

PIEL

FORMACION CONTINUADA EN DERMATOLOGIA

www.elsevier.es/piel



Terapéutica dermatológica

Tratamiento de los pénfigos

Treatment of pemphigus

Alba Álvarez-Abella *, Sara Martín-Sala, Ignasi Figueras Nart y Anna Jucglà

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, España

La palabra pénfigo da nombre a un grupo de enfermedades ampollosas autoinmunes adquiridas, poco frecuentes, que afectan la piel y/o las mucosas. Su nombre procede del griego *pemphix* que significa ampolla. Se trata de una enfermedad que afecta a todas las razas y, aunque con mayor frecuencia afecta a personas de mediana edad, puede darse tanto en personas de edad avanzada como en niños e incluso en recién nacidos, debido al paso transplacentario de anticuerpos maternos, en cuyo caso se trata de una forma autolimitada de la enfermedad¹.

Antes de la introducción de los corticoides sistémicos como tratamiento, se trataba de un proceso potencialmente mortal, alcanzando tasas de mortalidad de hasta el 75%². Actualmente la causa de morbilidad más frecuente son las infecciones oportunistas, debidas a la inmunosupresión que su tratamiento conlleva. La tasa de mortalidad actual aproximada es del 6%, siendo más frecuente durante el primer año de la enfermedad, debido a una habitual mayor gravedad del cuadro^{3,4}.

anticuerpos circulantes, generalmente IgG, dirigidos contra glicoproteínas de transmembrana del queratinocito que forman parte del desmosoma (desmogleína 1 y 3). La grieta formada en el PF es a nivel de las capas más superficiales de la epidermis, ya que la desmogleína 1 se expresa principalmente a nivel de la capa granulosa, y en el PV, a nivel suprabasal y en mucosas, lugares donde se distribuye más ampliamente la desmogleína 3. La desmogleína 3 es el antígeno principal en el PV, pero el 50-60% de los pacientes también presenta anticuerpos contra la desmogleína 1².

Parece que la actividad colinérgica también juega un papel en la cohesión epidérmica⁵, regulando la adhesión entre queratinocitos y entre las células y la matriz extracelular. Se ha postulado que en la patogenia de la enfermedad también podrían intervenir otras dianas como el receptor de la acetilcolina⁶.

Clasificación

Los tres tipos principales de pénfigo que se distinguen son el pénfigo vulgar (PV), que representa el 70% de los casos, el pénfigo foliáceo (PF) y el pénfigo paraneoplásico. Cada tipo se caracteriza por su forma de presentación diferente y ciertas características anatomopatológicas (tabla 1).

Patogenia

El proceso patológico primario en todas las formas de pénfigo es la acantolisis intraepidérmica, debida a la presencia de

Clínica

Con frecuencia, el PV se presenta en forma de lesiones en mucosa oral. A los 4-5 meses, la mayoría de pacientes desarrollan lesiones a nivel cutáneo en forma de ampollas flácidas sobre piel de apariencia habitualmente sana, que rápidamente se rompen dando lugar a erosiones. En algunos casos la afectación mucosa puede ser única. También se pueden afectar la conjuntiva, el esófago, la laringe, la mucosa nasal, genital e incluso la uretral. El signo de Nikolsky, la presión ejercida sobre la piel aparentemente sana que desencadena la formación de una ampolla o erosión, es positivo, aunque no específico en esta enfermedad (figs. 1-3).

* Autor para correspondencia.

Tabla 1 – Clasificación de los pénfigos con sus características principales

Tipo de pénfigo	Características de la enfermedad
Pénfigo vulgar	Ver texto
Pénfigo vegetante	Variante de PV
Pénfigo foliáceo	Ver texto
Pénfigo eritematoso	Vegetaciones fungiformes en pliegues, cuero cabelludo y cara
Fogo selvagem	Ver texto
Pénfigo herpetiforme	Variante localizada de PF (región malar)
Pénfigo medicamentoso	Inmunología: depósito granular de IgG y C3 en epidermis + ANA circulantes.
Pénfigo paraneoplásico	Forma clínica de PF endémica de Brasil
Pénfigo IgA	Se cree que está precipitado por un vector (mosca negra)
	Variante de PF o PV (según el paciente)
	Placas urticariformes y vesículas de distribución herpetiforme
	AP: mínima acantolisis, pústulas subcórneas y espongiosis eosinofílica. IFD positiva (IgG)
	Relacionado con penicilamina y captopril
	La mayoría de casos se resuelven al retirar el fármaco
	Relacionado con neoplasias malignas y benignas (LNH, LLC, timoma)
	Típicamente estomatitis grave y refractaria al tratamiento
	Clínica cutánea polimorfa
	Mal pronóstico
	Presencia de placas anulares pustulosas
	Rara afectación de mucosas
	AP: pústulas intraepidérmicas o subcórneas. IFD positiva (IgA, no IgG)

