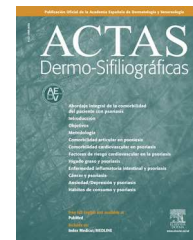


ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Penfigoide ampoloso: guía de manejo práctico

I. Fuertes de Vega^{a,*}, P. Iranzo-Fernández^b y J.M. Mascaró-Galy^b

^a Servicio de Dermatología, Hospital Parc Taulí de Sabadell, Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 17 de mayo de 2012; aceptado el 28 de octubre de 2012

Disponible en Internet el 26 de marzo de 2013

PALABRAS CLAVE

Enfermedades ampollas autoinmunes; Penfigoide ampoloso; Ampolla subepidérmica; Guías de manejo terapéutico; Fármacos inmunosupresores

KEYWORDS

Autoimmune blistering diseases; Bullous pemphigoid; Subepidermal blister; Treatment and management guidelines; Immunosuppressive agents

Resumen El penfigoide ampoloso (PA) es una enfermedad ampollosa autoinmune causada por anticuerpos dirigidos contra componentes de la membrana basal. La mayoría de estos anticuerpos son de clase IgG y se unen principalmente a 2 proteínas hemidesmosómicas, los antígenos BP180 y BP230.

Se trata de la enfermedad ampollosa más frecuente en los países desarrollados en la población adulta, con una incidencia estimada en nuestro medio de 0,2 a 3 casos nuevos por cada 100.000 habitantes. Afecta principalmente a pacientes ancianos, aunque puede presentarse en jóvenes e incluso niños.

En los últimos años hemos incorporado a la práctica clínica nuevas técnicas diagnósticas (ELISA para BP180) y nuevos fármacos con distintas dianas terapéuticas en el tratamiento del PA. Esto ha permitido un avance en el conocimiento y el manejo de esta entidad.

A pesar de ello, no existen a día de hoy unas guías consensuadas internacionalmente sobre el manejo del PA.

Este artículo es una revisión actualizada de la literatura científica sobre el tratamiento de esta enfermedad, destacando las recomendaciones basadas en la evidencia y desde un punto de vista práctico basado en la experiencia del manejo diario de estos pacientes.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Bullous Pemphigoid: Clinical Practice Guidelines

Abstract Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune subepidermal bullous disease in which autoantibodies are directed against components of the basement membrane. Most of these antibodies belong to the immunoglobulin G class and bind principally to 2 hemidesmosomal proteins: the 180-kD antigen (BP180) and the 230-kD antigen (BP230). It is the most common blistering disease in the adult population in developed countries, with an estimated incidence in Spain of 0.2 to 3 cases per 100,000 inhabitants per year. The disease primarily affects older people, although it can also occur in young people and even in children. In recent years, advances in clinical practice have led to a better understanding and improved management of this

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: tressoles8113@hotmail.com (I. Fuertes de Vega).

disorder. These advances include new diagnostic techniques, such as enzyme-linked immunosorbent assay for BP180 and new drugs for the treatment of BP, with diverse therapeutic targets. There is, however, still no international consensus on guidelines for the management of BP. This article is an updated review of the scientific literature on the treatment of BP. It focuses primarily on evidence-based recommendations and is written from a practical standpoint based on experience in the routine management of this disease.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

El penfigoide ampolloso (PA) es una enfermedad ampollosa autoinmune en la que se producen anticuerpos dirigidos contra componentes de la membrana basal. La mayoría de estos anticuerpos son de clase IgG y se unen principalmente a 2 proteínas hemidesmosómicas, los antígenos BP180 (también denominado colágeno XVII) y BP230. Existen evidencias experimentales y clínicas de que estos autoanticuerpos (principalmente los dirigidos contra BP180) son los responsables de la formación de las ampollas, y por lo tanto los causantes de la enfermedad.

Disponemos de varios artículos recientes que recogen interesantes recomendaciones sobre el tratamiento de estos pacientes¹⁻⁴, sin embargo no existen a día de hoy unas guías consensuadas internacionalmente sobre el manejo del PA ni disponemos de guías actualizadas en castellano.

En este artículo hemos realizado una revisión actualizada de la literatura científica sobre el tratamiento de esta enfermedad, destacando las recomendaciones basadas en la evidencia y desde un punto de vista práctico basadas en la experiencia del manejo diario de estos pacientes.

Epidemiología

El PA es la enfermedad ampollosa autoinmune más frecuente en los países desarrollados en la población adulta. Su incidencia estimada en nuestro medio es de 0,2 a 3 casos nuevos por cada 100.000 habitantes. Algunos estudios recientes apuntan a un incremento de estas cifras en los últimos años⁵, aunque en un estudio muy reciente en Francia se ha encontrado una incidencia de 21,7 casos por millón de personas al año⁶. La incidencia es similar en hombres y mujeres. La mayoría de los casos se presentan en personas mayores de 75 años, pero puede afectar a jóvenes e incluso a niños. Se han descrito diversos casos de PA asociado a distintas neoplasias, si bien estudios realizados con controles emparejados por sexo y edad no han observado un aumento de enfermedades malignas en los pacientes con PA⁷.

Patogenia

La patogenia del PA está definida básicamente por 2 componentes:

1. Inmunológico: determinado por la presencia de anticuerpos frente a proteínas de los hemidesmosomas de los queratinocitos basales (principalmente los antígenos BP180 y BP230).

2. Inflamatorio: tiene mayor importancia que en otras enfermedades ampollas autoinmunes. Este componente se halla determinado por la acción de polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos), que serían activados por la fracción Fc de los autoanticuerpos, produciendo la liberación de enzimas proteolíticas que dañarían la unión dermo-epidérmica.

Hasta hace poco se consideraba a las IgG anti-BP180 como los únicos anticuerpos patógenos en el PA. Sin embargo, se ha demostrado que estos pacientes presentan, además, anticuerpos tipo IgE específicos contra el BP180, y estudios recientes con modelos animales apuntan a un papel patogénico de estos anticuerpos en la formación de lesiones cutáneas de PA⁸⁻¹⁰, así como a una posible correlación de sus títulos con la actividad de la enfermedad, tal y como sucede con los anticuerpos IgG anti BP 180¹¹.

Una larga lista de fármacos (espironolactona, furosemina, bumetanida, D-penicilamina, amoxicilina, ciprofloxacino, yoduro potásico, sales de oro, captopril) se ha relacionado con el desencadenamiento de PA, aunque desconocemos el mecanismo preciso por el que esto ocurre. Se ha planteado la hipótesis de que estos fármacos puedan modificar la respuesta inmune o bien alterar los antígenos de la membrana basal en pacientes con una predisposición genética determinada³. Además se han descrito casos de PA inducidos por fototerapia, radioterapia, vacunas e infecciones víricas, así como en el contexto de un rechazo agudo o crónico a un trasplante. La detección de estos posibles factores desencadenantes depende en gran medida de la realización de una buena historia clínica, y es especialmente importante pensar en ello ante pacientes ancianos, generalmente expuestos a numerosas medicaciones. El control o eliminación del factor desencadenante, siempre que sea factible, puede facilitar de forma decisiva el manejo de algunos pacientes con PA.

Clínica

El PA se caracteriza clínicamente por la aparición inicial de lesiones urticariformes o eccematosas muy pruriginosas sobre las que pueden aparecer al cabo de un tiempo variable ampollas tensas (fig. 1). En ocasiones cursa exclusivamente con prurito intenso, y las únicas lesiones apreciables son excoriaciones, por lo que el penfigoide debe tenerse en cuenta ante cualquier cuadro de prurito crónico en ancianos. Inicialmente aparecen vesículas, pero posteriormente las lesiones pueden transformarse en ampollas que llegan a alcanzar un tamaño grande y suelen tener un contenido seroso o hemorrágico. Se localizan principalmente en el

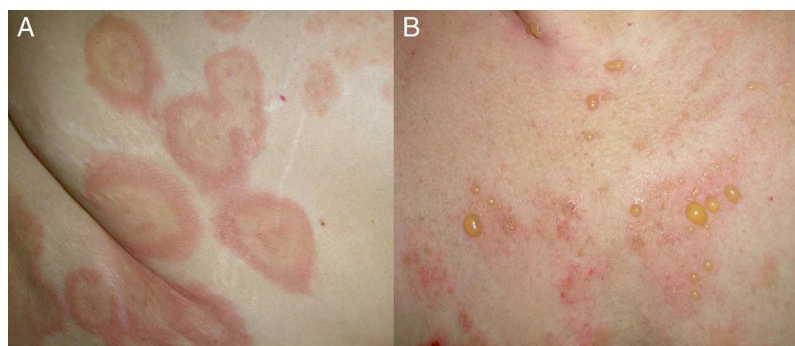


Figura 1 A. Lesiones urticariformes como presentación clínica en una paciente con penfigoide ampollosa. B. Ampollas tensas y erosiones aparecidas en la misma paciente en los días posteriores.

tronco y en la superficie flexora de las extremidades, siendo infrecuente que se afecte la cabeza y el cuello. El signo de Nikolsky es negativo, aunque su presencia no excluye el diagnóstico (los autores han observado algún caso de PA con positividad en este signo).

Las ampollas se resuelven sin dejar cicatriz, a menudo dejan una hiperpigmentación postinflamatoria. Existen casos de formas localizadas y atípicas de PA que incluyen: penfigoide dishidrótico (afectación palmoplantar), penfigoide eritrodérmico, penfigoide nodular (similar a un prurigo nodular), formas limitadas a una zona de piel irradiada, liquen plano penfigoide, penfigoide vegetante, etc. La afectación mucosa es rara y cuando se produce suele ser leve y generalmente limitada a la mucosa oral.

Diagnóstico

Para realizar un diagnóstico de PA debemos basarnos en los datos clínicos, histológicos e inmunológicos. No existen criterios diagnósticos establecidos como tales, a diferencia de otras enfermedades, aunque un estudio del grupo francés describió los siguientes criterios clínicos de PA a considerar ante un paciente con una erupción ampollosa:

ausencia de cicatrices atróficas, ausencia de afectación de cabeza y cuello, ausencia de afectación de mucosas y edad superior a 70 años. La presencia de 3 de estos 4 criterios presentaría una sensibilidad del 90%, una especificidad del 83% y un valor predictivo positivo del 95%¹².

