

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

Guía de Referencia Rápida

SEDENA

SEMAR

Abordaje terapéutico dermatológico ambulatorio del pénfigo vulgar en adultos

GPC

Guía de Práctica Clínica

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **IMSS-593-13**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



DIF
SISTEMA NACIONAL
PARA EL DESARROLLO
E IGUALDAD DE LA MUJER



Vivir Mejor

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

L10.0 Pénfigo Vulgar
GPC

Abordaje terapéutico dermatológico ambulatorio del pénfigo vulgar en adultos
ISBN en trámite

DEFINICIÓN

El término pénfigo proviene del griego pemphix, que significa ampolla o burbuja, y engloba a un grupo de enfermedades ampollosas crónicas de origen autoinmune que afectan piel y mucosa. Es una enfermedad adquirida autoinmune, crónica, de baja prevalencia y potencialmente fatal; en la que anticuerpos IgG se dirigen contra las proteínas desmosómicas para producir la formación de ampollas mucocutáneas intraepiteliales. La desmogleína (Dsg) 3, es el antígeno principal en el pénfigo vulgar, pero el 50-60% de los pacientes tienen anticuerpos adicionales para Dsg1, el antígeno en el pénfigo foliáceo. El perfil subyacente de anticuerpos es un determinante importante del fenotipo clínico de PV. (Harman 2003). La Dsg3 puede actuar como receptor mediante la activación de eventos intracelulares complejos, incluyendo cambios en la concentración de calcio intracelular, fosfocinasa C y activación de la proteína p38 activada por mitógenoscinasa, regulación transcripcional, y la actividad de la proteinasa, causando desmontaje de todos los desmosomas. El desprendimiento de los queratinocitos puede producirse como consecuencia de la activación de la maquinaria apoptótica por vía Fas-FasL.

TERAPIA SISTÉMICA

Corticoesteroides sistémicos

Los glucocorticoides sistémicos (CS) son el pilar de la terapia inicial en la mayoría de los pacientes con pénfigo vulgar. La duración del tratamiento es variable, las drogas son reducidas tan pronto como lo permita la respuesta del paciente. Los pacientes con enfermedad limitada pueden responder a los glucocorticoides intra-lesionales mientras que aquellos con enfermedad leve o moderada pueden beneficiarse de dosis más bajas de glucocorticoides sistémicos. 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 dosis. Tratar a los pacientes con enfermedad leve con una dosis inicial de prednisona VO de 0.5-1mg/kg/día y en los casos más graves, 60-100 mg/día. (Cuadro 1) Si no hay respuesta en las siguientes 2-3 semanas, la dosis debe ser aumentada en 50-100% hasta que haya control de la misma, es decir, ausencia de nuevas lesiones y curación de las existentes. (Cuadro 2) Si la dosis a administrar es mayor de 100 mg/día, debe considerarse la administración de CS en pulsos. Una vez que la remisión es inducida y mantenida con la curación de la mayoría de las lesiones, la dosis de CS puede disminuirse con cautela de manera gradual tan pronto lo permita la respuesta del paciente (2.5 mg semanales) en un intento de evitar completamente la necesidad de medicamento y al mismo tiempo el control de la enfermedad. (Algoritmo)

Se recomienda realizar un seguimiento estrecho (quincenalmente los primeros 2 meses y posteriormente cada mes) durante el primer año, que es el periodo en el cual puede haber recaídas. (ver cuadro 2)

FÁRMACOS ADYUVANTES

"La terapia inmunosupresora adyuvante" se refiere a la adición de un agente inmunosupresor no esteroide al régimen. La terapia adyuvante puede ser utilizada de dos maneras: en primer lugar, se puede utilizar en pacientes que no logran obtener una remisión o que experimentan graves efectos adversos secundarios al tratamiento. En segundo lugar, se puede utilizar de forma concomitante para disminuir la dosis total de glucocorticoides necesarios y, por tanto, los efectos adversos; también permite la reducción de la dosis de con relativa rapidez.

Se recomienda que en cuanto se consiga la remisión completa, con la terapia combinada, se mantenga la dosis del fármaco inmunosupresor y se disminuya lentamente la dosis de prednisona. Cuando se alcance una dosis de 5-10mg/día, se debe intentar una disminución cuidadosa de los fármacos inmunosupresores, los cuales se deben mantener durante 18-24 meses (ver cuadro 2)

a) Azatioprina

Aunque el efecto de azatioprina para controlar la enfermedad parece ser menor que otros fármacos su efecto como agente ahorrador de esteroide lo hace la mejor opción en la terapia del pénfigo vulgar.

