



## Diagnóstico y manejo del pénfigo vulgar: revisión de literatura

Diagnosis and management of Penfihigus vulgaris: literature review

**Erika Daniela Barragán Vinueza**

Universidad Rusa de la Amistad de los Pueblos (RUDN)  
<https://orcid.org/0009-0000-0530-188X>

**Karen Lizeth Morocho Sambachi**

Universidad Central del Ecuador  
<https://orcid.org/0009-0002-4106-5305>

**Silvana Paola Chacón Rosero**

Universidad de las Américas  
<https://orcid.org/0009-0000-7278-5335>

**Daniela Mishell Medina Peñafiel**

Universidad Central del Ecuador  
<https://orcid.org/0009-0006-9963-1508>

**Johanna Paola Mora Domínguez**

Universidad del Azuay  
<https://orcid.org/0009-0004-7416-6959>

**Alisson Indira Chiscuet Enríquez**

Universidad Central del Ecuador  
<https://orcid.org/0000-0003-3649-632X>

**Liseth Nayeli Coloma Ramírez**

Universidad Central del Ecuador  
<https://orcid.org/0009-0006-8370-7301>

**Ivanna Elisabeth Alcivar Montero**

Hospital Español de Buenos Aires  
<https://orcid.org/0009-0006-4974-4416>

### RESUMEN

El pénfigo se refiere a un conjunto de enfermedades autoinmunes, mediadas por anticuerpos IgG, que afectan los epitelios escamosos estratificados, como la piel y la mucosa oral. La característica principal es la acantólisis, que provoca que las células pierdan su adhesión y cause formación de ampollas y erosiones. Existen tres variantes principales de pénfigo: vulgar, foliáceo y paraneoplásico. El pénfigo vulgar es el tipo más común y grave, y suele aparecer a nivel global en personas de entre 40 y 60 años. La enfermedad generalmente inicia con ampollas y erosiones en la mucosa oral, seguido de lesiones en otras mucosas y la aparición de ampollas flácidas en la piel, cuyas lesiones pueden extenderse. La confirmación de esta enfermedad requiere exámenes citológicos, histopatológicos y pruebas de inmunofluorescencia directa e indirecta. El tratamiento principal incluye corticoides sistémicos, y con frecuencia se utilizan fármacos inmunosupresores adicionales como la azatioprina y el micofenolato mofetilo. En casos más severos, la terapia de pulso intravenosa con corticosteroides puede ofrecer ventajas, y estudios recientes han ajustado que rituximab, un fármaco que actúa sobre CD20, presenta beneficios. Se trata de una enfermedad de larga duración con una tasa de mortalidad cercana al 10%, siendo la septicemia la principal causa de muerte. Los pacientes requieren seguimiento multidisciplinario extenso.

**Palabras clave:** enfermedades ampollares, pénfigo vulgar, inmunofluorescencia, inmunosupresores, rituximab.

### ABSTRACT

Pemphigus refers to a group of autoimmune diseases mediated by IgG antibodies that affect stratified squamous epithelia, such as the skin and oral mucosa. The main characteristic is acantholysis, which causes cells to lose their adhesion and leads to the formation of blisters and erosions. There are three main variants of pemphigus: vulgar, foliaceous, and paraneoplastic. Pemphigus vulgaris is the most common and severe type, typically appearing globally in individuals aged 40 to 60 years. The disease usually begins with blisters and erosions in the oral mucosa, followed by lesions in other mucous membranes and the appearance of flaccid blisters on the skin, which can extend. Confirmation of this disease requires cytological, histopathological examinations, and direct and indirect immunofluorescence tests. The main treatment includes systemic corticosteroids, and additional immunosuppressive drugs such as azathioprine and mycophenolate mofetil are often used. In more severe cases, intravenous pulse therapy with corticosteroids may offer advantages, and recent studies have indicated that rituximab, a drug that targets CD20, has benefits. It is a long-lasting disease with a mortality rate close to 10%, with septicemia being the leading cause of death. Patients require extensive multidisciplinary follow-up.