ANA: anticuerpos antinucleares; AP: anatomía patológica; IFD: inmunofluorescencia directa; LLC: leucemia linfática crónica; LNH: linfoma no Hodgkin; PF: pénfigo foliáceo; PV: pénfigo vulgar.

El PF es un tipo de pénfigo de curso habitualmente más benigno. La lesión primaria, la ampolla flácida, es difícil de encontrar, ya que al ser superficial rápidamente se erosiona. La mayoría de pacientes se presentan con un cuadro de erosiones costrosas afectando el tronco, la cara, el cuero cabelludo (las áreas seborreicas). El signo de Nikolsky también es positivo.

Diagnóstico

Ante la sospecha clínica de un pénfigo se debe realizar:

- Una biopsia de un borde de la lesión para histología que muestra, en caso de tratarse de un PV, una ampolla intraepidérmica habitualmente a nivel del estrato espinoso

con células inflamatorias y algunos eosinófilos en su interior; en la dermis se observa un infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular con eosinófilos (fig. 4). En caso de resultar un PF, la ampolla se localiza a nivel de la capa granulosa conteniendo abundantes neutrófilos, acompañado de un infiltrado inflamatorio dérmico con algunos eosinófilos (fig. 5). La histología es la misma en casos de pénfigo eritematoso o fogo selvagem. En ambos casos, en lesiones iniciales se puede ver espongiosis eosinofílica.

- Una biopsia de piel perilesional para inmunofluorescencia directa (IFD) pone de manifiesto el depósito de IgG (IgA en pénfigo IgA) en la superficie de los queratinocitos afectados (fig. 4). Esta técnica representa el gold standard en el diagnóstico del pénfigo. En algunos casos también se puede observar depósito de C3.



Figura 1 – Erosiones en el tronco de un paciente con pénfigo vulgar.



Figura 2 – Erosiones en la cavidad oral en un paciente con pénfigo vulgar.



Figura 3 – Pénfigo foliáceo localizado.

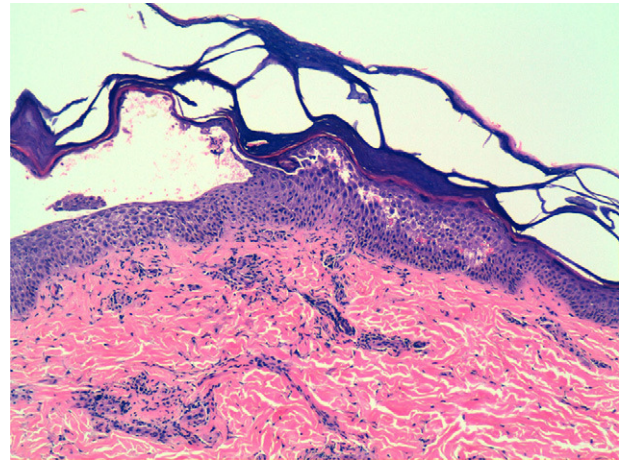


Figura 5 – Biopsia de pénfigo foliáceo en la que se observa una ampolla a nivel de la capa granulosa.

- c) La inmunofluorescencia indirecta es una técnica menos sensible que la IFD. Se realiza el estudio del suero del paciente para detectar el título de autoanticuerpos circulantes IgG contra la superficie de los queratinocitos. En casos de PV se utilizará como sustrato esófago de mono, piel humana o de cobaya para PF y vejiga de rata para pénfigo paraneoplásico⁷.
- d) La técnica Enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) permite detectar y medir la concentración plasmática de los anticuerpos antidesmogleínas directamente en el suero del paciente².

Tratamiento del pénfigo vulgar

Hasta la fecha no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados a gran escala sobre el tratamiento del pénfigo⁸, posiblemente debido a la baja incidencia de la enfermedad.