Ante la sospecha diagnóstica de PA deben realizarse 2 biopsias cutáneas:

1. Para el estudio histológico estándar se tomará una muestra de una lesión vesiculosa reciente (para evitar fenómenos de reepitelización) y se incluirá en formaldehído. Se aprecia típicamente una ampolla subepidérmica con un infiltrado inflamatorio perivascular superficial mixto con abundantes eosinófilos (fig. 2A). No se observan imágenes de vasculitis, y los infiltrados inflamatorios no suelen afectar la dermis reticular profunda o el pánículo (a diferencia de lo que sucede, por ejemplo, en las reacciones a picaduras de artrópodo). En las lesiones iniciales o fases preampollosas es característico observar el patrón de espongiosis eosinofílica (fig. 2B). A pesar de que no es diagnóstico, la presencia de espongiosis eosinofílica en un paciente de más de 70 años, con presencia

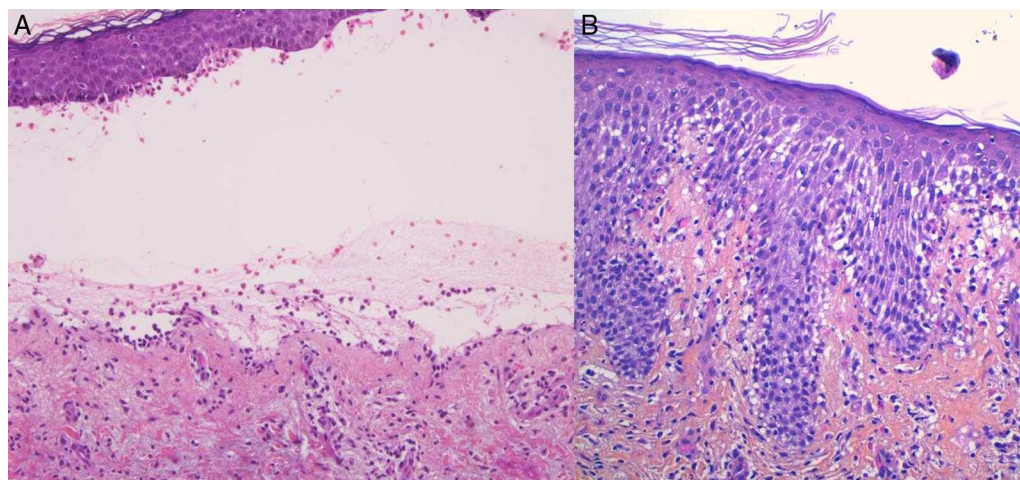


Figura 2 A. Ampolla subepidérmica con un infiltrado inflamatorio perivascular superficial mixto con abundantes eosinófilos (H-E \times 210). B. Espongiosis eosinofílica (H-E \times 210), patrón histológico observado frecuentemente en lesiones iniciales de penfigoide ampollosa.

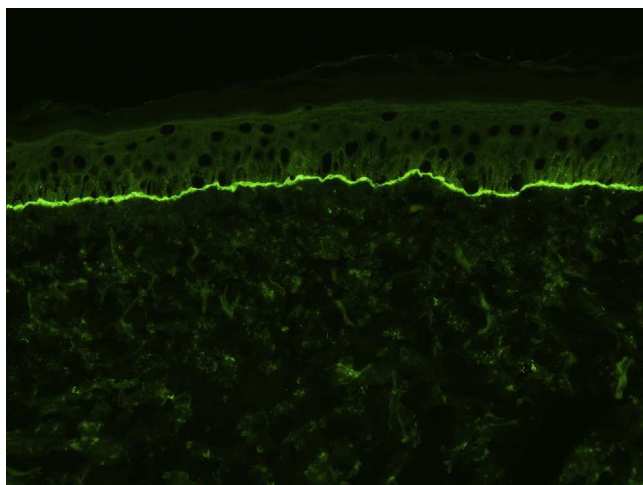


Figura 3 Depósitos lineales de C3 en la membrana basal, observados mediante inmunofluorescencia directa ($\times 200$) en la piel de un paciente con penfigoide ampoloso.

de eosinófilos alineados a lo largo de la membrana basal es muy sugestiva de PA.

- Para el estudio de inmunofluorescencia directa (IFD) se obtendrá otra muestra de piel sana perilesional o de piel inflamada pero sin vesículas ni ampollas (para evitar los falsos negativos que pueden aparecer cuando existen vesículas). Se puede recoger en fresco (para congelar inmediatamente), en suero fisiológico, o en medio de Michel. Se ha podido demostrar que los mejores resultados se obtienen con biopsias conservadas en suero fisiológico durante 12-24 h¹³. En el caso de biopsias que puedan tardar más de 24 h en llegar al laboratorio la pieza debería remitirse en medio de transporte de Michel, que permite conservarla durante varias semanas, incluso a temperatura ambiente¹⁴. En la IFD característicamente se observan depósitos lineales de IgG y C3 en la membrana basal, aunque puede haber también depósitos de otras inmunoglobulinas, como IgM o IgA, pero siempre de menor intensidad (fig. 3). Típicamente los depósitos de C3 son más intensos que los de IgG (si observamos depósitos mucho más intensos de IgG esto nos debe hacer pensar en otras enfermedades, como la epidermólisis ampollosa adquirida). En un pequeño porcentaje de pacientes con PA se observan depósitos exclusivamente de C3, sin presencia de IgG. Otro hallazgo descrito como característico del PA es que los depósitos de IgG adoptan un patrón en «N serrada» (a diferencia de la epidermólisis ampollosa que serían en «U serrada»), aunque en nuestra experiencia este hallazgo es difícil de objetivar¹⁵.

La inmunofluorescencia indirecta (IFI) nos permite estudiar la presencia de los anticuerpos anti-membrana basal circulantes en sangre periférica o en el contenido de una ampolla. Esta técnica puede realizarse utilizando como sustrato esófago de mono, o mejor empleando piel humana tratada mediante una solución de cloruro sódico 1 M (técnica del *salt split*, que permite separar la membrana basal en el plano de la lámina lúcida) (fig. 4). Esta última presenta la ventaja de tener una mayor sensibilidad, y además permite diferenciar los anticuerpos del PA (que se depositan

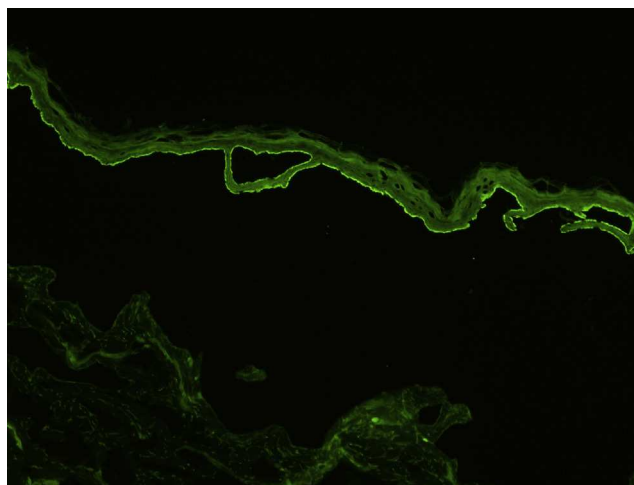


Figura 4 Depósitos de anticuerpos anti-membrana basal circulantes en sangre periférica observados mediante inmunofluorescencia indirecta ($\times 200$), utilizando piel humana como sustrato con la técnica de *salt split*.

principalmente en el lado epidérmico de la ampolla creada artificialmente) de otras enfermedades como la epidermólisis ampollosa adquirida. En algunos pacientes en los que la IFI es negativa se puede realizar una técnica de IFD separando también la biopsia mediante la técnica del *salt split*¹⁶.

Por último, existen varias técnicas para determinar la especificidad antigénica de los autoanticuerpos. Algunas, como el inmunoblot, permiten observar la presencia de anticuerpos contra proteínas de 180 y/o 230 kD, que corresponden a los antígenos BP180 y BP230 (cuando se emplean extractos epidérmicos), o la presencia de anticuerpos contra la porción NC16A del antígeno BP180 del PA (cuando se emplean proteínas recombinantes). Estas técnicas, sin embargo, solo se utilizan en laboratorios muy especializados y con fines de investigación. En la actualidad la más empleada es la técnica de ELISA, que consigue detectar anticuerpos circulantes contra los 2 antígenos del PA (BP180 y BP230) en un gran porcentaje de pacientes. La determinación cuantitativa es útil para monitorizar a los pacientes, dado que se ha demostrado que los niveles de anticuerpos anti-BP180 se correlacionan con la actividad clínica. Dicha técnica está comercializada por 2 laboratorios: Euroimmun, Lubeck (Alemania) y MBL, Nagoya (Japón). Finalmente, en los últimos años el laboratorio Euroimmun, junto con el departamento de Dermatología de la Universidad de Lübeck (Alemania) está poniendo a punto biochips tisulares que utilizan un panel de sustratos, que incluyen esófago de mono, piel humana separada con cloruro sódico 1 M, células transfectadas con diferentes antígenos y agregados proteicos que se pueden utilizar como sustrato de IFI y permiten la identificación directa de los antígenos diana del PA y de otras enfermedades ampollosas.

Diagnóstico diferencial

Las enfermedades ampollosas del grupo de los pénfigos suelen diferenciarse clínicamente por la presencia de ampollas frágiles, que se rompen fácilmente, y con un signo de Nikolsky positivo. La histología (ampolla intraepidérmica en

los pénfigos, subepidérmica en el PA) y los estudios inmunológicos confirmarán el diagnóstico.

El PA debe diferenciarse sobre todo de otras enfermedades caracterizadas por la presencia de ampollas subepidérmicas como la dermatitis herpetiforme, la epidermolisis ampollosa adquirida, la dermatosis IgA lineal, el penfigoide de mucosas u otras enfermedades aún más infrecuentes (como el penfigoide anti-laminina 332, o el penfigoide anti-laminina gamma-1) en función de la clínica, de la histología y de los hallazgos de los estudios de IFD e IFI. En algunos pacientes puede ser imprescindible realizar la determinación de la especificidad antigénica de los autoanticuerpos.