La dosis más comúnmente usada de azatioprina es de 2.0- 2.5 mg/kg dependiendo de la extensión de la enfermedad.

El inicio de la administración de este fármaco debe ser a la par del inicio del tratamiento con esteroides ya que los efectos terapéuticos no son inmediatos, su administración debe mantenerse hasta lograr la remisión de la enfermedad.(ver cuadro 2)

Se recomienda usarlo bajo protocolo de estudio para determinar sus efectos a largo plazo.

La azatioprina puede aumentarse de manera intermitente hasta 3 mg/kg dependiendo de la extensión de la enfermedad.

La dosis inicial de corticosteroides debe mantenerse hasta el inicio de acción de la azatioprina.

(Algoritmo)

b) Ciclofosfamida

La eficacia de la prednisolona es mayor cuando se combina con una droga citotóxica. Los fármacos citotóxicos más eficaces para reducir los esteroides de mayor a menor son azatioprina, ciclofosfamida, terapia de pulso y micofenatomofetilo. Se recomienda la administración de ciclofosfamida como agente ahorrador de esteroide, en dosis vía oral de 1-3mg/kg/día como alternativa al uso de azatioprina. Deben monitorizarse los efectos secundarios de ciclofosfamida (neutropenia, alopecia, alteraciones gastrointestinales, infertilidad secundaria, incluso cistitis hemorrágica y carcinoma de vejiga urinaria).

Debido a la escasa existencia de ensayos clínicos controlados con éste fármaco se debe administrar bajo protocolo de estudio.

(Algoritmo)

c) Micofenatomofetilo

Se recomienda su administración como terapia adyuvante en la inducción del control de la enfermedad, a

dosis de 2 grs al día en 2 tomas.

No se recomienda a dosis de 3 grs o mas ya que incrementan los efectos secundarios como infecciones.

Debido a la escasa existencia de estudios bien diseñados con éste fármaco se recomienda su administración bajo protocolo de estudio.

Se trata de un fármaco que ha demostrado un mejor control de la enfermedad, pero un menor efecto ahorrador de corticoides. Es bien tolerado y con un mejor perfil de seguridad que la azatioprina.

(Algoritmo)

d) Terapia biológica

Hasta el momento no existe evidencia suficiente que justifique el uso de terapia combinada de rituximab con IgIV, por lo tanto, si se decide esta opción debe hacerse bajo protocolo de estudio. Se recomienda el uso de rituximab en infusión a dosis de 375mg/m², semanal, durante 4 semanas; en los casos de pénfigo vulgar severo resistente a tratamiento convencional con CS sistémicos e inmunosupresores.

e) Plasmaféresis

Su principal efecto adverso es la septicemia y el desequilibrio hidroelectrolítico. No es recomendable como tratamiento de rutina, puede ser considerado para casos difíciles y combinado con esteroides o inmunosupresores. Entre sus desventajas se encuentra que se requiere de un acceso venoso central, profesional de la salud especializado y costo elevado

f) Metotrexato

Se le ha atribuido alta morbilidad y mortalidad por lo cual generalmente no se utiliza en estos pacientes

g) Ciclosporina

Bajo la evidencia actual, la ciclosporina no puede utilizarse como una terapia en el tratamiento del PV.

h) Clorambucil

La evidencia es limitada por lo que se podría considerar como tratamiento adyuvante de último recurso si las demás opciones no pueden utilizarse y bajo protocolo de estudio.

i) Dapsona

Debido a que solo existe un estudio con resultados no concluyentes no se apoya su uso de manera rutinaria.

j) Oro

El oro puede considerarse como última opción por sus efectos pero bajo protocolo de estudio.

k) Tetraciclinas

Existen mejores opciones terapéuticas, sin embargo las tetraciclinas con o sin nicotinamida se pueden considerar como tratamiento adyuvante en los casos leves de pénfigo que no se pueden utilizar otras opciones

l) Pentoxifilina/sulfazalasina

No existe evidencia suficiente hasta este momento para apoyar su uso.