El objetivo del tratamiento es inducir y mantener el control de la actividad de la enfermedad con la menor dosis de fármaco posible. Para ello la mayoría de pacientes son tratados

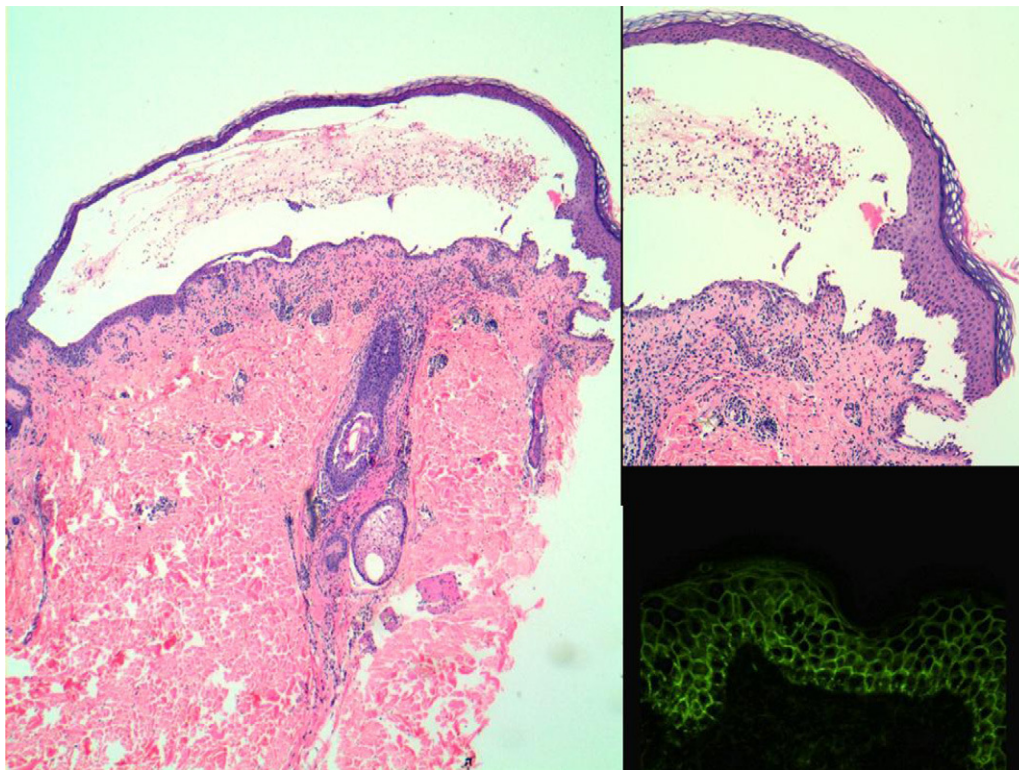


Figura 4 – Tinción de hematoxilina-eosina e inmunofluorescencia directa (IFD) para IgG de una biopsia de pénfigo vulgar. Muestra una ampolla intraepidérmica con células inflamatorias y eosinófilos en su interior. La IFD muestra depósito de anticuerpos en la superficie de los queratinocitos.

Tabla 2 – Opciones terapéuticas en el pénfigo y su posología

Tratamiento inicial	
Prednisona	1 mg/kg-día
Terapia sistémica coadyuvante/alternativas	
Azatioprina	Dosis ajustada según la concentración de la TPMT
Ciclofosfamida	1-3 mg/kg-día
Micofenolato mofetil	2-3 g/día en 2 dosis
Ciclosporina	5 mg/kg día
Pulsos de metilprednisolona	1 g/día a pasar en 2-3 h de 3 a 5 días seguidos
Metotrexate	7,5-20 mg/semana
Pulsos de ciclofosfamida	50 mg/kg día durante 4 días
Plasmaféresis	1-2 veces por semana
IgIV a altas dosis	200-2.000 mg/kg-día 3-5 días consecutivos cada 4 semanas
Rituximab	375 mg/m ² 1vez/semana durante 4 semanas
Tratamiento tópico	
Corticoides, inmunomoduladores, EGF tópico	

EGF: epidermal growth factor (factor de crecimiento epidérmico); IgIV: inmunoglobulinas intravenosas; TPMT: tiopurina metiltransferasa.

siguiendo el esquema que combina corticoides y una droga inmunosupresora ahorradora de corticoides, intentando reducir la dosis y efectos secundarios de los mismos (tabla 2). A pesar de ello, no se dispone de estudios prospectivos que demuestren el beneficio de los adyuvantes, incluso hay centros que tratan solo con corticoides². Hasta la actualidad no se ha podido establecer la estrategia terapéutica óptima⁸.

