgo • Hiponatremia • Hemolisis

Tabla 7. Uso de inmunoglobulina intravenosa (IgIV) en pacientes con pénfigo vulgar o foliáceo
*TACO: sobrecarga circulatoria asociada a transfusiones (por sus siglas en inglés);
**TRALI: lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones (por sus siglas en inglés).

La evidencia con estas terapias se limita a series y reportes de casos [37-40]. La respuesta suele ser rápida, en las primeras semanas después del tratamiento, y se ha documentado mejoría a largo plazo [39, 40]. En la **Tabla 8** se presentan los principales efectos adversos y las contraindicaciones.

CICLOFOSFAMIDA Y DEXAMETASONA INTRAVENOSA

Varias series de casos han documentado la eficacia de esquemas de pulsos intravenosos de ciclofosfamida y dexametasona en pacientes con pénfigo vulgar grave. En la mayoría de los casos se administran pulsos intravenosos mensuales de dexametasona (100 mg/día du-

Inmunoadsorción y plasmaféresis
Efectos adversos
Tromboflebitis
Trombosis venosa
Infecciones bacterianas y sepsis asociadas a catéter central
Hipocalcemia y/o alcalosis metabólica inducidas por citrato
Complicaciones relacionadas con el catéter (infecciones, hematomas, trombosis, embolismos aéreos, fistulas arteriovenosas)
Anafilaxia en pacientes que reciben IECAS [a]
Trastornos hidroelectrolíticos: hipocalemia y/o hipocalcemia
Reacciones transfusionales: TRALI*, anafilaxia, hemolisis
Sobrecarga hídrica
Urticaria
Hipotensión
Contraindicaciones
Infecciones sistémicas graves
Enfermedades cardiovasculares graves
Hipersensibilidad a componentes de la columna de inmunoadsorción
Tratamiento con IECAS [a]
Diátesis hemorrágica extensa

Tabla 8. Terapias extracorpóreas en pacientes con pénfigo vulgar o foliáceo refractario
[a] IECAS: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
* TRALI: Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones por sus siglas en inglés

rante tres días consecutivos) y ciclofosfamida (500 mg/día por un día) asociados a ciclofosfamida oral (50 mg/día) entre la aplicación de los pulsos [41-43]. A pesar de que se han documentado altas tasas de éxito con este esquema, el perfil de seguridad de la ciclofosfamida en comparación con otras terapias más seguras limita su uso en pacientes con formas refractarias de pénfigo. Los efectos adversos que deben vigilarse en pacientes que reciben ciclofosfamida incluyen la mielotoxicidad, las infecciones sistémicas, la toxicidad vesical (cistitis hemorrágica), la falla gonadal prematura y el incremento en el riesgo de malignidad [44].

Paciente con pénfigo e infección

Las infecciones son una complicación frecuente debido a la disrupción de la barrera epidérmica y a la terapia inmunosupresora. Representan la principal causa de muerte, por lo que su manejo es vital en el abordaje terapéutico [45, 46]. El foco infeccioso más frecuente es la piel, seguido de las infecciones respiratorias [46]. Los agentes infecciosos documentados con mayor frecuencia son *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos, como el *Proteus mirabilis, Enterococcus* spp. y *Klebsiella* spp. [31]. El primer paso en el manejo de las infecciones es la prevención. Se recomienda el baño diario con aguda estéril, así como una técnica aséptica en las curaciones de las heridas con el propósito de evitar la colonización bacteriana. En pacientes con ampollas o erosiones que muestren signos locales de infección se recomienda tomar muestras para estudios microbiológicos e iniciar antibióticos tópicos [47]. Los antibióticos sistémicos solo deben iniciarse en caso de progresión de la infección cutánea o de signos de infección sistémica y la elección del antibiótico dependerá del foco infeccioso [47], el aislamiento microbiológico y la epidemiología local.

En pacientes con infección sistémica grave puede ser necesaria la reducción de la terapia inmunosupresora,

lo cual puede limitar el control de la enfermedad. En estos casos, se recomienda aplicar IgIV como terapia controladora [2, 47].