**Keywords:** blistering diseases, pemphigus vulgaris, immunofluorescence, immunosuppressants, rituximab.

## INTRODUCCIÓN

El pénfigo se refiere a un grupo de enfermedades ampollas graves que se caracterizan por acantólisis, es decir, la pérdida de adhesión entre los queratinocitos, lo que provoca la formación de ampollas dentro de las capas epiteliales de las membranas mucosas y la piel. En los pacientes con pénfigo, suelen presentarse con erosiones en las mucosas y/o ampollas flácidas, así como erosiones o pústulas sobre la piel. (1) Las cuatro formas principales de pénfigo comprenden pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo IgA y pénfigo paraneoplásico. Cada variante se distingue por sus manifestaciones clínicas, autoantígenos relacionados y hallazgos en pruebas de laboratorio. Los pacientes con pénfigo vulgar (PV) suelen presentar ampollas mucocutáneas generalizadas y erosiones. (2) El tratamiento del pénfigo vulgar se basa principalmente en glucocorticoides sistémicos y rituximab, que suelen proporcionar un control efectivo de la enfermedad. Agentes inmunomoduladores adicionales, como la azatioprina y el micofenolato mofetilo, se utilizan comúnmente en combinación con glucocorticoides sistémicos para reducir las complicaciones asociadas al uso prolongado de glucocorticoides en dosis altas. Intervenciones como la inmunoglobulina intravenosa (IgIV), la inmunoadsorción y la ciclofosfamida se reservan para aquellos pacientes cuya enfermedad sea resistente al tratamiento estándar. (1,2) Se presentará ahora una revisión sobre la epidemiología, el diagnóstico y el manejo del pénfigo vulgar no complicado.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Para llevar a cabo la revisión bibliográfica, se consultaron diversas fuentes primarias y secundarias obtenidas a través de motores de búsqueda como PubMed®, Trip®, Scopus® y Google Scholar®, utilizando palabras clave y términos MeSH como "blistering diseases, pemphigus vulgaris, immunofluorescence, immunosuppressants, rituximab". Se aplicaron filtros adicionales por tipo de artículo, incluyendo "meta-análisis", "ensayo controlado aleatorizado", "ensayo clínico", "revisión", "revisión sistemática", y se limitó la búsqueda a los trabajos publicados en los últimos 8 años. Inicialmente, se obtuvieron 1580 resultados, los cuales fueron discriminados según la pertinencia y relevancia de sus títulos. Después de este proceso, se descartaron 1520 trabajos y se analizó el contenido de 60 artículos. Los investigadores revisaron los resúmenes de estas publicaciones, descartando 39 trabajos y seleccionando 27 para la realización del presente artículo de revisión. El análisis final se estructuró en forma de conclusiones, abordando los subtemas: definición, epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del pénfigo vulgar.

## DISCUSIÓN

### Definición

El pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmune rara que afecta la piel y las membranas mucosas. Se caracteriza por la formación de ampollas y úlceras en la piel, boca, garganta, genitales y otras áreas del cuerpo. Esta afección se produce cuando el sistema inmunológico ataca por error a las células de la piel y las membranas mucosas, causando inflamación y la formación de ampollas dolorosas. El pénfigo vulgar suele afectar a adultos de mediana edad y mayores, y su causa exacta aún no se comprende completamente. Los factores genéticos, ambientales y hormonales pueden desempeñar un papel en el desarrollo de esta enfermedad. (véase más adelante: fisiopatología) (3)

### Fisiopatología y etiopatogenia

Las investigaciones detalladas sobre la patogénesis del pénfigo respaldan la teoría de que la acantólisis, resultado de autoanticuerpos que se unen a antígenos en la superficie de las células epiteliales, es la causa principal de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Esta teoría se apoya en la identificación constante de autoanticuerpos intercelulares en tejidos próximos a las lesiones de los pacientes. (4)

En pacientes con pénfigo se han encontrado autoanticuerpos dirigidos contra diversos antígenos en las células epiteliales, especialmente las desmogleínas, que son proteínas transmembranas esenciales de los desmosomas. (4)

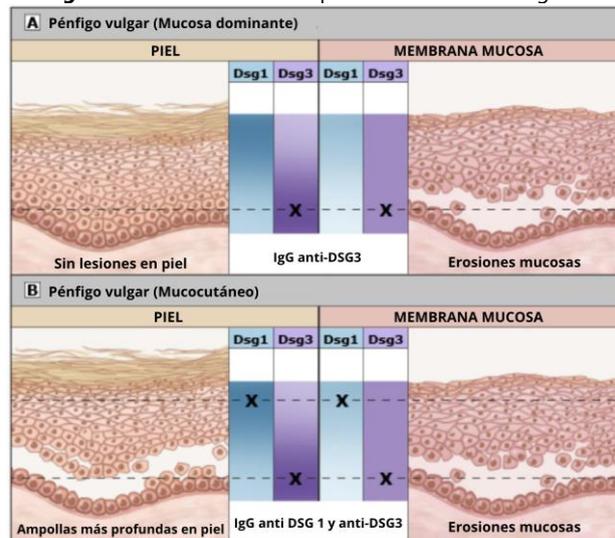
Estos anticuerpos IgG se detectan regularmente mediante ELISA y se asocian con distintos tipos de la enfermedad. Los autoanticuerpos IgG dirigidos a desmogleína 3 están vinculados con el pénfigo vulgar mucoso, mientras que aquellos que reaccionan contra desmogleínas 1 y 3 se relacionan con el pénfigo vulgar mucocutáneo. Las porciones amino-terminales de las desmogleínas sirven como epítopos críticos, con pruebas que muestran que la IgG contra estas puede provocar ampollas en modelos animales. Asimismo, la IgG con especificidad hacia el subdominio EC5 terminal puede también generar pérdida de adhesión celular, probablemente a través de la señalización por MAPK. (5)

Los autoanticuerpos patogénicos principales pertenecen a la subclase IgG4, pero otros isotipos, como el IgG3, podrían contribuir a la patogenicidad. La variabilidad en las subclases de IgG relacionadas con la desmogleína 3 puede influir en la actividad y recaídas en la enfermedad. (5)