Corticoides

Los corticoides son la base del tratamiento del pénfigo, se pueden administrar de forma oral o en pulsos endovenosos. Su introducción en los años 50 se tradujo en una dramática reducción de la mortalidad.

La mejoría clínica de los pacientes en tratamiento con corticoides orales suele ser rápida, con un cese de la aparición de nuevas lesiones a las 2-3 semanas y curación a las 6-8 semanas de inicio del tratamiento².

La dosis óptima de corticoides no ha sido establecida, se trata de una dosis empírica y basada en la práctica clínica². Se sugiere iniciar el tratamiento a altas dosis para controlar la enfermedad y una vez la mayoría de las lesiones hayan curado, empezar el descenso de dosis⁹. Un ensayo clínico controlado comparó dos grupos de pacientes diagnosticados de pénfigo grave (19 de PV y 3 de PF) tratados al inicio con dosis bajas de prednisolona (45-60 mg/día) o con dosis altas (120-180 mg/día), respectivamente. No hubo diferencias significativas en el tiempo requerido para obtener el control de la enfermedad, el número de recidivas, ni la incidencia de complicaciones a 5 años, de manera que no se demostró un mayor beneficio del tratamiento a altas dosis¹⁰.

Una vez alcanzado el control de la enfermedad, normalmente se inicia la reducción de dosis de corticoides. En la literatura encontramos diversas recomendaciones sobre cómo realizarla, por ejemplo, reducción del 50% de la dosis cada 2 semanas¹¹, una reducción de 5-10 mg/semana de prednisolona y más lenta y diaria a partir de 20 mg² o incluso pautas de reducción más progresivas⁹.

Los corticoides orales son un tratamiento efectivo, de inicio rápido, económico, pero que presenta múltiples efectos

secundarios: diabetes, dislipemia, osteoporosis, supresión adrenal, cataratas, síndrome de Cushing, miopatía proximal, inmunosupresión, aumento de peso, etc.

Los corticoides administrados de forma pulsátil por vía endovenosa son la metilprednisolona o la dexametasona. La ventaja teórica que ofrecerían sobre la administración oral sería un control de la enfermedad más rápido y una disminución de la dosis de mantenimiento a largo plazo, minimizando de esta manera los efectos secundarios de la vía oral. Este supuesto no ha sido demostrado. Las guías británicas para el manejo del pénfigo² recomiendan reservarlos para casos de enfermedad grave o recalcitrante, especialmente en casos de falta de respuesta a la vía oral.

Tratamiento inmunosupresor adyuvante

Azatioprina

El uso de prednisona oral y azatioprina es un régimen utilizado frecuentemente en el tratamiento del pénfigo desde hace años¹². Se recomienda ajustar la dosis según los niveles de la enzima tiopurina metiltransferasa, aunque no hay estudios que demuestren su relevancia clínica en el pénfigo vulgar (mejor respuesta clínica, menor número de efectos adversos)¹³.

Se han realizado estudios comparando el uso de prednisolona y azatioprina con prednisolona, en que demostró tener un efecto ahorrador de corticoides¹⁴. También se ha comparado con mofetil micofenolato, siendo menos efectiva que este en el control de la enfermedad⁸, pero presentando un mayor efecto como ahorradora de corticoides^{8,14} y con ciclofosfamida en pulsos endovenosos, no pudiendo demostrar diferencias en el control de la enfermedad¹⁵, aunque parece que la azatioprina sí que tendría un mayor efecto como droga ahorradora de corticoides⁸.

Se contempla la opción de realizar monoterapia con azatioprina, pero dado que es un fármaco de acción lenta, debería reservarse para casos leves².

La azatioprina se trata de una buena opción en el tratamiento del pénfigo, es un fármaco económico, pero de acción lenta, que presenta múltiples interacciones farmacológicas y efectos secundarios como alteraciones gastrointes-

tinales, mielosupresión, hepatotoxicidad, aumento de la susceptibilidad a infecciones, riesgo aumentado de desarrollar linfomas y cáncer cutáneo no melanoma.

Micofenolato mofetil

Se trata de un fármaco de más reciente introducción que la azatioprina, que ha demostrado un mejor control de la enfermedad⁸, pero un menor efecto ahorrador de corticoides¹⁴. Es un fármaco, aunque caro, bien tolerado y parece que con un mejor perfil de seguridad que el anterior⁹.