Paciente con pénfigo vulgar e infección por virus del herpes simple

La infección por virus del herpes simple (VHS) se ha descrito como un factor detonante y agravante del pénfigo vulgar. Se ha descrito que hasta el 40% de los pacientes con pénfigo vulgar pueden tener sobreinfección por VHS demostrada por pruebas de biología molecular [32]. Del mismo modo, se ha reportado que los pacientes con pénfigo vulgar que tienen infección por VHS presentan enfermedad más grave con puntajes de PDAI elevados, un tiempo prolongado de curación de las lesiones y períodos más cortos de recaída [32, 48]. Por este motivo, algunos autores recomiendan que en todo paciente con pénfigo vulgar se realicen pruebas para descartar infección por VHS, y en caso de documentar infección, tratarla de forma apropiada [32]. Las pruebas moleculares para VHS son poco disponibles en nuestro medio, la serología para herpes tiene una utilidad limitada en el diagnóstico de la enfermedad aguda y la presencia de células acantolíticas en el pénfigo vulgar puede dificultar la identificación de los efectos citopáticos de la infección por VHS en los estudios de histopatología [33]. Por este motivo, el diagnóstico de sobreinfección por VHS en pacientes con pénfigo vulgar debe basarse en criterios clínicos; no obstante, las erosiones y vesículas del pénfigo vulgar pueden ser difíciles de diferenciar de una infección por VHS. Algunos hallazgos que deben alertar sobre una posible infección por VHS en pacientes con pénfigo vulgar incluyen la presencia de lesiones orales refractarias, erosiones lineales o con márgenes angulados, costras hemorrágicas o elevación de marcadores de inflamación sistémica (proteína C-reactiva o velocidad de sedimentación globular) [32, 34].

En pacientes con pénfigo vulgar en quienes se confirme o se sospeche sobreinfección por VHS, debe darse cubrimiento con terapia antiviral, aciclovir o valaciclovir en las dosis usuales. Varios estudios apoyan que el tratamiento de la sobreinfección por VHS puede llevar a mejores tasas de remisión clínica [49, 50].

SEGUIMIENTO AMBULATORIO

La frecuencia de las valoraciones ambulatorias debe ser individualizada de acuerdo con la condición clínica del paciente, sus comorbilidades, las terapias sistémicas utilizadas y la gravedad de la enfermedad [1, 2]. La mayoría de las guías y protocolos internaciones recomiendan realizar, además del seguimiento clínico, un seguimiento serológico con medición de autoanticuerpos [1-3, 47]; sin embargo, hasta el momento, en nuestro medio no está implementada la medición de anticuerpos circulantes. En la **Tabla 9** se proporcionan una serie de pautas sobre el seguimiento ambulatorio de los pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo.

Desmonte de terapia inmunosupresora

Es importante recordar que la respuesta a la terapia inmunosupresora de los pacientes con pénfigo suele ser lenta (de uno a tres meses). Un desmonte prematuro puede favorecer la aparición de recaídas y dificultar el control a largo plazo de la enfermedad; por este motivo, el desmonte de las terapias inmunosupresoras suele realizarse en el contexto ambulatorio [2].

La primera terapia que debe desmontarse son los corticosteroides sistémicos debido a los efectos adversos asociados con su uso crónico. Únicamente puede iniciarse el desmonte de los corticosteroides orales en pacientes que hayan terminado la fase de consolidación (ausencia de nuevas lesiones por mínimo dos semanas y curación del 80% de las lesiones previas) [1, 2]. La meta debe ser suspender los corticosteroides en un período de cuatro meses en pacientes con pénfigo leve o de seis meses en pacientes con pénfigo moderado a grave; no obstante, en muchos pacientes puede ser necesario conservar dosis bajas de corticosteroides orales (<10 mg/día de prednisolona) para mantener la remisión clínica. De igual forma, en pacientes que persistan con autoanticuerpos circulantes, el desmonte debe ser más lento, ya que tienen un mayor riesgo de recaída [1, 2]. En pacientes en quienes se logren suspender los corticosteroides orales, puede considerarse el desmonte de los medicamentos ahorradores. Por el contrario, en pacientes que no toleren el desmonte de corticosteroides, debe considerarse la adición de rituximab si aún no se ha ad-