La teoría de la compensación de la desmogleína, originada en los años 90 para explicar la correlación entre los autoanticuerpos y las características clínicas en el pénfigo vulgar, ha sido cuestionada por estudios más recientes. Esta teoría

planteaba que las diferencias en la expresión de desmogleínas en piel y mucosas explican tal relación: la desmogleína 1 predomina en la epidermis superior y la 3 en las capas basales; en mucosas, abunda la 3 y es escasa la 1. No obstante, la patogénesis del pénfigo es más compleja. Además, la presencia de autoanticuerpos IgG contra ambas desmogleínas no conlleva una disolución epitelial completa, sugiriendo la influencia de otros factores en estos trastornos. (figura 1) (6)

**Figura 1.** Teoría de descompensación de la desmogleína



Fuente: Obtenido de: Ujii (2021)

Los autoanticuerpos contra la desmocolina 3 pueden desempeñar un papel en el desarrollo del pénfigo en ciertos casos. Tanto las desmocolinas como las desmogleínas son glicoproteínas transmembrana de los desmosomas. Estudios *ex vivo* y en animales han mostrado que estos autoanticuerpos pueden reducir la adhesión de queratinocitos. Se ha identificado un grupo de pacientes que manifiestan características de pénfigo herpetiforme o vegetante y presentan autoanticuerpos contra la desmocolina, pero no contra las desmogleínas. (6)

Otros factores contribuyen al apareamiento y desarrollo del pénfigo vulgar; entre estas tenemos el factor genético, donde varios estudios han evaluado la relación entre el pénfigo vulgar con los alelos de antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II. El pénfigo vulgar está asociado con DR4 y DR14, aunque el gen de susceptibilidad varía según el origen étnico. (7)

Por otro lado; en cuanto al factor ambiental, se ha propuesto que la radiación ultravioleta es un factor que exacerba el pénfigo vulgar y se ha informado que el pénfigo se desarrolla después de quemaduras o lesiones eléctricas cutáneas. Se han sugerido como estímulos adicionales para esta enfermedad las infecciones virales, ciertos compuestos alimentarios, las radiaciones ionizantes y los pesticidas. (6,7)

El pénfigo vulgar puede ser desencadenado por ciertos fármacos, sobre todo los tiólicos, como la penicilamina y el captopril. También se han vinculado a esta condición otros medicamentos como las penicilinas, cefalosporinas, enalapril, rifampicina y los antiinflamatorios no esteroideos. Algunos informes de casos sugieren una posible relación con ciertos alimentos como el ajo, puerro, cebolla, pimienta negra, chile rojo, vino tinto y té. No obstante, la evidencia sobre la influencia de la dieta como factor ambiental relevante en el desarrollo del pénfigo es insuficiente. (8)

### Epidemiología

El pénfigo vulgar, la forma más prevalente de pénfigo, es una enfermedad infrecuente. Esta condición se presenta globalmente, pero su incidencia varía según la región geográfica y la etnicidad. Las tasas de incidencia suelen fluctuar entre 0.1 y 0.5 por cada 100,000 personas al año, aunque algunas poblaciones han registrado cifras más elevadas. Existen indicios de una relación genética en el pénfigo vulgar, con una mayor incidencia en ciertos grupos étnicos, especialmente en aquellos portadores de determinados alelos del HLA (antígenos leucocitarios humanos). (9) Sin embargo, la transmisión no es directa, lo que sugiere que factores ambientales también juegan un papel en su aparición. Los individuos de ascendencia judía, particularmente los judíos ashkenazíes, así como aquellos que residen en la India, el sureste de Europa y el Medio Oriente, presentan un riesgo más alto de desarrollar pénfigo vulgar. Además, factores como infecciones virales, traumatismos, ciertos medicamentos y variaciones hormonales se han vinculado como desencadenantes. (10)

También se ha observado una mayor incidencia de esta enfermedad en pacientes con ciertas condiciones médicas, incluyendo desórdenes endocrinos, otras enfermedades autoinmunes, y algunas formas de cáncer. Similarmente a otras enfermedades autoinmunes, esta afección es más común en mujeres. (11)

La proporción de género varía entre 1:1.5 en países como Israel e Irán, a 1:4 en Túnez. El pénfigo vulgar puede manifestarse en cualquier etapa de la vida, generalmente apareciendo entre los 40 y 60 años. Se ha notado un incremento en

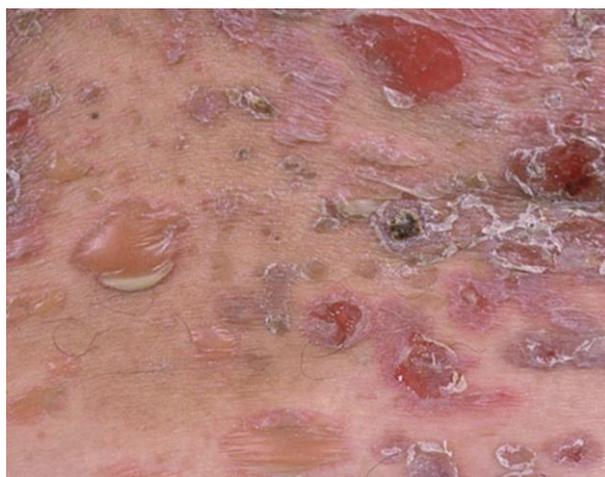
la prevalencia en ancianos y niños. (11)

### Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con pénfigo vulgar experimentan problemas en la mucosa, siendo la boca la zona más frecuentemente afectada y a menudo el primer lugar en mostrar signos de la enfermedad. Las membranas mucosas en otras áreas del cuerpo, como la conjuntiva, las fosas nasales, el esófago, la vulva, la vagina, el cérvix y el ano, también suelen verse comprometidas. En mujeres con afectación en el cuello del útero, los resultados histológicos podrían confundirse con displasia cervical en la prueba de Papanicolaou. (12)

Además, la sobre la piel, en casi todos los pacientes surgen ampollas flácidas sobre piel que puede lucir normal o eritematosa que se rompen con facilidad, dejando exposiciones dolorosas que suelen sangrar (figura 2). Por lo general, no hay picazón. A pesar de que prácticamente cualquier superficie de la piel puede afectarse, las palmas y las plantas suelen permanecer intactas. (12,13)

**Figura 2.** Ampollas flácidas y erosiones en la piel de un paciente con pénfigo vulgar



Fuente: Obtenido de Melchionda et al (2019).

El signo de Nikolsky, que se manifiesta al aplicar presión mecánica al borde de una ampolla o sobre piel normal, puede aparecer frecuentemente. Dado que las ampollas mucosas se desintegran rápido, a menudo las erosiones son el único indicio observable. Dentro de la cavidad oral, la mucosa bucal y la del paladar son las zonas más propensas al daño. (13)

El dolor ocasionado por la afectación mucosa es significativamente fuerte y puede aumentarse al realizar la masticación o al deglutir, derivando en una restricción del consumo alimentario, pérdida de peso y finalmente desnutrición. (13). Las manifestaciones poco comunes del pénfigo vulgar incluyen:

- Pénfigo vegetante: Se caracteriza por placas vegetantes con tejido de granulación y costras, especialmente en áreas intertriginosas, cuero cabelludo y cara. Existen dos formas clínicas: el pénfigo de Neumann, que evoluciona de lesiones típicas de pénfigo vulgar, y el pénfigo de Hallopeau, una variante más leve sin ampollas previas, común en áreas intertriginosas. (14)
- Pénfigo herpetiforme: Este término se refiere al pénfigo vulgar o foliáceo que se presenta con placas urticariales y vesículas dispuestas en patrón herpetiforme o anular, generalmente con prurito y rara afectación mucosa. (14)

### Diagnóstico

El diagnóstico del pénfigo se asegura mediante la evaluación de factores clínicos, histológicos, inmunopatológicos y serológicos. Incluso si los indicios clínicos apuntan al pénfigo, se deben realizar pruebas de laboratorio para confirmarlo, ya que otros trastornos pueden exhibir síntomas similares. Asimismo, el examen clínico debe incluir una revisión de los medicamentos del paciente, pues no hay estudios que diferencien claramente entre el pénfigo idiopático y el inducido por fármacos. (15)

Finalmente, para evaluar el compromiso de las membranas mucosas, es esencial interrogar a los pacientes con posible pénfigo vulgar sobre síntomas como síntomas oculares, ronquera, disfagia, disuria y dispareunia. (15,16)

El estudio de laboratorio estándar para pacientes con hallazgos clínicos sugestivos de pénfigo vulgar incluye:

- Una biopsia lesional de la piel o de la mucosa para la tinción rutinaria de hematoxilina y eosina (H&E).

- Una biopsia perilesional de piel o mucosa para inmunofluorescencia directa (IFD).
- Recolección de suero para ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA) e inmunofluorescencia indirecta (IFI).

La biopsia para un examen histológico debe realizarse en lesiones iniciales y ubicarse en el borde de una ampolla o erosión, utilizando comúnmente un sacabocados de 4 mm. En el pénfigo vulgar, se observan características como la escisión intraepitelial con acantólisis sobre todo suprabasal, queratinocitos basales retenidos en la membrana basal, creando un aspecto de lápidas, e infiltrado inflamatorio leve en la dermis con eosinófilos. En el pénfigo vegetante, además de la escisión suprabasal, puede haber hiperqueratosis, papilomatosis, acantosis observable, y eosinófilos en las áreas de escisión. (16)

Por otro lado, a diferencia de una biopsia para examen histológico convencional, la biopsia para inmunofluorescencia directa (IFD) se debe tomar de piel o mucosa aparentemente normal alrededor de la lesión y no debe almacenarse en formalina. En el pénfigo vulgar, la IFD muestra depósitos intercelulares de IgG, con resultados positivos en prácticamente todos los casos idiopáticos. Si el resultado es negativo, el diagnóstico es cuestionable. No obstante, los pénfigos inducidos por medicamentos pueden mostrar resultados DIF negativos. El depósito de anticuerpos intercelulares también puede ocurrir en enfermedades como dermatitis espongiforme, quemaduras, necrólisis epidérmica tóxica, lupus eritematoso sistémico o liquen plano. (17)

Por último, la IFI y el ELISA son estudios serológicos que pueden detectar autoanticuerpos circulantes que se unen a los antígenos de superficie de las células epiteliales. En los pacientes con resultados positivos de IFD, estas pruebas se utilizan para respaldar aún más el diagnóstico de pénfigo. (16,17)