Ciclofosfamida oral

Hay series de casos de los años 70 que avalan la efectividad de la ciclofosfamida oral como un buen ahorrador de corticoides², pero también se han realizado ensayos clínicos controlados que comparan ciclofosfamida combinada con prednisolona y prednisolona en monoterapia sin encontrar diferencias significativas¹⁶.

La ciclofosfamida oral se considera una alternativa en el tratamiento del pénfigo, aunque se trata de un fármaco con múltiples efectos adversos como neutropenia, alopecia, alteraciones gastrointestinales, infertilidad secundaria, incluso cistitis hemorrágica y carcinoma de vejiga urinaria.

Pulsos endovenosos de ciclofosfamida

Los pulsos endovenosos (ev) de ciclofosfamida se combinan con dexametasona o metilprednisolona ev. Parece que es más efectiva que la administración vía oral, pero no se dispone de estudios que lo demuestren⁹. Una ventaja sobre la presentación oral es que tiene menos efectos secundarios.

Los estudios más recientes demuestran que este tratamiento no es más eficaz que azatioprina y micofenolato mofetil en el control de la enfermedad¹⁵, pero sí que es un buen ahorrador de corticoides⁹.

Los pulsos ev de ciclofosfamida deberían reservarse para casos recalcitrantes de la enfermedad.

Metotrexato

Hay pocos estudios que avalen la utilidad del metotrexato en esta patología, posiblemente porque es poco utilizado, ya que en los años 60 y 70 se publicaron casos de altas tasas de morbilidad asociadas a este tratamiento, las dosis utilizadas eran muy elevadas (125-240 mg/semana con 40-240 mg/día de prednisolona). Posteriormente se han realizado estudios con dosis habituales que podrían mostrar beneficio¹⁷.

Ciclosporina

Se realizó un estudio en que el tratamiento combinado de ciclosporina y corticoides no aporta ventajas sobre la corticoterapia sola, además el grupo con ciclosporina mostró más efectos secundarios a 5 años¹⁸, por lo que en la actualidad no es un tratamiento recomendable en el pénfigo.

Inmunoglobulinas intravenosas

Las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) son un tratamiento cada vez más utilizado en casos recalcitrantes de pénfigo⁹.

Un ensayo clínico comparó 3 grupos tratados con placebo, IgIV a dosis de 200 mg/kg·d y a dosis de 400 mg/kg·d durante 5 días consecutivos, demostrándose una disminución rápida

de la actividad de la enfermedad y el nivel de anticuerpos en ambos grupos tratados con IgIV, siendo mayor en el grupo tratado con 400 mg¹⁹. Otras series de casos publicadas ponen de manifiesto que este tratamiento permite una importante reducción de la dosis de corticoides, así como un buen control de la enfermedad^{20,21}.

A pesar de ser un tratamiento caro, parece que las IgIV son una buena alternativa en el tratamiento de enfermedad recalcitrante, ya que permiten un buen y rápido control de la enfermedad con una reducción notable en la dosis de corticoides.

Rituximab

El anticuerpo monoclonal anti-CD20 es un fármaco recientemente incorporado al tratamiento del pénfigo que se reserva para casos recalcitrantes. En la literatura hay publicados varios casos y series de casos, la mayoría de los cuales muestran un control de la enfermedad en un mes y una remisión completa mantenida incluso hasta más de 1 año^{22,23}. Estos resultados resultan prometedores, pero es necesaria la práctica de otros estudios.

Sales de oro

Las series de casos publicadas en la literatura muestran que la mayoría de pacientes tratados con sales de oro mejoran, permitiendo reducir la dosis de corticoides⁹. Los efectos secundarios son frecuentes, la mayoría de ellos leves, pero se han descrito casos de necrólisis epidérmica tóxica, mielosupresión, síndromes de hipersensibilidad.

Las sales de oro en la actualidad representan una alternativa cuando otros adyuvantes no pueden ser utilizados⁹.

Plasmaféresis

El hipotético efecto de la plasmaféresis sobre el pénfigo sería el retirar los anticuerpos antidesmogleína del suero del paciente de forma inmediata.

A pesar de que hay casos publicados que defienden un rápido control de la enfermedad²⁴, se realizó un ensayo clínico controlado²⁵ comparado con corticoides en monoterapia en que no hubo diferencias en mejoría clínica, dosis acumulada de corticoides ni titulación de anticuerpos.

Se trata de una técnica cara, que precisa de un equipo especializado, que tiene riesgo de sepsis y alteraciones en el balance hidroelectrolítico y no detiene la producción de nuevos anticuerpos, por lo que debe indicarse solo en casos de enfermedad recalcitrante en combinación con corticoides y otros adyuvantes².