Frecuencia de las valoraciones ambulatorias
1. Cada 2-4 semanas hasta lograr el control de la enfermedad (ausencia de nuevas lesiones y curación de las previas)
2. Luego cada 4-8 semanas hasta el ajuste de dosis mínima de corticosteroides sistémicos
3. Por último, las valoraciones cada 8-16 semanas
Parámetros que deben evaluarse en cada valoración ambulatoria
1. Control de la enfermedad en la piel
2. Control de la enfermedad en las mucosas
3. Medición de escalas de severidad: PDAI, DLQI y porcentaje de SCT comprometida
4. Signos o síntomas de infección cutánea o sistémica
5. Búsqueda de efectos adversos clínicos o paraclínicos a las terapias sistémicas utilizadas

Tabla 9. Seguimiento ambulatorio de los pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo

ministrado o el cambio de medicamento ahorrador de corticosteroides [1, 2]. Existen varios esquemas para el desmonte gradual de los corticosteroides orales y de las terapias ahorradoras de corticosteroides. En la **Tabla 10** se propone un esquema de desmonte de la terapia inmunosupresora en pacientes con pénfigo.

Es importante el uso de suplementos de calcio y vitamina D para evitar la osteoporosis, el seguimiento con densitometría ósea y la intervención con endocrinología a fin de disminuir el riesgo de fracturas patológicas en los usuarios de esteroides sistémicos a largo plazo. También el seguimiento de paraclínicos a fin de detectar diabetes, hipertensión, cambios en la función hepática y renal y otros riesgos asociados a los esteroides e inmunosupresores. En la **Tabla 11** se resumen las precauciones que deben tenerse con el uso crónico de corticosteroides sistémicos en pacientes con pénfigo.

VACUNACIÓN

Las siguientes recomendaciones se basan en recomendaciones de guías y consensos internacionales [1, 2, 51]:

- Se recomienda evaluar el estado de inmunización antes de iniciar la terapia inmunosupresora.
- El uso de inmunosupresores ahorradores de esteroides o rituximab contraindica la aplicación de vacunas vivas atenuadas.
- Los pacientes que reciben glucocorticoides orales o terapia inmunosupresora pueden vacunarse contra la influenza estacional, H1N1, tétanos y neumococo. Es incierto el nivel de protección alcanzado con estas vacunas.
- Se recomienda actualizar otras vacunas estándar (tétanos, difteria, tos ferina, poliomielitis).
- En pacientes que vayan a recibir rituximab y que requieran vacunación con vacunas no vivas, se recomienda (siempre que sea posible) aplicar las vacunas cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento con rituximab. En caso de que no sea posible esperar cuatro semanas, se recomienda posponer la vacunación hasta seis meses después de administrado el medicamento.

Desmonte de corticoesteroides orales basado en dosis por kilo	
Pénfigo leve	Pénfigo moderado-grave
Reducir dosis en 4 meses así:	Reducir dosis en 6 meses así:
Mes 1: prednisolona 0.5 mg/kg/día	Mes 1: prednisolona 1 mg/kg/día
Mes 2: prednisolona 0.3 mg/kg/día	Mes 2: prednisolona 0.75 mg/kg/día
Mes 3: prednisolona 0.2 mg/kg/día	Mes 3: prednisolona 0.5 mg/kg/día
Mes 4: prednisolona 0.1 mg/kg/día	Mes 4: prednisolona 0.3 mg/kg/día
	Mes 5: prednisolona 0.2 mg/kg/día
	Mes 6: prednisolona 0.1 mg/kg/día
Cuando se logren dosis de 0.1 mg/kg/día, se podría considerar	
Suspender glucocorticoides sistémicos	
Disminuir muy lentamente los glucocorticoides sistémicos (1 mg cada mes).	
Mantener dosis mínimas de glucocorticoides sistémicos (3-6 mg/día), especialmente en pacientes que persistan con autoanticuerpos positivos	
Desmonte basado en dosis diaria	
1. Disminuir la dosis de prednisolona o su equivalente un 25% cada 2 semanas hasta llegar a una dosis de 20 mg/día	
2. Una vez alcanzada la dosis de 20 mg/día de prednisolona o su equivalente, disminuir 2.5 mg/semana hasta llegar a 10 mg/día	
3. A partir de dosis de 10 mg/día de prednisolona o su equivalente, disminuir 1 mg/día según tolerancia	
Recaídas durante el desmonte de los corticoesteroides	
Si aparecen 3 o más lesiones nuevas durante el desmonte de la terapia con corticoesteroides, regrese a la última dosis utilizada; si se logra el control de las lesiones en 2 semanas se puede reanudar el desmonte	
Indicaciones de suspender corticoesteroides sistémicos	
Pacientes que logren la remisión completa de la enfermedad con dosis mínimas de glucocorticoides sistémicos (dosis de prednisolona o equivalente < 10 mg/día) con autoanticuerpos contra desmogleínas negativos (en caso de estar disponibles)	
Indicaciones de desmonte de ahorradores corticoesteroides	
Pacientes que persistan en remisión completa sin corticoesteroides orales con terapia mínima de ahorradores de corticoesteroides (mitad de la dosis usual)	