Otras enfermedades como urticaria, eczema, urticaria vasculitis, eritema multiforme, toxicodermias, escabiosis o algunos exantemas víricos (especialmente en adultos) pueden semejarse clínicamente a las lesiones iniciales de PA. El estudio histológico, inmunológico y diversos datos analíticos o de cultivo hacen posible el diagnóstico diferencial.

Pronóstico

El PA suele ser una enfermedad autolimitada, aunque puede durar varios años, generalmente menos de 5. La mortalidad previa al uso de corticoides para su tratamiento era del 24%¹⁷. Los datos de los que disponemos sobre la mortalidad actual, según distintos estudios, varían ampliamente desde el 6 al 40%. En un estudio reciente de Francia, el más amplio publicado hasta la actualidad, que incluía 502 pacientes, se encontró una mortalidad en el primer año del 38%, siendo la mortalidad 6 veces mayor que la población general⁶. Estos datos contrastan con nuestra propia experiencia, dado que en una revisión realizada sobre 101 pacientes de nuestro centro encontramos una mortalidad en el primer año del 13%, siendo la edad avanzada (más de 80 años) el único factor de riesgo para predecir la mortalidad¹⁸ (Gual et al. Manuscrito sometido a publicación).

La presencia de prurito afecta de forma importante a la calidad de vida de los pacientes. Por otro lado, las lesiones erosivas representan una posible puerta de entrada para una infección, y si son extensas predisponen al paciente a una considerable pérdida de líquidos y electrolitos, así como a una alteración de la termorregulación. Debemos tener en cuenta que generalmente el PA ocurre en personas de edad avanzada, frecuentemente con comorbilidades y polimedicadas, y que son por tanto pacientes frágiles, con mayor riesgo de presentar complicaciones y efectos secundarios a la medicación.

Estudios complementarios

En los pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de PA se debe solicitar diversas pruebas complementarias que se realizarán preferiblemente antes de iniciar el tratamiento:

1. Análítica con hemograma completo, bioquímica básica, perfil hepático y renal.
2. Serologías víricas: VHC, VHB y VIH, VVZ.
3. Actividad de la enzima tiopuril metil transferasa (TPMT) en el caso de administrar azatioprina.

4. Actividad de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PDH) en el caso de administrar sulfona.
5. Toma de presión arterial.
6. Radiografía de tórax.
7. Test de Mantoux (PPD).

Bases del tratamiento

Los fármacos utilizados en el tratamiento del PA presentan 3 mecanismos básicos de acción:

1. Fármacos antiinflamatorios como los corticoides tópicos, la sulfona, las sulfamidas o antibióticos con propiedades antiinflamatorias como las tetraciclinas.
2. Fármacos cuyo objetivo es disminuir la producción de anticuerpos patógenos como los corticoides sistémicos, azatioprina, micofenolato, ciclofosfamida, metotrexato, ciclosporina o rituximab.
3. Otros tratamientos que aumentan la eliminación de anticuerpos patógenos del suero de los pacientes como las inmunoglobulinas endovenosas a dosis altas o la plasmáferesis.

Aunque no existen guías de consenso sobre el manejo de los pacientes con PA¹⁹, a la hora de pautar un tratamiento debemos considerar que se trata de una enfermedad con elevada morbilidad (aunque inferior a otras enfermedades ampollosas como el pénfigo vulgar) y que afecta principalmente a personas de edad avanzada.

En general es preferible emplear fármacos lo menos tóxicos posible, e intentar actuar sobre el componente inflamatorio de la enfermedad²⁰. Debemos tener en cuenta que, al igual que en otras enfermedades autoinmunes, el tratamiento en el PA no es curativo, sino que solo suprime la actividad de la enfermedad. En caso de presentación localizada la corticoterapia tópica de alta potencia puede ser suficiente para controlar la enfermedad, y es por tanto el tratamiento de elección^{21,22}.

Consideraciones prácticas

En la práctica la elección del tratamiento y el manejo general dependerá en gran medida del tipo de paciente ante el que nos encontramos. Al enfrentarse a grupos específicos de pacientes, como son los pacientes de edad avanzada o aquellos en edad pediátrica, deben tenerse en cuenta algunas consideraciones.

Pacientes de edad avanzada

Suelen presentar un sistema inmunológico ya deteriorado debido a la edad y las comorbilidades, por lo que la recomendación de evitar el uso de fármacos inmunosupresores cobra aún mayor interés.

En estos pacientes es importante evaluar y tener en cuenta su capacidad o dependencia para las actividades cotidianas, así como su entorno (vive con su familia, está institucionalizado...) y el apoyo o ayuda de la que dispone, que pueden determinar el tratamiento a indicar (por ejemplo, le resultará difícil realizar un tratamiento tópico a una

persona con movilidad reducida y sin ayuda). Existen escalas como la escala Karnofsky (desarrollada para pacientes con cáncer) que valora el estado general del paciente y puede orientar esta evaluación.

Por otro lado, las comorbilidades y el uso de fármacos tan frecuentes en los pacientes de edad avanzada deben ser recogidas cuidadosamente en la historia clínica inicial, así como los posibles cambios durante el curso de la enfermedad, con el objetivo de evitar el uso de fármacos contraindicados, interacciones farmacológicas, etc.

Debemos recordar además que las funciones cognitivas de estos pacientes pueden estar disminuidas o alteradas. En estos casos es difícil valorar ciertos aspectos clínicos, como el prurito o la tolerancia a los fármacos, así como dar instrucciones sobre el tratamiento. En nuestra experiencia es importante informar adecuadamente, apoyar e implicar a los familiares o personas encargadas del cuidado del paciente en el control de la enfermedad.

Pacientes en edad pediátrica

El PA infantil presenta típicamente mejor pronóstico y una evolución menos agresiva que en adultos²³. En estos pacientes es importante minimizar el empleo de fármacos tóxicos y de corticoides sistémicos debido a sus efectos secundarios, especialmente la posible interacción en el crecimiento y desarrollo del paciente. En el caso de utilizar corticoides sistémicos es recomendable recoger los datos en cuanto a talla y percentiles del paciente de forma inicial para poder controlar posibles cambios a lo largo del seguimiento. En nuestra experiencia hemos observado casos de PA infantil con un curso agresivo y difícil manejo que han requerido fármacos inmunosupresores y corticoides sistémicos para su control. Consideramos de gran utilidad que el paciente pediátrico en tratamiento sistémico sea controlado de forma multidisciplinar junto a especialistas en Pediatría. Es importante recordar que la retirada de los corticoides sistémicos en estos pacientes no debe realizarse sin antes evaluar la correcta función de las glándulas suprarrenales mediante una prueba de estimulación de la ACTH, evitando así el riesgo de causar una insuficiencia suprarrenal aguda.

Además, debemos tener en cuenta que el uso de corticoides tópicos, especialmente en el caso de lesiones extensas o afectación de mucosas, puede ocasionar complicaciones debido a su absorción sistémica, aumentada en pacientes pediátricos.

Cura tópica

En todos los pacientes con PA es importante mantener una higiene diaria y cuidadosa de la piel y mucosas, y es recomendable llevar un recuento aproximado de las lesiones. La higiene debe realizarse previamente a la aplicación del tratamiento tópico. Las ampollas pueden ser drenadas con una aguja o una hoja de bisturí estéril, incidiendo en la base de la lesión. La aplicación de una solución antiséptica como eosina al 2% o clorhexidina al 0,5% sobre las lesiones erosivas disminuye la posibilidad de sobreinfección. Si esto ocurre pueden utilizarse antibióticos tópicos como el ácido fusídico o la mupirocina. En caso de sospecha de infección

cutánea profunda (celulitis) debe iniciarse antibioterapia sistémica.

Monitorización y manejo terapéutico

La evolución clínica ha sido hasta hace poco el criterio sobre el que basar las decisiones terapéuticas a tomar en pacientes con PA. En general, en los casos en los que el tratamiento tópico es insuficiente o difícilmente aplicable, los corticoides sistémicos son el fármaco de elección (siempre que no estén contraindicados). En la mayoría de pacientes este tratamiento causa una mejoría clínica en pocas semanas, lo que nos permite reducir progresivamente su dosis y a menudo retirarlos en un plazo de 6 a 10 meses²⁰. En aquellos pacientes con un PA resistente o dependiente de corticoides sistémicos a altas dosis estaría indicado añadir un fármaco adyuvante. Este tratamiento tiene como objetivo alcanzar una respuesta clínica aceptable y reducir la dosis de corticoides sistémicos. Sin embargo, no existe un consenso sobre cómo y cuándo variar el tratamiento de un paciente con PA.

Además de la valoración clínica, en nuestra experiencia, la determinación selectiva de anticuerpos circulantes frente al BP180 mediante ELISA es una herramienta útil para monitorizar a los pacientes, ya que se correlaciona con la actividad del PA y nos permite tomar decisiones terapéuticas más precisas.

Si esta técnica está disponible en el centro es recomendable obtener una medida inicial del título de anticuerpos anti-BP180 en el momento del diagnóstico, que podremos utilizar como referencia para el control del paciente.

En cuanto a la evaluación clínica, disponemos de sistemas de medida objetivos para monitorizar el estado clínico de los pacientes. De forma muy similar al *Pemphigus Disease Area Index* (PDAI), el *Bullous Pemphigoid Disease Area Index* (BPDAI) (fig. 5) mide separadamente la afectación cutánea y la afectación mucosa, y tiene en cuenta el tipo de lesión y la localización²⁴.

La *Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score* (ABSIS) (fig. 6)²⁵ también fue diseñada inicialmente para pénfigo vulgar, y así mismo separa las lesiones cutáneas de las mucosas y puntúa según el tipo de lesión y la extensión de la misma. El uso de estas escalas permite minimizar la subjetividad de la evaluación clínica, y es de gran utilidad para comparar resultados de forma fiable en el mismo paciente o con otros pacientes, y especialmente para comparar resultados de grupos distintos a nivel de estudios.