### Diagnóstico diferencial

Realizar un diagnóstico en pacientes que solo presentan lesiones orales resulta más complicado que en aquellos que presentan condiciones mucocutáneas. En el PV, las erosiones orales pueden confundirse con varias enfermedades, como la estomatitis aftosa, la estomatitis herpética aguda, el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson, el liquen plano, el lupus eritematoso sistémico, el pénfigo paraneoplásico y el pénfigoide de las membranas mucosas. Debido a que las ampollas orales son efímeras y las biopsias de las erosiones a menudo no son concluyentes, la inmunofluorescencia directa emerge como la técnica más confiable para el diagnóstico del pénfigo mucoso. (18)

En cuanto a las lesiones cutáneas del PV, el diagnóstico diferencial contempla otras variantes de pénfigo, pénfigoide ampollosa, dermatosis ampollosa lineal por IgA, eritema multiforme con ampollas y dermatitis herpetiforme. Las lesiones del pénfigo vegetante que se localizan en áreas intertriginosas deben distinguirse de infecciones crónicas y de la enfermedad de Hailey-Hailey. Además, las placas vegetativas similares al pénfigo vegetante pueden hallarse en el pénfigo IgA y en el pénfigo paraneoplásico. La diferenciación histológica fomenta igualmente la distinción de la enfermedad de Hailey-Hailey, la enfermedad de Darier y la enfermedad de Grover o dermatosis acantolítica transitoria. (19)

### Tratamiento

El objetivo inicial del tratamiento del pénfigo es inducir la remisión completa minimizando al mismo tiempo los efectos adversos relacionados con el tratamiento. La remisión a largo plazo después de la interrupción del tratamiento es el objetivo final del tratamiento del paciente, aunque puede llevar algún tiempo lograrlo. (20)

Los glucocorticoides sistémicos juegan un papel central en el tratamiento del pénfigo debido a la alta eficacia de estos agentes para lograr un control rápido de la enfermedad. Los principales enfoques para el tratamiento inicial son: (21)

- Rituximab y tratamiento sistémico con glucocorticoides
- Terapia sistémica con glucocorticoides con la adición simultánea o posterior de una terapia adyuvante (típicamente micofenolato, mofetilo o azatioprina) (figura 3).

Previo a iniciar el tratamiento se debe realizar una evaluación clínica inicial; la cual debe incluir: medir peso, altura y presión arterial. Realizar hemograma, análisis de electrolitos, evaluación de las funciones hepática y renal, glucemia, hemoglobina glicosilada, vitamina D, perfil lipídico y serologías para hepatitis B/C, sífilis y VIH. Incluir análisis de orina, test de embarazo si es necesario, radiografía de tórax y densitometría ósea semestral y luego anual. Además, realizar chequeo oftalmológico inicial y anual. (20)

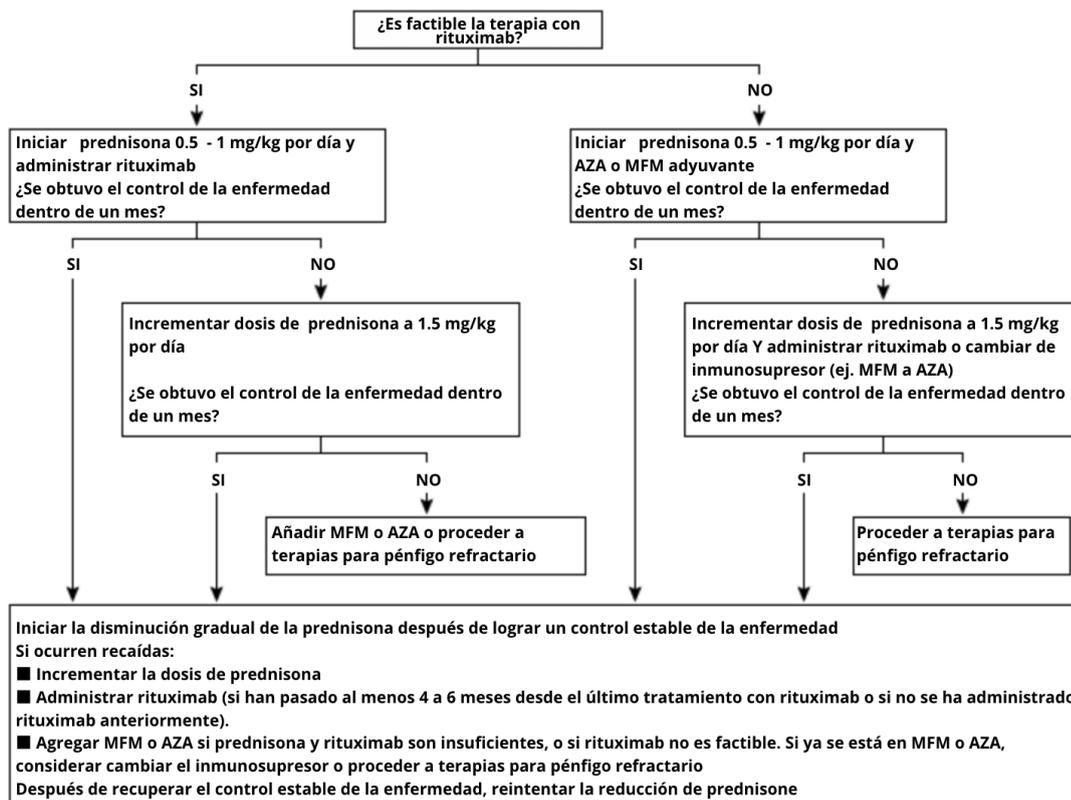
La monoterapia sistémica con glucocorticoides es una opción alternativa que puede resultar efectiva para ciertos pacientes. No obstante, debido a los posibles efectos adversos graves asociados con el uso prolongado de dosis elevadas de glucocorticoides sistémicos, se suele preferir la terapia combinada con rituximab o con una terapia inmunosupresora convencional complementaria, especialmente en pacientes con un mayor riesgo de complicaciones debido al tratamiento prolongado con glucocorticoides (más de 4 meses). En particular, en aquellos con pénfigo de moderado a grave, la combinación de rituximab y prednisona ha demostrado mayor eficacia en comparación con la prednisona en monoterapia. (21,22)