Tabla 10. Esquemas de desmonte de corticosteroides sistémicos y terapias inmunosupresoras en pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo

Efectos adversos metabólicos
Tomar medidas antropométricas básicas antes del inicio de corticoesteroides orales y luego de forma anual
Medir perfil lipídico 1 mes después de iniciar la terapia, luego cada 6-12 meses. En caso de anormalidades referir a medicina interna o endocrinología
Medir glucosa sérica en ayunas, hemoglobina glucosilada y/o prueba de tolerancia oral a la glucosa cada 3-6 meses por un año, luego de forma anual si no hay alteraciones. En caso de anormalidades referir a medicina interna o endocrinología

Vigilar salud ósea:
• Suplementar con calcio 1000-1200 mg/día y vitamina D 800-1000 UI/día por vía oral
• Solicitar densitometría ósea 1 año después de iniciar la terapia
  • Densidad ósea estable: medir cada 2-3 años
  • Disminución de la densidad ósea: medir anualmente
• Calcular riesgo de fracturas utilizando el puntaje FRAX
• Redireccionar a medicina interna o endocrinología a pacientes con un puntaje FRAX alto o con disminución en la densidad mineral ósea
• En pacientes con dolor articular o disminución en arcos de movimientos descartar osteonecrosis con RMN articular

Recomendar cambios en el estilo de vida que disminuyan el riesgo cardiovascular
Reducir el riesgo de insuficiencia suprarrenal con un desmonte lento y progresivo. El riesgo lo presentan aquellos que reciben corticoesteroides sistémicos de forma continua por más de 2 semanas, o intermitente con un tiempo acumulado mayor a 3 semanas en los últimos 3 meses
Efectos adversos infecciosos
En la medida de lo posible completar esquema de vacunación antes del inicio de los corticoesteroides sistémicos
Evitar el contacto con personas con síntomas sugestivos del algún proceso infeccioso
Vigilar el estado de las mucosas por el riesgo de candidiasis mucocutánea
Desparasitar con Ivermectina 200 mcg/kg/d (1 gota/kg de peso) dos días consecutivos o dos dosis divididas por dos semanas, y/o Albendazol 400 mg/día por 3-5 días con el objetivo de disminuir el riesgo de síndrome de hiperinfección por Strongyloides stercoralis
Otras precauciones
Administrar los corticosteroides orales en la mañana
Controlar comorbilidades que puedan incrementar el riesgo de efectos adversos inducidos por los corticoesteroides orales
Vigilar síntomas psiquiátricos ante el riesgo de depresión y psicosis inducidas por corticoesteroides
Valoración anual por oftalmología en pacientes con uso de corticoesteroides orales por más de 6-12 meses
Evitar el uso crónico de AINES y adicionar inhibidor de bombas de protones (omeprazol o esomeprazol) para reducir el riesgo de enfermedad ácido-péptica agravada o inducida por corticoesteroides

Tabla 11. Precauciones con el uso crónico de corticosteroides sistémicos

- En pacientes que vayan a recibir terapia anti-CD20 con rituximab, es de especial importancia verificar el estado de inmunización contra el virus de la hepatitis B (VHB), así como la susceptibilidad de infección. En pacientes con perfil serológico que muestre susceptibilidad frente a la infección por VHB se recomienda, siempre que sea posible, completar el esquema de vacunación.
- En pacientes susceptibles a infección por VHB (ausencia de inmunización protectora o infección previa curada) que requieran inicio rápido de rituximab y que no sea posible esperar a completar el esquema de vacunación contra VHB, se recomienda un seguimiento serológico estricto y control de los factores de riesgo de infección por VHB, o implementar el siguiente esquema de vacunación rápida contra el VHB [52]:
  - Primera dosis, día 0.
  - Segunda dosis, día 10.
  - Tercera dosis, día 21.