Aún más subjetivo y difícil de valorar es el prurito. Se trata, sin embargo, de un síntoma que condiciona la calidad de vida del paciente y es por tanto importante evaluarlo. La escala visual analógica (EVA) (fig. 7) puntúa del 0 al 10 el grado de prurito presentado en las últimas horas, días y semanas, con una puntuación total de 0 a 30. En caso de que el paciente no sea capaz de responder a estas preguntas mediante la EVA, el prurito puede inferirse en función de las lesiones de rascado (fig. 7)²⁴.

También respondiendo a la necesidad de comparar los resultados de los distintos estudios realizados sobre pacientes con PA, recientemente un grupo de expertos han consensado un conjunto de definiciones útiles en la monitorización de la actividad de la enfermedad²⁴. Los criterios

BPDAI					
PIEL	ACTIVIDAD		ACTIVIDAD		DAÑO
Localización anatómica	Erosiones / Ampollas	Número de lesiones si <3	Urticaria / Eritema / otras	Número de lesiones si <3	Pigmentación / otros
	0 Ausentes		0 Ausentes		0 Ausentes, 1 presentes
	1 1-3 lesiones, ninguna >1 cm diámetro		1 1-3 lesiones, ninguna >6 cm diámetro		
	2 1-3 lesiones, al menos una >1 cm diámetro		2 1-3 lesiones, al menos una >6 cm diámetro		
	3 >3 lesiones, ninguna >2 cm diámetro		3 >3 lesiones o al menos una > 10 cm diámetro		
	5 >3 lesiones y al menos una >6 cm diámetro		5 >3 lesiones y al menos una > 25 cm diámetro		
	10 >3 lesiones y al menos una > 5 cm diámetro, o toda un área anatómica		10 >3 lesiones y al menos una > 50 cm diámetro, o toda un área anatómica		
Cabeza					
Cuello					
Pecho					
Brazo izquierdo					
Brazo Derecho					
Manos					
Abdomen					
Genitales					
Espalda/nalgas					
Pierna izquierda					
Pierna derecha					
Pies					
Total piel	/ 120		/ 120		
MUCOSA	Erosión / Ampollas				
	1 1 lesión				
	2 2-3 lesiones				
	5 > 3 lesiones o 2 lesiones > 2 cm				
	10 toda un área				
Ojos					
Nariz					
Mucosa oral					
Paladar duro					
Paladar blando					
Mucosa gingival superior					
Mucosa gingival inferior					
Lengua					
Suelo de la boca					
Mucosa labial					
Faringe posterior					
Anogenital					
Total mucosa	/120				

Figura 5 Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI): escala de medida objetiva de la afectación cutáneo-mucosa en penfigoide ampolloso. Fuente: Murrell et al.²⁴.

de valoración aceptados por este grupo están recogidos en la [tabla 1](#)²⁴.

Fármacos utilizados en el tratamiento del penfigoide ampolloso

Corticoides tópicos de alta potencia

Los corticoides tópicos o sistémicos son en general el tratamiento de primera elección en un paciente con PA. El

uso de corticoides tópicos de alta potencia ([tabla 2](#)) está recomendado especialmente en pacientes con clínica leve o moderada, en los que puede ser el único tratamiento necesario, evitando las complicaciones de los fármacos sistémicos. Además se utilizan frecuentemente como tratamiento complementario adyuvante.

Su eficacia como tratamiento único ha sido descrita en numerosos casos y series cortas de pacientes. En un estudio reciente con 96 pacientes de PA el 62% consiguió controlarse solo con corticoides tópicos (dosis media

PIEL:

1. **Extensión** (porcentaje de superficie corporal afecta): 0-100%

2. **Gravedad:** puntúa según el tipo de lesiones como un factor que multiplica la extensión: 0-1,5

- Ampollas y erosiones: x 1,5

- Erosiones secas: x 1

- Erosiones reepitelizadas: x 0,5

Puntuación cutánea = Extensión x Gravedad = 0-150 puntos

MUCOSA ORAL:

1. **Extensión:** presencia de lesiones en determinadas localizaciones: 0-11

1 / 2 Mucosa gingival superior / inferior

3 / 4 Mucosa labial superior / inferior

5 / 6 Mucosa yugal derecha / izquierda

7 Lengua

8 Suelo de la boca

9 / 10 Paladar duro / blando

11 Faringe

2. **Gravedad:** molestias o dolor con la comida o la bebida:

Asocia distintos alimentos con una puntuación según su consistencia que se multiplica por un factor "y" que representa el dolor o sangrado que el paciente experimenta con la ingesta del mismo:

1 si esto ocurre siempre

0'5 si ocurre a veces

0 si no sucede nunca

Agua	1 x y
Sopa líquida	2 x y
Yogur	3 x y
Crema	4 x y
Puré de patatas, huevos revueltos	5x y
Pescado cocinado	6x y
Pan blanco	7x y
Manzana / Zanahoria cruda	8x y
Bistec / Pan integral con corteza	9x y
Total puntos	

Puntuación 1 (Extensión: 0-11) = puntos

Puntuación 2 (Gravedad: 0-45) = puntos

Figura 6 *Autoimmune Bullous Skin disorder Intensity Score* (ABSI): escala de medida objetiva de la actividad clínica que puede utilizarse para penfigoide ampolloso. Fuente: Pfütze et al.²⁵

de 30g/d de propionato de clobetasol al 0,05%)²⁶. En un estudio aleatorizado se demostró que eran más eficaces que los corticoides sistémicos, y que tenían además un mejor perfil de seguridad²². El único inconveniente que tenía este estudio es que se utilizó una pauta de administración poco convencional, que consistía en aplicar 40g de propionato de clobetasol diarios por toda la superficie cutánea (incluyendo piel sana). Esta pauta ha sido bastante criticada, dado que es complicada de realizar en pacientes ancianos, y se desconoce cuál es la cantidad real de corticoides que se absorben (de hecho nosotros hemos observado cuadros de síndrome de Cushing con esta pauta de forma similar a lo que sucede con los corticoides sistémicos). En un estudio posterior del mismo grupo se describe la misma eficacia de dosis inferiores de clobetasol tópico, pero con menos efectos secundarios²⁷. Por otro lado, debemos recordar que a menudo los pacientes con PA pueden no ser lo suficientemente autónomos como para aplicarse la medicación sin ayuda. Esto dificulta, sin duda, la adherencia a este tipo de tratamiento, lo que puede disminuir notablemente su eficacia.

Corticoides sistémicos

La eficacia de los corticoides sistémicos (tabla 3) ha sido demostrada por diversos estudios y está establecida por una amplia experiencia clínica. En la mayoría de los casos se consideran el tratamiento de elección si la terapia tópica no es suficiente o no puede ser aplicada y siempre que no estén contraindicados. Los fármacos más empleados en este grupo son la prednisona y la prednisolona.

La dosis recomendada está entre 0,5 y 0,75 mg/kg/d, dado que dosis superiores no han demostrado aumentar la eficacia del tratamiento, y sí que comportan un mayor riesgo de efectos secundarios²⁸. Es necesario recordar que a estas dosis debe realizarse tratamiento preventivo de úlcera péptica gastroduodenal con inhibidores de la bomba de protones, e instaurar desde el inicio tratamiento con suplementos de calcio, vitamina D y bifosfonatos para prevenir la osteoporosis secundaria a los esteroides.

En general, observaremos una respuesta favorable a los corticoides sistémicos ya en las primeras semanas de tratamiento, lo que nos permite entonces reducir la

Tabla 1 Criterios de valoración aceptados para penfigoide ampoloso

<i>Criterios de valoración iniciales</i>	
Punto de partida	Día de inicio de tratamiento pautado para PA
Control de la actividad de la enfermedad	Momento en el que las lesiones estables inician la curación o el prurito comienza a ceder y no aparecen nuevas lesiones
Tiempo hasta el control de la actividad	Intervalo de tiempo que transcurre desde el punto de partida hasta el control de la actividad
Final de la fase de consolidación	No aparecen nuevas lesiones durante al menos 2 semanas, aproximadamente el 80% de las lesiones han curado y el prurito es mínimo
Lesiones transitorias	Nuevas lesiones que curan en una semana o prurito que dura una semana y se resuelve sin tratamiento
Lesiones persistentes	Nuevas lesiones que no curan en una semana o prurito que dura más de una semana con o sin tratamiento
Remisión completa durante la reducción de dosis de fármacos	Ausencia de lesiones con tratamiento a dosis superiores a la dosis mínima
<i>Criterios de valoración finales</i>	
Tratamiento con dosis mínimas	≤ 0,1 mg/kg/d de prednisona (o equivalente) o 20 g/semana de propionato de clobetasol y/o terapia adyuvante mínima o de mantenimiento
Tratamiento con dosis mínimas adyuvante o de mantenimiento	Las siguientes dosis o dosis inferiores: metotrexato 5 mg/semana; azatioprina 0,7 mg/kg/d (con niveles TPMT normales); micofenolato de mofetilo 500 mg/d; ácido micofenólico 360 mg/d; o dapsona 50 mg/d
Remisión parcial en tratamiento con dosis mínimas	Presencia de nuevas lesiones transitorias que curan en una semana mientras el paciente recibe terapia mínima durante al menos 2 meses
Remisión completa en tratamiento con dosis mínimas	Ausencia de nuevas lesiones transitorias o estables o prurito mientras el paciente recibe terapia mínima durante al menos 2 meses
Remisión parcial sin tratamiento	Presencia de nuevas lesiones transitorias que curan en una semana sin tratamiento mientras el paciente no recibe medicación para el PA durante al menos 2 meses
Remisión total sin tratamiento	Ausencia de nuevas lesiones o lesiones estables o prurito mientras el paciente está sin medicación para el PA durante al menos 2 meses
Nueva actividad leve de la enfermedad	< 3 Lesiones al mes que no curan en una semana, o extensión de lesiones estables o prurito una vez/semana, pero no diario en un paciente que ha alcanzado el control de la enfermedad; estas lesiones deben curar en 2 semanas
Recidiva/brote	Aparición de ≥ 3 nuevas lesiones al mes o al menos una lesión grande (> 10 cm diámetro) que no cura en una semana, o extensión de lesiones estables o prurito diario en un paciente que ha alcanzado el control de la enfermedad
Fallo de control inicial con tratamiento	Aparición de nuevas lesiones estables o extensión de lesiones antiguas o fallo en la curación de lesiones estables o prurito continuo a pesar de: propionato de clobetasol 40 g/d durante 4 semanas. Prednisona 0,75 mg/kg/d o equivalente durante al menos 3 semanas con o sin tratamiento adyuvante. Tetraciclinas a dosis completas durante 4 semanas. Dapsona 1,5 mg/kg/d durante 4 semanas. Metotrexato 15 mg/sem (si > 60 kg peso y sin fallo renal) durante 4 semanas. Azatioprina 2,5 mg/kg/d durante 4 semanas (con niveles TPMT normales). Micofenolato de mofetilo 40 mg/kg/d (con función renal normal) durante 4 semanas

Fuente: Murrell et al.²⁴

PA: penfigoide ampoloso; TPMT: tiopuril metil transferasa.