Otras opciones terapéuticas

Las tetraciclinas con o sin nicotinamida y prednisona según algunas series de casos publicadas parece que podrían resultar beneficiosas, pero de momento los estudios realizados no aportan suficiente evidencia^{26,27}; se puede considerar como terapia adyuvante en casos de enfermedad leve^{2,9}. La sulfona podría ser útil como tratamiento, pero actualmente se dispone de pocos estudios que demuestren su papel como droga ahorradora de corticoides. El clorambucil con prednisona

Tabla 3 – Términos y definiciones más comunes para valorar la actividad, gravedad y respuesta al tratamiento de los pacientes con pénfigo. International Pemphigus Committee 2008³⁹

Término	Definición
Situación basal	Momento en que se inicia la terapia
Control de la actividad de la enfermedad	Momento en que dejan de aparecer nuevas lesiones y las ya establecidas empiezan a curar
Tiempo para controlar la enfermedad	Intervalo de tiempo entre la situación basal y el control
Final de la fase de consolidación	Momento en que desde hace un mínimo de 2 semanas no se desarrollan nuevas lesiones, aproximadamente el 80% de las previas están curadas y cuando la mayoría de médicos empiezan a disminuir la dosis de corticoides
Remisión completa sin tratamiento	Ausencia de lesiones en un paciente sin terapia sistémica desde hace 2 meses como mínimo
Remisión completa en tratamiento	Ausencia de lesiones en un paciente que recibe terapia mínima
Terapia mínima	≤ 10 mg/kg-día prednisona (o equivalente) y/o terapia adyuvante mínima mantenida durante un mínimo de 2 meses
Terapia adyuvante mínima	Mitad de la dosis necesaria para que se considere fallo terapéutico
Remisión parcial sin tratamiento	Presencia de lesiones transitorias que curan en 1 semana sin tratamiento en un paciente sin terapia sistémica desde hace 2 meses como mínimo
Remisión parcial en terapia mínima	Presencia de lesiones transitorias que curan en 1 semana en un paciente que está recibiendo terapia mínima, incluidos corticoides tópicos
Recaída	Aparición ≥ 3 nuevas lesiones/mes que no curan espontáneamente en 1 semana o extensión de las lesiones establecidas, en un paciente que había alcanzado el control de la enfermedad

según la serie de casos publicada por Shah et al.²⁸ parece que es un buen adyuvante y ahorrador de corticoides en casos en que otros inmunosupresores no han sido eficaces. La fotoforesis extracorpórea se puede valorar en casos recalcitrantes que no responden a terapia convencional; hay casos tratados con enfermedad resistente a terapia convencional que han respondido, permitiendo mantener una dosis baja de corticoides^{29,30}. El número de casos publicados tratados con inhibidores del factor de necrosis tumoral α (etanercept) es escaso, mostrando una respuesta variable^{31,32}. La inmunoadsorción es un tratamiento relativamente nuevo que consiste en retirar los anticuerpos patogénicos específicos, a diferencia de lo que sucede en la plasmaféresis; las series publicadas muestran una rápida mejoría clínica y un descenso de los anticuerpos de aproximadamente el 70% en un número variable de sesiones^{33,34}.

Tratamiento tópico

Corticoides tópicos: se pueden utilizar como terapia adyuvante en casos limitados de la enfermedad, e incluso en monoterapia en formas localizadas de pénfigo superficial.

Inmunomodulares tópicos: hay un estudio con pimecrolimus 1% comparado con placebo en que se demuestra mayor rapidez en la curación de las lesiones³⁵ y casos de pacientes con PV y PF tratados con tacrolimus en que parece que aporta beneficio^{36,37}.

Factor de crecimiento epidérmico (EGF) tópico: se ha realizado un ensayo clínico comparado con placebo en que se demuestra una mayor rapidez en la curación de las lesiones tratadas con EGF (media de 9 días)³⁸. En España el EGF tópico no está comercializado.

Tratamiento del pénfigo foliáceo

En casos graves de pénfigo foliáceo el tratamiento es equivalente al del pénfigo vulgar. Para formas localizadas, con frecuencia el tratamiento tópico con corticoides de alta potencia es suficiente.