Vacunación contra SARS-CoV-2

Existen reportes de caso en la literatura que describen cuadros de pénfigo vulgar/foliáceo inducido o exacerbado por las vacunas contra el SARS-CoV-2. Sin embargo, no hay suficiente evidencia que permita concluir que la vacunación contra covid-19 pueda desencadenar, exacerbar o reactivar cuadros de pénfigo vulgar/foliáceo. Por lo tanto, no se recomienda contraindicar la vacunación [53].

El grado de respuesta a las vacunas contra el SARS-CoV-2 en pacientes con pénfigo vulgar/foliáceo en terapia inmunosupresora es incierto. El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización del CDC de EE. UU. (ACIP, por sus siglas en inglés) recomienda que los pacientes inmunocomprometidos sin contraindicaciones para la vacunación se inmunicen con las vacunas contra el covid-19, a pesar de que la respuesta pueda estar disminuida [53].

En quienes se vaya a iniciar el tratamiento con rituximab, se prefiere la administración de la vacuna cuatro semanas antes de la administración del medicamento; en caso de que esto no sea posible, se recomienda diferir la inmunización 12 a 20 semanas después del rituximab [53].

RECOMENDACIONES DE EGRESO

Los pénfigos son enfermedades crónicas que se caracterizan por períodos de remisión y de recaídas. El tratamiento óptimo ambulatorio es fundamental para evitar reingresos hospitalarios y mejorar el pronóstico a largo plazo. En este orden de ideas, es importante educar a los pacientes con estas enfermedades e instaurar medidas no farmacológicas que faciliten el control de la enfermedad. En la **Tabla 12** se proporcionan algunas recomendaciones que deben darse a los pacientes para el cuidado ambulatorio de su enfermedad [54].

Agradecimientos

Agradecemos a todo el personal que pertenece a la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia. Ofrecemos un agradecimiento especial a Diana Meneses, Laura Álvarez y Sindy Sánchez, quienes nos brindan su apoyo todos los días en el Laboratorio de Dermatopatología de la Universidad de Antioquia en el diagnóstico de pacientes con enfermedades ampollosas autoinmunes.

Agradecimientos a la estrategia de sostenibilidad Universidad de Antioquia ES84190116

Signos de alarma para consultar por urgencias	
Aumento progresivo de las ampollas en la piel	
Aparición o progresión de lesiones en mucosas (boca, ojos, genitales y/o ano)	
Lesiones en la cavidad oral que impidan la alimentación	
Fiebre con temperatura mayor a igual a 38ºC	
Heridas con signos de infección: aumento del dolor, enrojecimiento, hinchazón, drenaje purulento, mal olor	
Recomendaciones de cuidados en casa	
Seguir todas las indicaciones médicas y mantener las dosis de los medicamentos	
Evitar estar en contacto con personas con enfermedades infecciosas (infecciones respiratorias, gastrointestinales, o cualquier tipo de infección)	
Lavado frecuente de manos (tanto del paciente como de personas que tengan contacto con él/ella)	
Cuidados de la piel y de las lesiones	
Evitar manipulación frecuente de las ampollas y erosiones	
Baños con jabón suave. Solo aplicar jabón en poca cantidad en los pliegues corporales (axilas, genitales y nalgas)	
Asegurarse de enjuagar por completo el jabón y secar de forma gentil con toalla suave	
Manipulación suave de la piel, evitando traumas o tracción	
Cubrir las heridas con apósitos medicados (por ejemplo, Xeroform®), en caso de no contar con estos puede aplicar vaselina y cubrir con gasas estériles. Evitar cubrir con materiales adherentes (micropore, esparadrapo, fixomull, etc.)	
Cuidados de las lesiones en la boca	
Usar cepillo de cerdas suaves	
Evitar comer alimentos duros o alimentos con bordes afilados	
Las bebidas frías pueden ayudar a adormecer la boca y aliviar el dolor, especialmente antes de comer	
Evite el uso de enjuagues bucales y pasta de dientes con alcohol	
Procurar consumir alimentos blandos	
Recomendaciones de alimentos que se deben evitar en caso de considerar posibles desencadenantes, evaluar de manera individual	
Ajo	Té
Cebolla	Vino rojo
Puerro	Cerezas
Cebollín	Frambuesas
Mango	Arándanos
Marañones	Moras
Pistachos	Carné o pescado crudo
Pimienta negra	Lácteos no pasteurizados
Yuca	Vegetables o frutas contaminadas
Chiles rojos	