Tabla 2 Corticoides tópicos

Monitorización previa al Tratamiento	Monitorización durante el tratamiento	Dosis utilizadas	Contraindicaciones	Interacciones	Efectos secundarios
No precisa	No precisa	Propionato de clobetasol 0,05% 10-40 g/d	No se recomienda su uso sobre lesiones cutáneas infectadas ya sea por virus, hongos o bacterias Hipersensibilidad al principio activo Rosácea, acné vulgar y dermatitis perioral	No observadas	Dilatación de los vasos sanguíneos superficiales, atrofia cutánea local, estrías, hipertriosis, sobreinfección local Raros: hipersensibilidad al fármaco Por absorción sistémica: síndrome de Cushing, insuficiencia suprarrenal, hiperglucemia, cataratas, glaucoma, reactivación tuberculosis

Tabla 3 Corticoides sistémicos

Monitorización previa al Tratamiento	Monitorización durante el tratamiento	Dosis utilizadas	Contraindicaciones	Interacciones	Efectos secundarios
Hemograma, bioquímica básica, perfil hepático y renal Serologías víricas: VHC, VHB y VIH Presión arterial Radiografía de tórax Test de Mantoux	Hemograma y bioquímica básica	Dosis inicial recomendada: 0,5-0,75 mg/kg/d Si rebrote: aumentar 10-20 mg/d cada 2 o 3 semanas hasta control clínico	Relativas: diabetes mellitus, osteoporosis grave, sangrado digestivo, pseudotumor cerebral, aplasia, psicosis, miopatía esteroidea y glaucoma Absolutas: herpes simple ocular, TBC activa	AINE (úlceras pépticas), anfotericina B (riesgo de hipocalcemia), anticoagulantes derivados de la cumarina, heparina, estreptoquinasa o uroquinasa (disminuye efecto anticoagulante), antidepresivos tricíclicos, anticonceptivos orales (incrementan la vida media de los corticoides), glucósidos digitálicos (aumentan el riesgo de arritmias)	Aumento de peso, hiperglucemia, osteoporosis, supresión suprarrenal, úlcera péptica, alteraciones del humor y del sueño, síndrome de Cushing, cataratas, miopatía proximal y aumento del riesgo de infección

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; TBC: tuberculosis; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Valoración del prurito mediante la escala visual analógica (EVA):

Fecha:

¿Cómo valoraría el prurito padecido en las últimas 24h?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Puntuación =

¿Cómo valoraría el prurito padecido en la última semana?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Puntuación =

¿Cómo valoraría el prurito padecido en el último mes?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

 Puntuación =

Intensidad de prurito en el último mes = (A + B + C)/30

En pacientes con alteración de las funciones cognitivas:

No evidencia de prurito (no excoriaciones)	0
Prurito leve (excoriaciones aisladas presentes en dos áreas distintas del cuerpo)	10
Prurito moderado (excoriaciones en 3 o más sitios del cuerpo, con afectación del bienestar diario)	20
Prurito severo (excoriaciones generalizadas, alteración del descanso nocturno)	30
Puntuación total	/30

Figura 7 Escala visual analógica para la evaluación del prurito. Fuente: Murrell et al.²⁴.

dosis. A menudo conseguimos una remisión completa en un plazo de 6-10 meses, pudiendo suspender totalmente este tratamiento²¹.

Tetraciclinas, eritromicina y nicotinamida

Cuando la respuesta a la corticoterapia es incompleta o aparecen efectos secundarios, fármacos no inmunosupresores como tetraciclinas, eritromicina, nicotinamida o sulfona

pueden ser utilizados como tratamiento adyuvante, especialmente en pacientes con una clínica leve o moderada. Las propiedades antiinflamatorias de las tetraciclinas y la nicotinamida (tabla 4) permiten su utilización en procesos que tienen un mecanismo inmunológico en su patogenia como el PA. Además, la ausencia de efectos secundarios importantes facilita su empleo en personas mayores y en niños. En el caso de las tetraciclinas se ha observado capacidad de inhibir la quimiotaxis de neutrófilos y eosinófilos, además de inhibir la acción de ciertas metaloproteasas. Suelen asociarse a nicotinamida, que actúa sobre diferentes puntos de la respuesta inflamatoria.

La mayoría de los datos sobre la eficacia de estos tratamientos provienen de casos únicos aislados. Sin embargo, disponemos de un estudio aleatorizado sobre una serie pequeña de pacientes que no encontró diferencias significativas en cuanto a respuesta entre pacientes con PA tratados con tetraciclina 2g/d combinada con nicotinamida 2g/d y pacientes tratados únicamente con prednisona 40-80 g/d²⁹.

Sulfona

El mecanismo de acción de la sulfona (tabla 5) no ha sido totalmente descifrado, aunque también parece presentar un efecto antiinflamatorio, dado que es capaz de inhibir la adhesión de los neutrófilos al endotelio de los vasos, la quimiotaxis, la producción de lipooxigenasa y la acción de la mieloperoxidasa de los neutrófilos y eosinófilos. No existen estudios aleatorizados sobre el uso de sulfona, ya sea como tratamiento único o adyuvante en el tratamiento del PA. No obstante, varios estudios retrospectivos han observado una respuesta de entre el 15 y el 45% a este fármaco³⁰⁻³³. Un inconveniente importante de la sulfona es la presencia casi constante de anemia asociada a dosis terapéuticas del fármaco. Pueden ser normales descensos de 1-2 g/dl de las cifras de hemoglobina, en ocasiones muy mal tolerados en pacientes ancianos (nosotros hemos observado la aparición

Tabla 4 Tetraciclinas/eritromicina/nicotinamida

Monitorización previa	Monitorización durante el tratamiento	Dosis utilizadas	Contraindicaciones	Interacciones	Efectos secundarios
Hemograma completo y bioquímica básica, perfil hepático y renal	No precisa	Tetraciclina: 0,5-2 g/d Eritromicina: 1-3 g/d Doxiciclina: 200-300 mg/d Minociclina: 100-200 mg/d Nicotinamida: 500 mg-2,5 g/d	Tetraciclina: insuficiencia renal y niños (< 12 años) Doxiciclina y minociclina: insuficiencia hepática Eritromicina: contraindicación relativa en insuficiencia hepática	Las tetraciclinas reducen el efecto de los anticonceptivos y potencian el de los anticoagulantes orales Los antiácidos y las sales de aluminio, calcio, hierro, magnesio y cinc reducen la absorción de las tetraciclinas	Frecuentes: alteraciones gastrointestinales (colitis asociada a los antibióticos de forma ocasional), vértigos, fototoxía, disfagia e irritación esofágica Raros: hepatotoxicidad, pancreatitis, trastornos hematológicos y reacciones de hipersensibilidad

Tabla 5 Sulfona^a

Monitorización previa	Monitorización durante el tratamiento	Dosis utilizadas	Contraindicaciones	Interacciones	Efectos secundarios
Hemograma y reticulocitos, perfil renal con electrolitos, perfil hepático, G6PDH	Hemograma, reticulocitos, metahemoglobina, perfil renal y hepático cada 2-4 semanas hasta 3 meses después	Dosis inicial recomendada: 50 mg/d Mantenimiento: 100 mg/día (dosis máxima 200 mg/d) Niños: 0,5 a 2 mg/kg/d	Alergia a sulfonamidas, anemia severa, déficit de G6PDH y porfirias agudas	Quinidina, digoxina, ciclosporina, eritromicina, neomicina, tetraciclina, amiodarona, diltiazem, propafenona, quinidina y verapamilo	Frecuentes: hemólisis y meta-hemoglobinemia (dosis dependiente) Poco frecuentes: síndrome de hipersensibilidad a fármacos (tipo DRESS), erupción morbiliforme que puede progresar a eritrodermia, adenopatías, hepatitis, neutropenia, neuropatía periférica, psicosis

DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; G6PDH: glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

^a Opcional: asociar vitamina E (800 UI/d) o cimetidina 1-2 g/d.

de cuadros de angor, o de insuficiencia cardíaca en algunos pacientes).

En los casos de PA moderado o grave en los que la corticoterapia a dosis altas no consigue controlar la actividad de la enfermedad, o no es posible mantener la dosis eficaz debido a los efectos secundarios, estaría indicada la administración de fármacos inmunosupresores.

Metotrexato

En nuestra experiencia el metotrexato (MTX) (tabla 6) es uno de los fármacos inmunosupresores de primera línea en el PA. Se trata de un antagonista del ácido fólico que se utiliza como ahorrador de corticoides a dosis bajas en numerosas enfermedades. Para los dermatólogos presenta la ventaja de tratarse de un fármaco inmunosupresor ampliamente conocido dado su uso frecuente en el tratamiento de la psoriasis desde hace décadas, con un perfil de seguridad muy bueno.

Las dosis utilizadas para el tratamiento del PA son en general bajas, entre 2,5 (en pacientes ancianos con función renal deteriorada) y 10 mg semanales. En algunos pacientes puede llegarse a dosis superiores, pero como máximo suelen ser de 15 mg/semana. Es muy importante indicar bien al paciente (o a sus cuidadores, dado que a menudo son pacientes dependientes que se hallan ingresados en residencias) que el MTX se debe administrar en una dosis única semanal. Se han dado casos (en pacientes con psoriasis) en los que se cambió la dosificación a dosis diarias por desconocimiento del fármaco por parte del personal sanitario a cargo del paciente, provocando el fallecimiento por los efectos tóxicos del MTX.