Tratamiento del pénfigo paraneoplásico

En los casos asociados a neoplasia benigna, el cuadro mucocutáneo se puede resolver tras el tratamiento de la misma. Los asociados a neoplasia maligna presentan un peor pronóstico. El tratamiento de la neoplasia puede ayudar a la resolución de las lesiones cutáneas, pero en pocos casos de las mucosas que, además, muestran una clara resistencia a otras terapias. Los pacientes fallecen por sepsis, sangrado gastrointestinal, insuficiencia respiratoria o fallo multiorgánico.

Tratamiento del pénfigo IgA

El tratamiento de elección es la sulfona, mostrando respuesta clínica a los pocos días y siendo efectiva en la mayoría de casos.

Existen dos revisiones interesantes que vale la pena tener en cuenta. En 2008, el *International Pemphigus Committee* realizó una propuesta de consenso para definir los términos más comunes y objetivos en el pénfigo para valorar su extensión, actividad, gravedad y respuesta al tratamiento (tabla 3)³⁹, y

Tabla 4 – Escala terapéutica en el tratamiento del pénfigo vulgar. Adaptada según las recomendaciones de las guías de práctica clínica francesas 2011⁴⁰

Primera opción

- (a) PDN 1-1,5 mg/kg-día
- (b) PDN 1-1,5 mg/kg-día + IS (AZA, MMF o MTX)

Falta de control al mes de tratamiento

Si inicio con PDN 1 mg/kg-día, aumentar la dosis a 1,5 mg/kg-día + - IS

Si inicio con 1,5 mg/kg-día:

- 1.ª elección: Añadir IS (AZA o MMF)
- 2.ª elección: CFM vo o bolus

Si inicio con (b): bolus corticoides y/o rituximab y/o IgIV

AZA: azatioprina; CFM: ciclofosfamida; IgIV: inmunoglobulinas intravenosas; IS: inmunosupresor; MMF: mofetil micofenolato; MTX: metotrexate; PDN: prednisona.

Puntos clave

- El pénfigo es una enfermedad ampollosa autoinmune potencialmente grave.
- La base del tratamiento del pénfigo son los corticoides orales.
- La mayoría de autores recomienda iniciar el tratamiento con dosis altas de prednisona y añadir un adyuvante que permita reducir su dosis y como consecuencia sus efectos secundarios.
- Actualmente no se dispone de estudios que demuestren el beneficio de los adyuvantes, hay centros que solo tratan el pénfigo con corticoides.
- Los fármacos adyuvantes que se recomienda utilizar como primera elección son la azatioprina y el micofenolato mofetilo.
- El micofenolato mofetilo parece ser más efectivo en el control de la enfermedad que la azatioprina, pero esta ha demostrado ser un mejor fármaco ahorrador de corticoides.
- Las inmunoglobulinas endovenosas y el rituximab representan una buena opción terapéutica para el tratamiento de casos recalcitrantes que no responden a los corticoides y otros inmunosupresores.
- Hasta el momento no se ha podido establecer cuál es la mejor estrategia terapéutica a seguir.