TERAPIA TÓPICA

a) Esteroides

Clobetasol:

Para las erosiones orales múltiples, los enjuagues bucales son más prácticos, por ejemplo mometasona a diferentes diluciones, dependiendo de la gravedad de las lesiones o comprimidos de fosfato de sodio de betametasona de 0.5 mg disueltos en 10 ml agua hasta cuatro veces al día.

En caso de lesiones gingivales, el uso de una guarda bucal de PVC con clobetasol, en aplicación nocturna, es de gran utilidad

Triamcinolona intralesional:

Se recomienda de vía de administración en pacientes que se presentan persistencia de lesiones orales a pesar de haber llevado un tratamiento oral y tópico de esteroide, ya que va dirigido a las áreas específicas.

Administrar triamcinolona a dosis de 25 mg /mL para 4 lesiones semanalmente, por lo menos durante 2 semanas.

b) Inhibidores de calcineurina

Puede utilizarse el pimecrolimus tópico en lesiones orales para evitar el uso de esteroides tópicos que provocan más efectos secundarios tales como infecciones

CRITERIOS DE REFERENCIA

a) De segundo nivel de atención (Dermatología) a Tercer Nivel

Serán enviados los pacientes con diagnóstico de pénfigo, en sospecha de asociación con otras enfermedades que precise estudios complementarios y valoración, así como resistencia a tratamientos usados de primera línea o que requiera tratamiento especializado no disponible en 2° nivel