La evidencia sobre la eficacia de este tratamiento en el PA recae sobre numerosos casos y series de casos en los que se ha utilizado, ya sea como fármaco ahorrador de corticoides sistémicos en pacientes con enfermedad moderada-grave,

en monoterapia o en combinación con corticoides tópicos en pacientes con menor gravedad^{34,35}. Un estudio prospectivo con 11 pacientes a los que se administró MTX y corticoides tópicos, consiguiendo una rápida respuesta en todos ellos, recomienda iniciar el fármaco a 5 mg/semana y aumentar 2,5 mg cada semana (máximo 12,5 mg/semana) hasta conseguir la remisión clínica³⁴.

Otros fármacos inmunosupresores más potentes como la azatioprina (AZA), el micofenolato (MF) o la ciclofosfamida (CF) estarían indicados en casos de PA grave o refractario.

Azatioprina

La AZA (tabla 7) es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina, activo por vía oral y parenteral, con propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Hasta el momento no se ha demostrado una diferencia significativa en cuanto a la respuesta en pacientes con PA tratados con AZA como adyuvante y pacientes tratados únicamente con corticoides sistémicos^{36,37}. Sin embargo, existe amplia experiencia sobre su uso como fármaco ahorrador de corticoides, siendo en nuestro medio el fármaco más frecuentemente pautado con este fin.

El efecto terapéutico se obtiene normalmente entre las 6 y las 10 semanas de tratamiento. Previamente al inicio del tratamiento con AZA deberíamos conocer la actividad de la tiopurina metil transferasa (TPMT) del paciente. Esta enzima metaboliza el fármaco y el conocimiento de su actividad permite ajustar su dosis y evitar la toxicidad hematológica, aunque no aporta información sobre la toxicidad hepática. La actividad de la TPMT depende de polimorfismos genéticos de 3 alelos (TPMT*2, TPMT*3A y TPMT*3C), que están involucrados en el 95% de los casos de actividad enzimática baja o intermedia. La presencia de estos 3 alelos es predictiva del fenotipo: los pacientes heterocigotos (un alelo

Tabla 6 Metotrexato^a

Monitorización previa	Monitorización durante el tratamiento	Dosis utilizadas	Contraindicaciones	Interacciones	Efectos secundarios
Hemograma, bioquímica básica sangre y orina, perfil hepático y renal Serologías VHB, VHC, VIH Ferritina e índice saturación transferrina, anticuerpos antimitocondriales Propéptido amino-terminal del procolágeno tipo III (PPIII) Ecografía hepática si hepatopatía previa Test embarazo Radiografía de tórax Test de Mantoux	Hemograma ^b , función renal, electrolitos, función hepática (semanal tras aumento de dosis, quincenal por un mes, mensual por 3 meses, luego cada 3-4 meses) PPIII cada 3-6 meses Vigilar aumento de transaminasas y de PPIII ^c	2,5 a 15 mg por semana ^d Por encima de 15 mg la biodisponibilidad disminuye en la presentación oral Puede ser oral, subcutáneo o intramuscular	Embarazo ^e , lactancia, citopenias, enolismo, insuficiencia hepática o renal severa (filtrado glomerular < 10 ml/min/m ²) Precaución si deshidratación, hepatopatía previa o infección activa	Antagonistas del ácido fólico (sulfamidas, trimetoprim, fenitoína), AINE, azatioprina, ciclosporina, probenecid, radioterapia y retinoides orales. Desaconsejadas vacunas vivas durante el tratamiento	Frecuentes: alteraciones gastrointestinales, fatiga y malestar general (son dosis dependientes y aumentan tras la toma del fármaco, mejor tomar en día no laborable) Poco frecuentes: macrocitosis, mielosupresión, hepatotoxicidad aguda/crónica, neuropatía, mucositis y osteopatía tibial Bajo potencial oncogénico Riesgo de reactivación de tuberculosis

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^a Se recomienda añadir ácido fólico (diario), o folínico (semanal) para mejorar la tolerancia gástrica, y disminuir la toxicidad.

^b Aumento del volumen corpuscular medio (VCM): administrar suplementos de ácido fólico. Si persiste VCM elevado (> 10⁶ fl): suspender metotrexato.

^c Aumento de transaminasas: Si aumento < 3 veces su límite superior: reducir dosis. Si la alteración persiste suspender el fármaco. Si aumento > 3 veces su límite superior: suspender metotrexato. Aumento persistente PPIII: suspender fármaco.

^d Insistir siempre en que la dosis es semanal. Se ha descrito un descenso del 20 al 35% de las cifras de hemoglobina al inicio del tratamiento con metotrexato en la mayoría de los pacientes que tiende a autorresolverse en pocas semanas.

^e Debe evitarse el embarazo hasta 6 meses después de acabar el tratamiento, y dado su potencial efecto sobre la espermatogénesis se recomienda, también en varones, evitar la concepción hasta al menos 3 meses de la retirada del fármaco.

salvaje y una de las variantes alélicas) tendrán una actividad intermedia de la enzima TPMT, mientras que los homocigotos (los 2 alelos corresponden a las variantes alélicas, esto sucede en 1 de cada 300 individuos de la población general) son totalmente deficientes en la actividad de la enzima. La determinación de la actividad de la TPMT se puede realizar mediante 2 métodos: determinar la actividad intraeritrocitaria de la enzima (que es menos precisa) o determinar los alelos genéticos mediante PCR.

Micofenolato

El micofenolato (tabla 8) es un antagonista de la síntesis de ADN-nucleótidos. Existen 2 fármacos diferentes que se emplean en la clínica. El micofenolato de mofetilo (MFM) es un profármaco del ácido micofenólico que se emplea desde 1997 en la prevención del rechazo en trasplante renal, y actualmente está indicado (según ficha técnica) además para trasplante hepático y cardíaco. El micofenolato sódico con cubierta entérica (MFS-CE) ha sido diseñado con la intención de disminuir la intolerancia gastrointestinal asociada

con mucha frecuencia al MFM. Esta cubierta consigue retrasar la liberación del fármaco evitando su contacto con el medio ácido del estómago. Actualmente está aprobado por la FDA para trasplante renal.

Disponemos aún de pocos estudios sobre el uso de MFM o de MFS-CE en el tratamiento del PA. En general, se utiliza de modo similar a la AZA, con el objetivo de ahorrar corticoides sistémicos, aunque también se ha usado en monoterapia con buena respuesta³⁸. Presenta una eficacia similar a la AZA y un perfil de seguridad mejor, pero su precio es bastante más elevado. Un estudio reciente no encontró diferencias significativas en cuanto a eficacia entre pacientes con PA tratados con corticoides y AZA y pacientes tratados con corticoides y MFM³⁹.

Ciclofosfamida

La toxicidad de la CF (tabla 9), especialmente su efecto sobre la fertilidad, la mielosupresión y el aumento de riesgo de neoplasias, limita de forma importante su uso a situaciones en las que otros fármacos están contraindicados o

Tabla 7 Azatioprina

Monitorización previa	Monitorización durante el tratamiento	Dosis utilizadas	Contraindicaciones	Interacciones	Efectos secundarios
Niveles TPMT ^a , hemograma, función renal, función hepática, serología virus varicela zóster. Test embarazo si procede	Hemograma, función renal y función hepática 2 semanas tras inicio o cambio de dosis; al mes y cada 2-3 meses	Dosis inicial recomendada: 50 mg/12 h Dosis según TPMT ^a : < 5 U/ml: contraindicada 5-14 U/ml: 0,5 mg/kg/d 14-18 U/ml: 1,5 mg/kg/d 18-26 U/ml: 2,5 mg/kg/d > 26 U/ml: 3 mg/kg/d Ajustar en insuficiencia renal y hepática controlando VCM	Embarazo y lactancia, alergia a AZA o 6-mercaptopurina, neoplasia concurrente TPMT < 5 Precaución: insuficiencia renal y hepática o antecedentes de neoplasia en remisión	Alopurinol, anticoagulantes orales, cimetidina, cotrimoxazol, IECA, indometacina, penicilamina, sulfasalazina No administrar vacunas vivas durante su uso	Frecuentes: molestias gastrointestinales y aftas orales Poco frecuentes: macrocitosis, mielosupresión, hepatotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad (idiosincrática), pancreatitis, alopecia difusa (reversible). Bajo potencial oncogénico

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; VCM: volumen corpuscular medio.

^a En nuestro medio hay un 0,3% de la población con actividad baja de TPMT y un 11,9% con actividad intermedia. Estos pacientes pueden presentar graves efectos secundarios con la toma de azatioprina (AZA) como hepatitis colestásica, mielosupresión severa, pancreatitis o toxicidad gástrica. Los pacientes con actividad elevada de tiopuril metil transferasa (TPMT) (> 80% de la población) pueden precisar dosis elevadas del fármaco para que sea eficaz, y son los que suelen tener mayor riesgo de hepatotoxicidad.

son ineficaces. Se trata de uno de los inmunosupresores más potentes, tanto de la inmunidad celular como de la humoral, pero también de los más eficaces. Es un agente alquilante, de uso oral o intravenoso y que se metaboliza por el citocromo P450. Aunque no disponemos de estudios aleatorizados sobre su utilidad en PA, existen publicaciones de casos o series cortas de pacientes en los que la CF se utiliza como fármaco adyuvante, ahorrador de corticoides, considerándose un fármaco potente pero también bastante más tóxico que otros inmunosupresores^{40,41}. En nuestra experiencia personal puede ser una opción muy válida como segunda línea, utilizado a dosis bajas de 50 a 100 mg/día, particularmente en pacientes ancianos en los que quizás no preocupan

tanto los efectos secundarios a largo plazo¹⁸ (Gual et al. Manuscrito sometido a publicación).

En los últimos años nuevas terapias no inmunosupresoras, con distintos mecanismos de acción como las inmunoglobulinas endovenosas y el rituximab, han supuesto una alternativa de tercera línea, especialmente en casos de PA grave o refractario (fig. 8).

Inmunoglobulinas intravenosas

Las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) (tabla 10) se obtienen a partir del plasma de numerosos donantes.