este año acaban de publicarse las recomendaciones de las guías de práctica clínica francesas para el tratamiento del pénfigo (tabla 4)⁴⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jessop S, Khumalo NP. Pemphigus: a treatment update. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9:147-54.
2. Harman KE, Albert S, Black MM. British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2003;149:926-37.
3. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol*. 2005;44:470-6.
4. Mourellou O, Chaidemenos GC, Koussidou T, Kapetis E. The treatment of pemphigus vulgaris: experience with 48 patients seen over an 11-year period. *Br J Dermatol*. 1995;133:83-7.
5. Grando SA. Cholinergic control of epidermal cohesion. *Exp Dermatol*. 2006;15:265-82.
6. Nguyen VT, Arredondo J, Chernyavsky AI, Pittelkow MR, Kitajima Y, Grando SA. Pemphigus vulgaris acantholysis ameliorated by cholinergic agonists. *Arch Dermatol*. 2004;140:327-34.
7. Sabolinski ML, Beutner EH, Krasny S, Kumar V, Huang J, Chorzelski TP, et al. Substrate specificity of anti-epithelial antibodies of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus sera in immunofluorescence tests on monkey and guinea pig esophagus sections. *J Invest Dermatol*. 1987;88:545-9.
8. 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;64:903-8.
9. Sebaratnam D, Murrell DF. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Expert Rev Dermatol*. 2009;4:469-81.
10. Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. *Int J Dermatol*. 1990;29:363-7.
11. Bystryń JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol*. 1996;132:203-12.
12. Aberer W, Wolff-Schreiner EC, Stingl G, Wolff K. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. A long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16:527-33.
13. Firooz A, Ghandi N, Hallaji Z, Chams-Davatchi C, Valikhani M, Karbakhsh Davari M. Role of thiopurine activity in the safety and efficacy of azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol*. 2008;144:1143-7.
14. 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;57:622-8.
15. Rose E, Wever S, Zilliken D, Linse R, Hausteiner UF, Bröcker EB. Intravenous dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in comparison with oral methylprednisolone-azathioprine therapy in patients with pemphigus: results of a multicenter prospectively randomized study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005;3:200-6.
16. Chrysomallis F, Ioannides D, Teknetzis A, Panagiotidou D, Minas A. Treatment of oral pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol*. 1994;33:803-7.
17. Smith TJ, Bystryń JC. Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol*. 1999;135:1275-6.
18. Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryń JC. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol*. 2000;136:868-72.
19. 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;60:595-603.
20. Baum S, Scope A, Barzilai A, Azizi E, Trau H. The role of IVIG treatment in severe pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20:548-52.
21. Ahmed AR, Sami N. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with pemphigus foliaceus unresponsive to conventional therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:42-9.
22. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of the severe pemphigus. *N Engl J Med*. 2007;357:545-52.
23. Cianchini G, Corona R, Frezzolini A, Ruffelli M, Didona B, Puddu P. Treatment of severe pemphigus with rituximab: report of 12 cases and a review of the literature. *Arch Dermatol*. 2007;143:1033-8.
24. Søndergaard K, Carstens J, Jørgensen J, Zachariae H. The steroid-sparing effect of long term plasmapheresis in pemphigus. *Acta Derm Venereol*. 1995;75:150-2.
25. Guillaume JC, Roujeau JC, Morel P, Doutre MS, Guillot B, Lambert D, et al. Controlled study of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol*. 1988;124:1659-63.
26. Alpooy E, Yilmaz E, Basaran E, Yazar S, Cetin L. Is the combination of tetracycline as adjuvant therapy alone effective in pemphigus? *Arch Dermatol*. 1995;131:1339-40.
27. Calebotta A, Sáenz AM, González F, Carvalho M, Castillo R. Pemphigus vulgaris: benefits of tetracycline as adjuvant of therapy in series of thirteen patients. *Int J Dermatol*. 1999;38:217-21.
28. Shah N, Green AR, Elgart GW, Kerdel F. The use of chlorambucil with prednisolone in the treatment of pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:85-8.

29. Gollnick HP, Owsianowski M, Taube KM, Orfanos CE. Unresponsive severe generalised pemphigus vulgaris successfully controlled by extracorporeal photopheresis. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:122-4.
30. Liang G, Nahass G, Kerdel FA. Pemphigus vulgaris treated with photopheresis. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:779-80.
31. Fiorentino DF, Garcia MS, Rehms W, Kimball AB. A pilot study of etanercept treatment for pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol.* 2011;147:117-8.
32. Shetty A, Marcum CB, Glass LF, Carter JD. Successful treatment of pemphigus vulgaris with etanercept in four patients. *J Drugs Dermatol.* 2009;8:940-3.
33. 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;149:598-605.
34. Eming R, Rech J, Barth S, Kalden JR, Schuler G, Harrer T, et al. Prolonged clinical remission of patients with severe pemphigus upon rapid removal of desmoglein-reactive autoantibodies by immunoadsorption. *Dermatology.* 2006;212:177-87.
35. Iraj F, Asilian A, Siadat AH. Pimecrolimus 1% cream in the treatment of cutaneous lesions of pemphigus vulgaris: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Drugs Dermatol.* 2010;9:684-6.
36. Gach JE, Ilchyshyn A. Beneficial effects of topical tacrolimus on recalcitrant erosions of pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 2004;29:271-2.
37. Termeer CC, Technau K, Augustin M, Simon JC. Topical tacrolimus (protopic) for the treatment of a localized pemphigus foliaceus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:636-7.
38. Tabrizi MN, Chams-Davatchi C, Esmaeeli N, Noormohammadpoor P, Safar F, Etemadzadeh H, et al. Accelerating effects of epidermal growth factor on skin lesions of pemphigus vulgaris: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:9-84.
39. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:1043-6.
40. Joly P, Bernard P, Bedane C, Prost C, Ingen-Housz-Oro S. Recommandations des centres de reference des maladies bulleuses auto-immunes pour le diagnostic et la prise en charge du pemphigus. *Ann Dermatol Venereol.* 2011;138:252-8.