Tabla 12. Recomendaciones de egreso para pacientes con pénfigo vulgar o foliáceo

Puntos clave

- Los pénfigos son enfermedades autoinmunes infrecuentes, aunque potencialmente graves y que pueden amenazar la vida de quien las padece.
- El primer paso en el abordaje de estos pacientes consiste en un diagnóstico oportuno con base en hallazgos clínicos, histopatológicos e inmunofenotípicos.
- Por último, para lograr un control óptimo de la enfermedad, es indispensable tener presentes tres pilares del tratamiento: inmunosupresión oportuna, cuidado locales de las lesiones y el mantenimiento de un tratamiento ambulatorio adecuado.

REFERENCIAS

1. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert 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. https://doi.org/10.1111/jdv.16752
2. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. J Am Acad Dermatol. 2020;82(3):575-585.e1. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.021
3. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. Lancet. 2019;394(10201):882-94. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31778-7
4. Hébert V, Boulard C, Houivet E, Duvert Lehembre S, Borradori L, Della Torre R, et al. Large International Validation of ABSIS and PDAI Pemphigus Severity Scores. J Invest Dermatol. 2019;139(1):31-7. https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.04.042
5. Etesami I, Dadkhahfar S, Kalantari Y. Topical care in pemphigus wounds: A systematic review of the literature. Dermatol Ther. 2022;35(11):e15808. https://doi.org/10.1111/dth.15808
6. Grada A, Obagi Z, Phillips T. Management of chronic wounds in patients with pemphigus. CWCMR. 2019;6:89-98. https://doi.org/10.2147/CWCMR.S141948
7. Blackett AV. Managing painful surface wounds. Oncology (Williston Park). 2007;21(8 Suppl):16-9.
8. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. Lancet. 2017;389(10083):2031-40. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30070-3
9. 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. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.08.028
10. España A, Ornilla E, Panizo C. Rituximab en dermatología. Actas Dermo-Sifiliograf. 2013;104(5):380-92. https://doi.org/10.1016/j.ad.2012.02.008
11. Shahidi-Dadras M, Karami A, Toosy P, Shafiyan A. Pulse versus oral methylprednisolone therapy in pemphigus vulgaris. Arch Iran Med. 2007;10(1):1-6.
12. Löwenberg M, Verhaar AP, van den Brink GR, Hommes DW. Glucocorticoid signaling: a nongenomic mechanism for T-cell immunosuppression. Trends Mol Med. 2007;13(4):158-63. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2007.02.001
13. Mignogna MD, Lo Muzio L, Ruoppo E, Fedele S, Lo Russo L, Bucci E. High-dose intravenous 'pulse' methylprednisolone in the treatment of severe oropharyngeal pemphigus: a pilot study. J Oral Pathol Med. 2002;31(6):339-44. https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2002.00085.x
14. Chatterjee M, Meru S, Vasudevan B, Deb P, Moorchung N. Pemphigus foliaceus masquerading

as IgA pemphigus and responding to dapsone. Indian J Dermatol. 2012;57(6):495-7. https://doi.org/10.4103/0019-5154.103074

15. Kridin K, Mruwat N, Ludwig RJ. Association of Rituximab With Risk of Long-term Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Patients With Pemphigus. JAMA Dermatol. 2023;159(1):56-61. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.5182

16. Chams-Davatchi C, Mortazavizadeh A, Daneshpazhooh M, Davatchi F, Balighi K, Esmaili N, et al. Randomized double blind trial of prednisolone and azathioprine, vs. prednisolone and placebo, in the treatment of pemphigus vulgaris: Azathioprine in pemphigus vulgaris: a randomized controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(10):1285-92. https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04717.x

17. Green MG, Bystryn JC. Effect of intravenous immunoglobulin therapy on serum levels of IgG1 and IgG4 antidesmoglein 1 and antidesmoglein 3 antibodies in pemphigus vulgaris. Arch Dermatol. 2008;144(12):1621-4. https://doi.org/10.1001/archdermatol.2008.503