Tabla 8 Micofenolato de mofetil (MFM) y micofenolato sódico con cubierta entérica (MFS-CE)

Monitorización previa	Monitorización durante el tratamiento	Dosis utilizadas	Contraindicaciones	Interacciones	Efectos secundarios
Hemograma y bioquímica general, perfil hepático Test embarazo si procede	Hemograma y bioquímica mensual hasta el 3.º mes y posteriormente cada 2-3 meses Suspender si neutrófilos < 1300 cél/ml	MFM: 1 g/12 h MFS-CE: 720 mg/12 h Ajustar en pacientes con insuficiencia renal	Embarazo, lactancia y alergia al fármaco Precaución en úlcera péptica o gastritis erosiva	Aciclovir, antiácidos con aluminio o magnesio, azatioprina, colestiramina, ganciclovir, probenecid. No administrar vacunas vivas	Frecuentes: molestias gástricas Poco frecuentes: astenia, síntomas genitourinarios, linfopenia y mielosupresión, elevación de transaminasas, mayor riesgo de infecciones y de neoplasias

Tabla 9 Ciclofosfamida

Monitorización previa	Monitorización durante el tratamiento	Dosis utilizadas	Contraindicaciones	Interacciones	Efectos secundarios
Hemograma, perfil hepático y renal (con electrolitos), sedimento urinario Test embarazo si procede	Hemograma, perfil hepático y renal y sedimento urinario cada 2 semanas tras inicio y cambio de dosis, después mensualmente	Vía oral: 1-3 mg/kg/d (máx. 200 mg/día) Debe ajustarse en insuficiencia renal y hepática Endovenosa: 500-1.000 mg/m ² según tolerancia	Embarazo y lactancia, hipersensibilidad al fármaco, cistitis hemorrágica, infección urinaria, infección sistémica aguda, medicación o radioterapia con toxicidad urotelial y mielosupresión	Alopurinol, anticoagulantes orales, antidiabéticos orales, digoxina, doxorubicina, insulina, quinolonas, suxametonio, tiacidas y vacunas vivas	Náuseas, vómitos, anorexia, azoospermia e insuficiencia ovárica (irreversible a dosis de 4-5 g totales), SIADH, mielotoxicidad, alopecia (efluvio anágeno), cistitis hemorrágica (suspender fármaco), toxicidad cardíaca y pulmonar y aumento del riesgo de infecciones y neoplasias (especialmente vejiga)

SIADH: síndrome de secreción inadecuada de ADH.

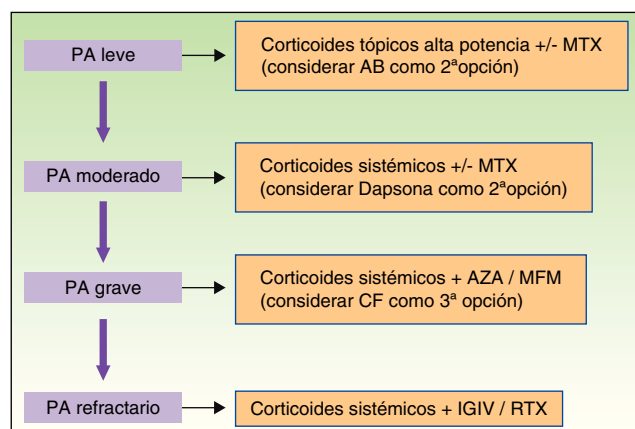


Figura 8 Algoritmo terapéutico en el penfigoide ampolloso. AB: antibiótico; AZA: azatioprina; CF: ciclofosfamida; IGIV: inmunoglobulinas endovenosas; MTX: metotrexato; PA: penfigoide ampolloso; MFM: micofenolato de mofetilo; RTX: rituximab.

Aproximadamente el 90% de las inmunoglobulinas presentes en cada preparado son IgG y el resto IgA e IgM. Su mecanismo de acción es complejo, y no ha sido completamente aclarado. En diversas enfermedades autoinmunes la administración de IGIV se ha relacionado con un descenso claro y rápido de los niveles de anticuerpos patogénicos. Esto ha sido demostrado también en el caso de los anticuerpos anti-membrana basal en el PA, y también por estudios experimentales en animales⁴².

Aunque el tratamiento de PA no se incluye entre las indicaciones del tratamiento con IGIV aprobadas por la FDA, en los últimos años se han descrito numerosos casos de PA tratados eficazmente con este fármaco. En la mayoría de ellos, incluido un estudio prospectivo con 15 pacientes, se trata de casos de PA refractarios a otras terapias y que respondieron adecuadamente a las IGIV⁴³. Se ha observado que el uso de fármacos inmunosupresores junto a las IGIV disminuye el riesgo de efecto rebote tras el descenso rápido de anticuerpos patogénicos provocado por las IGIV.

Las IGIV son un tratamiento caro, de acción rápida y no inmunosupresor. Su administración requiere disponibilidad de hospital de día o ingreso hospitalario. Dado su elevado coste solo estarían indicadas en pacientes que no responden o presentan efectos secundarios a otros tratamientos de segunda línea, o si se necesita una respuesta rápida y no se quiere inmunosuprimir más al paciente.

Rituximab

El rituximab (RTX) (tabla 11) es un anticuerpo monoclonal, quimérico, humanizado cuyas células diana expresan CD-20. Esto incluye células pre-B y linfocitos B maduros, pero no células madre ni plasmáticas. Este fármaco fue inicialmente desarrollado para el control de procesos linfoproliferativos de células B; sin embargo, su eficacia en el control de diversas enfermedades autoinmunes refractarias a otros tratamientos, ya sea solo o en combinación con IGIV, está siendo demostrada para un número cada vez mayor de enfermedades en los últimos años.

Tabla 10 Inmunoglobulinas intravenosas^a

Monitorización previa	Monitorización durante el tratamiento	Dosis utilizadas	Contraindicaciones	Interacciones	Efectos secundarios
Hemograma, perfil hepático y renal, glucemia, dosificación de inmunoglobulinas (el déficit de IgA aumenta el riesgo de anafilaxia) Serologías VHB, VHC y VIH, crioglobulinas, grupo sanguíneo, presión arterial	Hemograma, perfil hepático y renal, glucemia, presión arterial	2 g/kg repartidos durante 3 a 5 días Repetir cada 3 semanas Normalmente 2-4 ciclos Se recomienda utilizar siempre el mismo tipo en cada paciente	Déficit absoluto de IgA, fallo renal severo e hipersensibilidad grave a IGIV Precaución en ancianos, artritis reumatoide, cardiopatía, crioglobulinemia, hipercoagulabilidad, lupus eritematoso sistémico, migraña y nefropatía Si riesgo alto de tromboembolismo: administrar 500 ml de suero fisiológico antes y después de la perfusión y AAS 100 mg o heparina cálcica 1.000 UI durante 3 días	No mezclar IGIV con otras soluciones endovenosas en la misma vía Evitar administración con fármacos neurotóxicos y vacunas vivas	Frecuentes: reacción infusional (temblor, taquicardia, HTA, lumbalgia, febrícula, mialgias, náuseas y vómitos, cefalea, <i>flushing</i> , dolor torácico, disnea) Poco frecuentes: meningitis aséptica autolimitada, descompensación cardiopatía/nefropatía, HTA, fenómenos tromboembólicos, <i>rash</i> , infecciones, empeoramiento de migraña, anemia hemolítica y anafilaxia

AAS: ácido acetil salicílico; IGIV: inmunoglobulinas endovenosas; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^a La infusión debe ser lenta (aproximadamente 6 h, empezando por 15 ml/min durante 15 min) y es conveniente premedicar con desclorfeniramina y paracetamol al paciente una hora antes. Si durante la infusión el paciente presenta sensación de opresión, rubeosis o hipotensión debe reducirse la velocidad de perfusión. Si los síntomas no mejoran puede requerirse desclorfeniramina endovenosa, corticoides e incluso adrenalina. Si aparece una reacción severa debe suspenderse la perfusión del fármaco.

El efecto del RTX tarda aproximadamente un mes y se mantiene durante 9-12 meses (hasta que se recuperan los linfocitos B). Este fármaco ha demostrado su eficacia en enfermedades ampollasas autoinmunes con mayor morbimortalidad como el pénfigo vulgar o foliáceo. Por otro lado, la implicación de los linfocitos B en la fisiopatología del PA justifica su valoración en caso de enfermedad refractaria. Sin embargo, la experiencia en cuanto al tratamiento del PA con RTX es aún escasa (casos aislados) y no se dispone de estudios aleatorizados en cuanto al manejo de este fármaco en estos pacientes (dosificación, monitorización).

En un estudio retrospectivo reciente en el que 5 pacientes con PA refractario a diversos fármacos se trataron con RTX, se observó una respuesta completa en 3 de los pacientes y parcial en un paciente. El otro paciente, cardiópata, murió pocos días después del inicio del tratamiento de forma inesperada⁴⁴.

El RTX debe ser administrado en régimen de ingreso hospitalario u hospital de día. Presenta una toxicidad y una mortalidad asociada no despreciable, especialmente por el riesgo de infecciones graves, oportunistas o no. Por este motivo es un fármaco a tener en cuenta en pacientes con enfermedad grave que no responde al tratamiento habitual⁴⁵.

Plasmaféresis

La plasmaféresis es una técnica costosa, no disponible en la mayoría de centros y por tanto poco utilizada en nuestro medio, incluso para el tratamiento de las enfermedades ampollasas autoinmunes de mayor morbilidad. Consiste en el recambio de un volumen importante de sangre del paciente (2 a 5 l) por sucedáneos de plasma.

Dos estudios aleatorizados han comparado los efectos de esta técnica unida a los corticoides sistémicos versus corticoterapia en monoterapia³⁶ o con AZA⁴⁶. No se apreciaron diferencias entre la plasmaféresis y la AZA como tratamientos adyuvantes. Sin embargo, en uno de los estudios⁴⁶ observaron una reducción de la dosis requerida de corticoides en los pacientes tratados con plasmaféresis.

Este tratamiento aumenta el riesgo de trombosis, infecciones y alteraciones electrolíticas. Además, requiere la realización de una fistula arterio-venosa, con los efectos secundarios que esta conlleva. Suele administrarse combinada con corticoides sistémicos o fármacos inmunosupresores, que ayudan a disminuir el efecto rebote producido por la activación de linfocitos autorreactivos tras el recambio plasmático.