Un ensayo aleatorizado muestra que la combinación de rituximab y prednisona es más efectiva que solo prednisona para tratar el pénfigo moderado a grave, mejorando las tasas de remisión completa y reduciendo el riesgo de eventos adversos graves. Un segundo estudio también recomienda rituximab con prednisona sobre la combinación de prednisona con micofenolato mofetilo, evidenciando una remisión prolongada y menos uso de glucocorticoides, a pesar de mostrar más eventos adversos graves en algunos pacientes. Finalmente, al elegir entre usar micofenolato mofetilo o azatioprina con prednisona, muchos se inclinan hacia el micofenolato mofetilo por su mejor perfil de seguridad, dadas las complicaciones y efectos adversos de la azatioprina. (22)

El rituximab se administra por infusión intravenosa, mientras que los glucocorticoides sistémicos generalmente se toman por vía oral. Por cuestiones prácticas, los glucocorticoides se inician antes que el rituximab, ya que los signos de mejora suelen observarse en 2-3 semanas, mientras que los efectos del rituximab pueden tardar de 8 a 12 semanas. El tratamiento con rituximab consta de dos infusiones iniciales de 1000 mg, separadas por dos semanas, y metilprednisolona intravenosa (100 mg) debe administrarse 30 minutos antes de cada infusión. En cuanto a los glucocorticoides, se usa prednisona oral, con dosis de 0,5-1,5 mg/kg al día según la gravedad del pénfigo: 0,5 mg/kg al día para casos leves y 1 mg/kg para casos moderados a graves. El pénfigo leve se caracteriza por afección cutánea <5% sin lesiones orales significativas. Casos más severos presentan múltiples áreas afectadas, severas lesiones orales o más del 5% de la superficie corporal comprometida. (23)

Los riesgos del rituximab incluyen reacciones a la infusión e infecciones, y se ha reportado leucoencefalopatía multifocal progresiva en otros casos. Los tratamientos prolongados con glucocorticoides pueden causar hipertensión, diabetes, osteoporosis e infecciones, entre otros efectos adversos. (24)

Figura 3. Algoritmo de manejo del pénfigo vulgar



Fuente: Elaborado por autores

### Fármacos adyuvantes

Cuando la condición no puede ser controlada solo con corticosteroides, o cuando el paciente tiene contraindicaciones clínicas para dosis altas de corticosteroides (por ejemplo, hipertensión, diabetes mellitus, glaucoma u osteoporosis), se deben asociar otros agentes adyuvantes o que ahorren corticosteroides. También se han utilizado fármacos adyuvantes para prevenir recaídas en pacientes previamente controlados. (25)

#### Azatioprina

Es un fármaco citotóxico utilizado en enfermedades autoinmunes por su capacidad para inhibir el metabolismo de las purinas, afectando la síntesis de ADN, ARN y proteínas, lo que resulta en una acción inmunosupresora. Esta acción reduce

monocitos y células de Langerhans, interfiere con las gammaglobulinas, y afecta los linfocitos T y células B. Eficaz en el tratamiento del pénfigo vulgar como ahorrador de corticosteroides, azatioprina es uno de los inmunosupresores más antiguos y frecuentes. (25)

La dosis oral usualmente recomendada es de 100-200 mg diarios (1 a 3 mg/kg), divididos en dos dosis, necesitando de 4 a 6 semanas para un efecto completo. Sus efectos secundarios incluyen leucopenia, trombocitopenia, anemia y hepatotoxicidad, y dosis prolongadas pueden aumentar el riesgo de infecciones y cáncer, especialmente en individuos con deficiencia de la enzima tiopurina metiltransferasa, quienes están también más expuestos a la mielotoxicidad. Esta contraindicada en embarazo y lactancia. (26)