18. Herzog S, Schmidt E, Goebeler M, Bröcker E, Zillikens D. Serum levels of autoantibodies to desmoglein 3 in patients with therapy-resistant pemphigus vulgaris successfully treated with adjuvant intravenous immunoglobulins. Acta Derm Venereol. 2004;84(1):48-52. https://doi.org/10.1080/00015550310005861

19. Czernik A, Beutner EH, Bystryn JC. Intravenous immunoglobulin selectively decreases circulating autoantibodies in pemphigus. J Am Acad Dermatol. 2008;58(5):796-801. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.01.007

20. Leis-Dosil VM, Prats-Caelles I. Manejo práctico de inmunosupresores en dermatología. Actas Dermo-Sifiliogr. 2018;109(1):24-34. https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.05.005

21. Chavez-Alvarez S, Herz-Ruelas M, Villarreal-Martinez A, Ocampo-Candiani J, Garza-Garza R, Gomez-Flores M. Azathioprine: its uses in dermatology. An Bras Dermatol. 2020;95(6):731-6. https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.05.003

22. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, Solomons N, Kalia V, Anhalt GJ. Treating Pemphigus Vulgaris with Prednisone and Mycophenolate Mofetil: A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial. J Invest Dermatol. 2010;130(8):2041-8. https://doi.org/10.1038/jid.2010.91

23. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2007;57(4):622-8. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.05.024

24. Martin LK, Werth VP, Villaneuva EV, Murrell DF. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. J Am Acad Dermatol. 2011;64(5):903-8. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.04.039

25. Werth VP, Joly P, Mimouni D, Maverakis E, Caux F, Lehane P, et al. Rituximab versus Mycophenolate Mofetil in Patients with Pemphigus Vulgaris. N Engl J Med. 2021;384(24):2295-305. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028564

26. Bystryn JC, Rudolph JL. IVI g TREATMENT OF PEMPHIGUS: how it works and how to use it. J Invest Dermatol. 2005;125(6):1093-8. https://doi.org/10.1111/j.0022-202X.2004.23930.x

27. Kridin K, Mruwat N, Amber KT, Ludwig RJ. Risk of infections in patients with pemphigus treated with rituximab vs. azathioprine or mycophenolate mofetil: a large-scale global cohort study. Br J Dermatol. 2023;188(4):499-505. https://doi.org/10.1093/bjd/ljac118

28. Dong HJ, Ni LN, Sheng GF, Song HL, Xu JZ, Ling Y. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: A meta-analysis. J Clin Virol. 2013;57(3):209-14. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2013.03.010

29. Werth VP, Fivenson D, Pandya AG, Chen D, Rico MJ, Albrecht J, et al. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. Arch Dermatol. 2008;144(1):25-32. https://doi.org/10.1001/archderm.144.1.25

30. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, Hanada K, Aiba S, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. J Am Acad Dermatol. 2009;60(4):595-603. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.09.052

31. Kiran KC, Madhukara J, Abraham A, Muralidharan S. Cutaneous Bacteriological Profile in Patients with Pemphigus. Indian J Dermatol. 2018;63(4):301-4. https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_152_17

32. Baum S, Atar I, Coster D, Dovrat S, Solomon M, Sprecher E, et al. Relationship Between Pemphigus Vulgaris Severity and PCR-positive Herpes Simplex Virus. Acta Derm Venereol. 2022;102:917. https://doi.org/10.2340/actadv.v102.917

33. Cohen PR, Paravar T, Lee RA. Epidermal multinucleated giant cells are not always a histopathologic clue to a herpes virus infection: multinucleated epithelial giant cells in the epidermis of lesional skin biopsies from patients with acantholytic dermatoses can histologically mimic a herpes virus infection. Dermatol Pract Concept. 2014;4(4):21-7. https://doi.org/10.5826/dpc.0404a03

34. Konda D, Chandrashekar L, Dhodapkar R, Ganesh RN, Thappa DM. Clinical markers of herpes simplex virus infection in patients with pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2023;88(3):587-92. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.002

35. Sami N, Qureshi A, Ruocco E, Ahmed AR. Corticosteroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus vulgaris. Arch Dermatol. 2002;138(9):1158-62. https://doi.org/10.1001/archderm.138.9.1158

36. Eming R, Hertl M. Immunoadsorption in pemphigus. Autoimmunity. 2006;39(7):609-16. https://doi.org/10.1080/08916930600972040