Tabla 11 Rituximab

Monitorización previa	Monitorización durante el tratamiento	Dosis utilizadas	Contraindicaciones	Interacciones	Efectos secundarios
Hemograma y recuento de linfocitos B, serologías: VHB, VHC, VIH. PPD y radiografía de tórax Valorar vacuna antineumocócica	Hemograma y recuento linfocitos B	Dosis más usada: 375 mg/m ² por semana, durante 4 semanas Valorar administración única si recaída	Hepatitis B o C activa, hipersensibilidad a proteínas de ratón (murinas), infección activa no controlada, infección por VIH con linfocitos T CD4 < 250 cél/μl e insuficiencia cardíaca grave Embarazo y lactancia (se recomienda anticoncepción hasta un año después de acabar el tratamiento)	Evitar uso de vacunas con virus atenuados y fármacos anti-TNF (hasta 16 semanas después de última dosis)	Frecuente: reacción infusional Poco frecuentes: hipotensión, erupción urticariforme/angioedema, broncoespasmo, trombopenia (habitualmente tras primera infusión y reversible), aumento del riesgo de infecciones, necrólisis epidérmica tóxica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, arritmias e insuficiencia cardíaca

Debe administrarse de forma lenta (5-6 horas la 1.ª infusión) y se recomienda premedicación con antihistamínicos y corticoides endovenosos (generalmente solo antes de la 1.ª infusión). Algunos autores recomiendan una infusión de IGIV 400 mg/kg en dosis única el día anterior a la infusión de rituximab como profilaxis de infecciones.

PPD: derivado proteico purificado (tuberculina); VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

La plasmaféresis es por tanto un tratamiento excepcional y raramente usado para el PA. Estaría reservado para casos agudos y graves con contraindicaciones para otros tratamientos y con una alta concentración de anticuerpos circulantes.

Conclusiones basadas en la evidencia

La última revisión sobre el manejo del PA publicada en The Cochrane Library en 2010⁴⁷ incluye 10 estudios aleatorizados sobre el tratamiento del PA. Extrae como principales conclusiones las siguientes:

1. Los corticoides tópicos de alta potencia son fármacos eficaces y presumiblemente seguros.
2. Las dosis iniciales superiores a 0,75 mg/kg/d de prednisona no han demostrado mejorar la respuesta clínica.
3. No se ha podido demostrar un aumento en la eficacia con el uso de plasmaféresis o AZA como adyuvantes a los corticoides sistémicos.
4. No se ha demostrado diferencias entre la eficacia de la AZA y el micofenolato de mofetilo como adyuvantes a los corticoides sistémicos.

5. La combinación de tetraciclinas y nicotinamida parece ser eficaz, aunque se necesitan estudios para confirmarlo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Daniel BS, Borradori L, Hall 3rd RP, Murrell DF. Evidence-based management of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin*. 2011;29:613–20.
- Mutasim DF. Autoimmune bullous dermatoses in the elderly: an update on pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs Aging*. 2010;1:1–19.
- Di Zenzo G, Marazza G, Borradori L. Bullous pemphigoid: pathophysiology, clinical features and management. *Adv Dermatol*. 2007;23:257–88.
- Kirtschig G, Khumalo NP. Management of bullous pemphigoid: recommendations for immunomodulatory treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:319–26.
- Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJ, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris-incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ*. 2008;337:a180.
- Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol*. 2012;132:1998–2004.
- Venning VA, Wojnarowska F. The association of bullous pemphigoid and malignant disease: a case control study. *Br J Dermatol*. 1990;123:439–45.
- Fairley JA, Burnett CT, Fu CL, Larson DL, Fleming MG, Giudice GJ. A pathogenic role for IgE in autoimmunity: bullous pemphigoid IgE reproduces the early phase of lesion development in human skin grafted to nu/nu mice. *J Invest Dermatol*. 2007;127:2605–11.
- Zone JJ, Taylor T, Hull C, Schmidt L, Meyer L. IgE basement membrane zone antibodies induce eosinophil infiltration and histological blisters in engrafted human skin on SCID mice. *J Invest Dermatol*. 2007;127:1167–74.
- Woodley DT. The role of IgE anti-basement membrane zone autoantibodies in bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2007;143:249–50.
- Iwata Y, Komura K, Kodera M, Usuda T, Yokoyama Y, Hara T, et al. Correlation of IgE autoantibody to BP180 with a severe form of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2008;144:41–8.
- Vaillant L, Bernard P, Joly P, Prost C, Labeille B, Bedane C, et al. Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. French Bullous Study Group. *Arch Dermatol*. 1998;134:1075–80.
- Vodegel RM, de Jong MC, Meijer HJ, Weytingh MB, Pas HH, Jonkman MF. Enhanced diagnostic immunofluorescence using biopsies transported in saline. *BMC Dermatol*. 2004;4:10.
- Vaughan Jones SA, Salas J, McGrath JA, Palmer I, Bhogal GS, Black MM. A retrospective analysis of tissue-fixed immunoreactants from skin biopsies maintained in Michel's medium. *Dermatology*. 1994;189 Suppl 1:131–2.
- Vodegel RM, Jonkman MF, Pas HH, de Jong MC. U-serrated immunodeposition pattern differentiates type VII collagen targeting bullous diseases from other subepidermal bullous autoimmune diseases. *Br J Dermatol*. 2004;151:112–8.
- Domloge-Hultsch N, Bisalbutra P, Gammon WR, Yancey KB. Direct immunofluorescence microscopy of 1mol/L sodium chloride-treated patient skin. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24:946–51.
- Lever WF. Pemphigus. *Medicine*. 1953;32:2–123.
- Gual A, Mascaró Jr JM, Rojas S, Guilabert A, Juliá M, Iranzo P. Mortality of bullous pemphigoid in the first year after diagnosis: a retrospective study in a Spanish medical centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Dec 22, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12065> [Epub ahead of print].
- Yancey KB, Egan CA. Pemphigoid: clinical, histologic, immunopathologic, and therapeutic considerations. *JAMA*. 2000;284:350–6.
- Suárez-Fernández R, España-Alonso A, Herrero-González JE, Mascaró-Galy JM. Practical management of the most common autoimmune bullous diseases. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:441–55.
- Westerhof W. Treatment of bullous pemphigoid with topical clobetasol propionate. *J Am Acad Dermatol*. 1989;20:458–61.
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med*. 2002;346:321–7.
- Fisler RE, Saeb M, Liang MG, Howard RM, McKee PH. Childhood bullous pemphigoid: a clinicopathologic study and review of the literature. *Am J Dermatopathol*. 2003;25:183–9.
- Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:479–85.
- Pfütze M, Niedermeier A, Hertl M, Eming R. Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus. *Eur J Dermatol*. 2007;17:4–11.
- Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Roujeau JC, Wolkenstein P, Chosidow O. Management of bullous pemphigoid with topical steroids in the clinical practice of a single center: outcome at 6 and 12 months. *Dermatology*. 2011;222:176–9.
- Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1681–7.
- Morel P, Guillaume JC. Treatment of bullous pemphigoid with prednisolone only: 0.75 mg/kg/day versus 1.25 mg/kg/day. A multicenter randomized study. *Ann Dermatol Venereol*. 1984;111:925–8.
- Fivenson D, Breneman D, Rosen G, Hersh CS, Cardone S, Mutasim D. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 1994;130:753–8.
- Phiamphongsongant T. Dapsone for the treatment of bullous pemphigoid. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 1983;1:19–21.
- Venning VA, Millard PR, Wojnarowska F. Dapsone as first line therapy for bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 1989;120:83–92.
- Bouscarat F, Chosidow O, Picard-Dahan C, Sakiz V, Crickx B, Prost C, et al. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone: retrospective study of thirty-six cases. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:683–4.
- Person J, Rogers R. Bullous pemphigoid responding to sulfapyridine and the sulfones. *Arch Dermatol*. 1977;113:610–5.
- Heilborn JD, Stähle-Bäckdahl M, Albertioni F, Vassilaki I, Peterson C, Stephansson E. Low-dose oral pulse methotrexate as monotherapy in elderly patients with bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:741–9.
- Dereure O, Bessis D, Guillot B, Guilhou JJ. Treatment of bullous pemphigoid by low-dose methotrexate associated with short-term potent topical steroids: an open study of 18 cases. *Arch Dermatol*. 2002;138:1255–6.
- Burton JL, Harman RR, Peachey RD, Warin RP. Azathioprine plus prednisone in treatment of pemphigoid. *Br Med J*. 1978;28:1190–1.
- Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P, Picard C, Prost C, Labeille B, et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 1993;129:49–53.
- Grundmann-Kollmann M, Korting HC, Behrens S, Kaskel P, Leiter U, Krähn G, et al. Mycophenolate mofetil: a new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:957–60.
- Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2007;143:1536–42.

40. Appelhans M, Bonsmann G, Orge C, Bröcker EB. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in bullous autoimmune dermatoses. *Hautarzt*. 1993;44:143-7.
41. Taïeb A, Klene C, Maleville J. Immediate treatment of bullous pemphigus with a corticosteroid-cyclophosphamide combination. *Ann Dermatol Venereol*. 1986;113:1223-9.
42. Li N, Zhao M, Hilario-Vargas J, Prisayanh P, Warren S, Diaz LA, et al. Complete FcRn dependence for intravenous Ig therapy in autoimmune skin blistering diseases. *J Clin Invest*. 2005;115:3440-50.
43. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:825-35.
44. Lourari S, Herve C, Doffoel-Hantz V, Meyer N, Bulai-Livideanu C, Viraben R, et al. Bullous and mucous membrane pemphigoid show a mixed response to rituximab: experience in seven patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1238-40.
45. Schmidt E, Seitz CS, Benoit S, Bröcker EB, Goebeler M. Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. *Br J Dermatol*. 2007;156:352-6.
46. Roujeau JC, Guillaume JC, Morel P, Crickx B, Dalle E, Doutrre MS, et al. Plasma exchange in bullous pemphigoid. *Lancet*. 1984;2:486-8.
47. Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Murrell DF, Wojnarowska F, Khumalo NP. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;6:CD002292.