#### Micofenolato mofetilo (MFM)

Micofenolato mofetilo se convierte en ácido micofenólico tras su administración oral, inhibiendo la inosina monofosfato deshidrogenasa y, por lo tanto, la síntesis de purinas en células B y T, lo que reduce su proliferación. Se usa como coadyuvante corticoide en pacientes con pénfigo vulgar, tanto como tratamiento inicial como en aquellos refractarios a la azatioprina. Algunos expertos prefieren MFM por su menor hepatotoxicidad y eficacia similar. La dosis recomendada en PV es de 2-3 g/día en dos tomas. Efectos secundarios comunes incluyen cambios intestinales, neutropenia, linfopenia, y mialgia. Se recomienda evaluar el fracaso del tratamiento solo después de tres meses con 3 g/día. (26)

#### Ciclofosfamida

Este agente se dirige selectivamente a los linfocitos B y la producción de anticuerpos. Para el PV, puede administrarse por vía oral (1 a 3 mg/kg/día) o intravenosa, usualmente con dexametasona IV en terapia de pulsos. Se considera fracaso después de tres meses a 2 mg/kg/día. Sus efectos tóxicos incluyen infertilidad, riesgo de cáncer, linfopenia y sepsis, por lo que, debido a su toxicidad mayor, se utiliza como fármaco adyuvante solo en casos donde AZA y MFM no son efectivos. (25,26)

#### Metotrexate

Este compuesto presenta propiedades antiinflamatorias e inhibe la proliferación celular al bloquear la enzima dihidrofolato reductasa. Se utiliza como tratamiento complementario para el PV con dosis de 10 a 20 mg por semana, sobre todo si otros tratamientos adyuvantes no son efectivos. Los efectos secundarios más comunes incluyen intolerancia gastrointestinal, toxicidad hematológica e infecciones. (27)

#### Dapsona

Tiene acción antiinflamatoria y anti-TNF y puede ensayarse como medicación adyuvante en el PV, en dosis de 50-200 mg/día, por vía oral, existiendo informes contradictorios en la literatura. Sus efectos secundarios suelen ser dosis dependientes y reversibles. (27)

#### Ciclosporina

En casos raros, el inhibidor de la calcineurina con potente acción inmunosupresora sobre los linfocitos B y T ha demostrado ser eficaz como adyuvante en el tratamiento de la PV en dosis de 3 a 5 mg/kg/día, VO o IV. (26)

#### Inmunoglobulina intravenosa

Este tratamiento para el PV actúa mediante múltiples mecanismos: elimina anticuerpos patógenos, modifica la función de los receptores Fc, y altera la respuesta de las células T y B, además de interferir con activación de citocinas y complemento. Destaca por su buen perfil de seguridad, con pocos efectos secundarios como dolor de cabeza, disnea, taquicardia y malestar abdominal. Se emplea en casos de PV que no responden a otros tratamientos o presentan graves efectos secundarios, demostrando efectividad a 0,4 g/kg/día durante cinco días, combinándose siempre con corticoides. (26,27)

#### Terapias futuras

Investigaciones en el ámbito de terapias futuras están evaluando nuevos medicamentos inmunobiológicos dirigidos contra las células B, con el propósito de verificar su eficacia, seguridad y costo para pacientes con PV. Entre estos se encuentran el veltuzumab (un anticuerpo anti-CD20 administrado por vía subcutánea), así como obinutuzumab, ofatumumab, ocaratuzumab, PRO 121921, anti-BAFF y anti-BAFF-R. (27)

#### Conclusiones

El pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmune crónica que presenta desafíos significativos tanto en su diagnóstico como en su tratamiento. A través de la revisión de la literatura, se ha evidenciado la importancia de un diagnóstico temprano y preciso, apoyado por técnicas como la inmunofluorescencia directa y los estudios serológicos. El manejo del pénfigo vulgar