37. Ranugha PSS, Kumari R, Kartha LB, Parameswaran S, Thappa DM. Therapeutic plasma exchange as a crisis option in severe pemphigus vulgaris. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2012;78(4):508-10. https://doi.org/10.4103/0378-6323.98092

38. Cotterill JA, Barker DJ, Millard LG. Plasma exchange in the treatment of pemphigus vulgaris. Br J Dermatol. 1978;98(2):243. https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1978.tb01631.x

39. Schmidt E, Klinker E, Opitz A, Herzog S, Sitaru C, Goebeler M, et al. Protein A immunoadsorption: a novel and effective adjuvant treatment of severe pemphigus. Br J Dermatol. 2003;148(6):1222-9. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05302.x

40. Lüftl M, Stauber A, Mainka A, Klingel R, Schuler G, Hertl M. Successful removal of pathogenic autoantibodies in pemphigus by immunoadsorption with a tryptophan-linked polyvinylalcohol adsorber. Br J Dermatol. 2003;149(3):598-605. https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05513.x

41. Pasricha JS, Khaitan BK, Raman RS, Chandra M. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy for pemphigus. Int J Dermatol. 1995;34(12):875-82. https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1995.tb04430.x

42. Kaur S, Kanwar AJ. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus. Int J Dermatol. 1990;29(5):371-4. https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1990.tb04767.x

43. Sacchidanand S, Hiremath NC, Natraj HV, Revathi TN, Rani S, Pradeep G, et al. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy for autoimmune-vesiculobullous disorders at Victoria hospital, Bangalore. Dermatol Online J. 2003;9(5):2.

44. Kim J, Chan JJ. Cyclophosphamide in dermatology: Cyclophosphamide in dermatology. Australas J Dermatol. 2017;58(1):5-17. https://doi.org/10.1111/ajd.12406

45. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus: Differences in Epidemiology and Mortality. Acta Derm Venerol. 2017;97(9):1095-9. https://doi.org/10.2340/00015555-2706

46. Narain U, Kant T, Kant A. Incidence of infections in patients with pemphigus vulgaris. Int J Adv Med. 2022;9(6):666-9. https://doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20221348

47. Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. Br J Dermatol. 2017;177(5):1170-201. https://doi.org/10.1111/bjd.15930

48. Nili A, Karimi S, Salehi Farid A, Molhem Azar P, Farimani Z, Shahbazian H, et al. Factors associated with the healing time of pemphigus vulgaris oral lesions: A prospective study. Oral Dis. 2023;29(5):2248-55. https://doi.org/10.1111/odi.14236

49. Iraji F, Faghihi G, Siadat AH. The efficacy of acyclovir in treatment of the pemphigus vulgaris. J Res Med Sci. 2013;18(11):976-8.

50. Pranteda G, Carlesimo M, Bottoni U, Di Napoli A, Muscianese M, Pimpinelli F, et al. Pemphigus vulgaris in a patient with arthritis and uveitis: successful treatment with immunosuppressive therapy and acyclovir. Dermatol Ther. 2014;27(4):215-8. https://doi.org/10.1111/dth.12120

51. Daneshpazhooh M, Balighi K, Mahmoudi H, Tavakolpour S, Abedini R, Soori T, et al. Iranian guideline for rituximab therapy in pemphigus patients. Dermatol Ther. 2019;32(5):e13016. https://doi.org/10.1111/dth.13016

52. Ghadiri K, Vaziri S, Afsharian M, Jahanbaksh A, Mansouri F, Sayad M, et al. Comparison of the accelerated and standard vaccination schedules against hepatitis B in healthcare workers. J Res Med Sci. 2012;17(10):934-7.

53. Huang X, Liang X, Zhang J, Su H, Chen Y. Pemphigus during the COVID-19 Epidemic: Infection Risk, Vaccine Responses and Management Strategies. J Clin Med. 2022;11(14):3968. https://doi.org/10.3390/jcm11143968

54. Zuluaga DC, del Río DY, Úsuga YS, Aguirre-Acevedo DC, Velásquez MM. Estudio retrospectivo clínico-epidemiológico de los pacientes con pénfigo y penfigoide ampolloso del Hospital Universitario San Vicente Fundación. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2017;25(2):118-29.