ha evolucionado, destacándose el uso de corticosteroides como tratamiento de primera línea, junto con terapias adyuvantes como los inmunosupresores y la terapia biológica, que han mostrado eficacia en casos refractarios. Sin embargo, la heterogeneidad de la enfermedad y las variaciones en la respuesta al tratamiento subrayan la necesidad de un enfoque individualizado y multidisciplinario. Futuras investigaciones deben centrarse en la identificación de biomarcadores que puedan predecir la respuesta al tratamiento y en el desarrollo de nuevas terapias que mejoren la calidad de vida de los pacientes. La colaboración entre dermatólogos, inmunólogos y otros especialistas es crucial para optimizar el manejo de esta compleja enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, Amagai M. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 May 11;3:17026. doi: 10.1038/nrdp.2017.26.
2. Kianfar N, Daneshpazhooh M, Lehman JS. Pemphigus Vulgaris. *Mayo Clin Proc*. 2024 Apr;99(4):607-609. doi: 10.1016/j.mayocp.2023.11.006.
3. Nayak V, Kini R, Rao PK, Shetty U. Pemphigus vulgaris. *BMJ Case Rep*. 2020 May 13;13(5):e235410. doi: 10.1136/bcr-2020-235410.
4. Ujiie H, Yamagami J, Takahashi H, Izumi K, Iwata H, Wang G, Sawamura D, Amagai M, Zillikens D. The pathogenesis of pemphigus and pemphigoid diseases. *J Dermatol Sci*. 2021 Dec;104(3):154-163. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.11.003.
5. Moro F, Sinagra JLM, Salemme A, Fania L, Mariotti F, Pira A, Didona B, Di Zenzo G. Pemphigus: trigger and predisposing factors. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Dec 27;10:1326359. doi: 10.3389/fmed.2023.1326359.
6. Di Zenzo G, Amber KT, Sayar BS, Müller EJ, Borradori L. Immune response in pemphigus and beyond: progresses and emerging concepts. *Semin Immunopathol*. 2016 Jan;38(1):57-74. doi: 10.1007/s00281-015-0541-1.
7. Baum S, Atar I, Coster D, Dovrat S, Solomon M, Sprecher E, Zeeli T, Barzilai A. Relationship Between Pemphigus Vulgaris Severity and PCR-positive Herpes Simplex Virus. *Acta Derm Venereol*. 2022 May 4;102:adv00703. doi: 10.2340/actadv.102.917.
8. Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a Comprehensive Review on Pathogenesis, Clinical Presentation and Novel Therapeutic Approaches. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Feb;54(1):1-25. doi: 10.1007/s12016-017-8662-z.
9. Malik AM, Tupchong S, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparthy K. An Updated Review of Pemphigus Diseases. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Oct 9;57(10):1080. doi: 10.3390/medicina57101080.
10. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018 Apr;66(2):255-270. doi: 10.1007/s12026-018-8986-7.
11. Porro AM, Seque CA, Ferreira MCC, Enokihara MMSES. Pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2019 Jul 29;94(3):264-278. doi: 10.1590/abd1806-4841.20199011.
12. Melchionda V, Harman KE. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an overview of the clinical presentation, investigations and management. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Oct;44(7):740-746. doi: 10.1111/ced.14041.
13. Kavala M, Topaloğlu Demir F, Zindanci I, Can B, Turkoğlu Z, Zemheri E, Cam OH, Teksen A. Genital involvement in pemphigus vulgaris (PV): correlation with clinical and cervicovaginal Pap smear findings. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Oct;73(4):655-9. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.057.
14. Peterman CM, Vadeboncoeur S, Schmidt BA, Gellis SE. Pediatric Pemphigus Herpetiformis: Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Dermatol*. 2017 May;34(3):342-346. doi: 10.1111/pde.13152.
15. Nili A, Salehi Farid A, Asgari M, Tavakolpour S, Mahmoudi H, Daneshpazhooh M. Current status and prospects for the diagnosis of pemphigus vulgaris. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021 Aug;17(8):819-834. doi: 10.1080/1744666X.2021.1945925.
16. Barnadas MA, Rubiales MV, Gich I, Gelpi C. Usefulness of specific anti-desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunoassay and indirect immunofluorescence in the evaluation of pemphigus activity. *Int J Dermatol*. 2015 Nov;54(11):1261-8. doi: 10.1111/ijd.12768.
17. Xuan RR, Yang A, Murrell DF. New biochip immunofluorescence test for the serological diagnosis of pemphigus vulgaris and foliaceus: A review of the literature. *Int J Womens Dermatol*. 2018 Feb 3;4(2):102-108. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.10.001.
18. Petruzzi M, Della Vella F, Squicciarini N, Lilli D, Campus G, Piazzolla G, Lucchese A, van der Waal I. Diagnostic delay in autoimmune oral diseases. *Oral Dis*. 2023 Oct;29(7):2614-2623. doi: 10.1111/odi.14480.
19. Murrell D, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz L, Sinha A, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Mar;82(3):575-585.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021.
20. Cura MJ, Torre AC, Cueto Sarmiento KY, Bollea Garlatti ML, Riganti J, Puga MC, Mazzuocolo LD. Pemphigus Vulgaris: A Retrospective Cohort Study of Clinical Features, Treatments, and Outcomes. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020 Jun;111(5):398-407. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2019.10.004.
21. Cholera M, Chainani-Wu N. Management of Pemphigus Vulgaris. *Adv Ther*. 2016 Jun;33(6):910-58. doi: 10.1007/s12325-016-0343-4.

22. Zhao CY, Murrell DF. Pemphigus vulgaris: an evidence-based treatment update. *Drugs*. 2015 Feb;75(3):271-84. doi: 10.1007/s40265-015-0353-6.
23. Chen DM, Oduyungbo A, Csinady E, Gearhart L, Lehane P, et al; French Study Group on Autoimmune Bullous Diseases. Rituximab is an effective treatment in patients with pemphigus vulgaris and demonstrates a steroid-sparing effect. *Br J Dermatol*. 2020 May;182(5):1111-1119. doi: 10.1111/bjd.18482.
24. Frampton JE. Rituximab: A Review in Pemphigus Vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Feb;21(1):149-156. doi: 10.1007/s40257-019-00497-9.
25. Ahmed A, Nguyen T, Kaveri S, Spigelman Z. First line treatment of pemphigus vulgaris with a novel protocol in patients with contraindications to systemic corticosteroids and immunosuppressive agents: Preliminary retrospective study with a seven year follow-up. *Int Immunopharmacol*. 2016 May;34:25-31. doi: 10.1016/j.intimp.2016.02.013.
26. Lee M, 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 Jul;85(1):176-186. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.028.
27. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beisert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Sep;34(9):1900-1913. doi: 10.1111/jdv.16752.