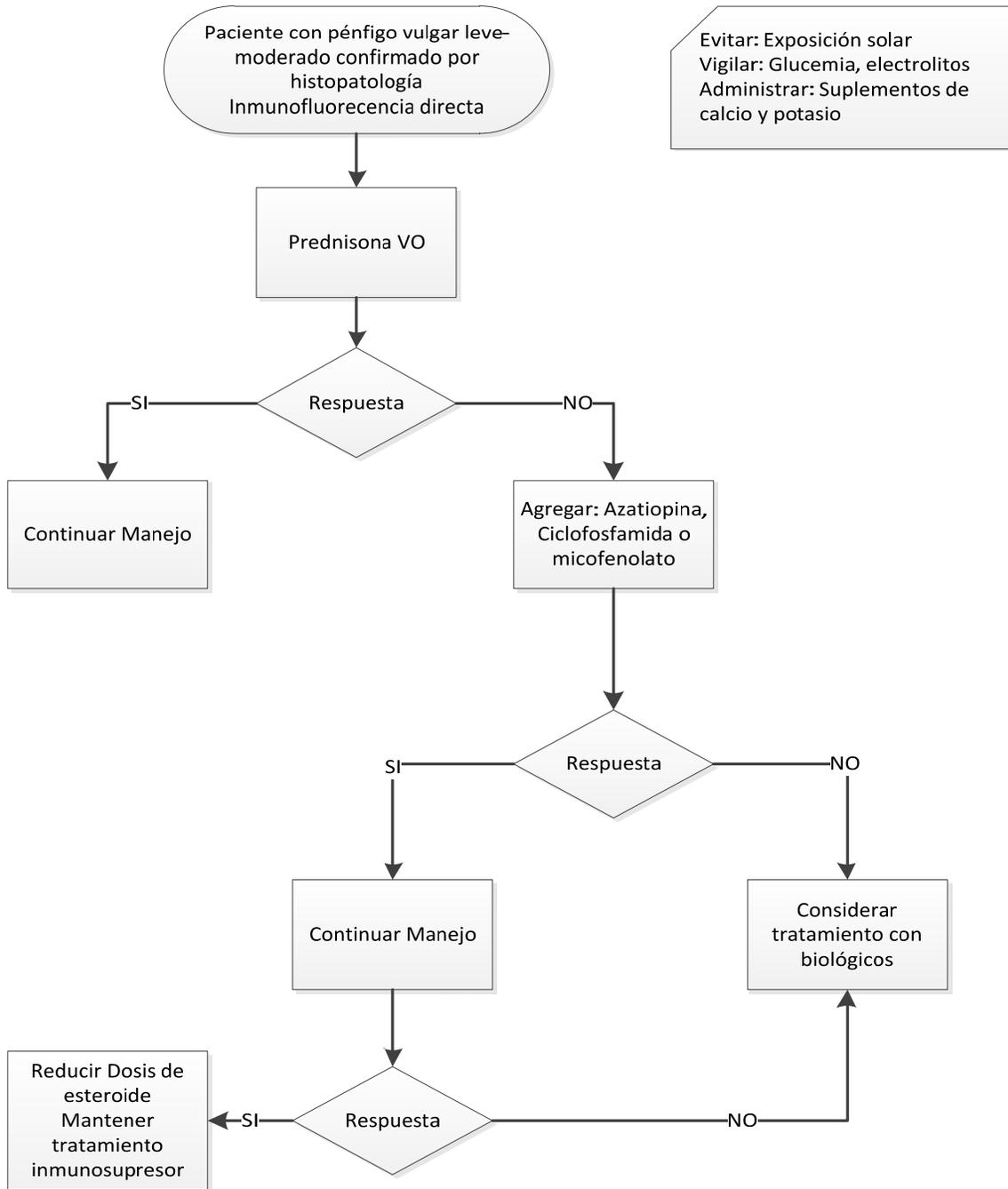
Criterios de Contra-referencia

De Tercer a segundo nivel (Dermatología)

Serán contra-referidos aquellos pacientes en quienes no se documentó alguna enfermedad subyacente, con pénfigo en remisión, estable, con fines de supervisión y mantenimiento

ALGORITMOS

ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO AMBULATORIO DE PÉNFIGO VULGAR EN PACIENTES ADULTOS



CUADRO 1 .ÍNDICE DE GRAVEDAD DEL PÉNFIGO VULGAR

PUNTOS	ÁREA AFECTADA (%)	SIGNO DE NIKOLSKY*	LESIONES NUEVAS POR DÍA	LESIONES ORALES (%)
3	>15	POSITIVO (FRANCO)	>5	>30
2	5 A 15	POSITIVO	1 A 5	5 A 30
1	1 A 5	FOCAL	OCASIONAL**	1 A 5
0	-	-	-	-

El total de puntos determina la gravedad:

<5 leve

5 -7 moderado

>7 severo

*Signo de Nikolsky (síntoma mecánico de acantólisis activa), definido como eritema y formación o extensión de ampollas como resultado de la aplicación de presión o fricción sobre la piel realizada de manera tradicional o directa (en piel de apariencia normal distante de las lesiones) y marginal (en la periferia de las lesiones preexistentes).

**Pocas ampollas por semana

Castellanos IA, Guevara GE. Péñfigo vulgar. Dermatología Rev Mex 2011;55(2):73-75

CUADRO 2. DEFINICIONES PARA EVALUAR LA REMISIÓN DEL PÉNFIGO VULGAR.

Evaluación inicial	
Basal	Día en que el médico inicia la terapia
Control de la actividad de la enfermedad (control de la enfermedad, inicio de la fase de consolidación)	Momento en que dejan de formarse nuevas lesiones y las preexistentes comienzan a sanar
Tiempo para el control de la enfermedad	Intervalo de tiempo entre la fase basal y la fase de control de la enfermedad
Fin de la base de consolidación	El tiempo en el cual no se han desarrollado nuevas lesiones por un mínimo de 2 semanas, aproximadamente 80% de las lesiones han sanado, y cuando la mayoría de los médicos inician la reducción de esteroides
Evaluación final	
Remisión completa sin tratamiento	Ausencia de lesiones nuevas o ya establecidas cuando el paciente esta sin tratamiento sistémico por lo menos por 2 meses
Remisión completa con tratamiento	Ausencia de lesiones nuevas o ya establecidas cuando el paciente esta recibiendo terapia mínima
Otras definiciones	
Terapia mínima	Prednisona (o el equivalente) a dosis menor o igual de 10 mg/día y/o mínima terapia de apoyo por los últimos dos meses
Terapia adyuvante mínima	La mitad de la dosis requerida para ser definido como el fracaso del tratamiento
Remisión parcial sin tratamiento	Presencia de nuevas lesiones transitorias que curan dentro de una semana cuando el paciente esta sin tratamiento sistémico por los últimos dos meses
Remisión parcial con terapia mínima	Presencia de nuevas lesiones transitorias que curan en una semana cuando el paciente esta recibiendo terapia mínima incluyendo esteroides
Recaída/Alerta	Aparición de 3 o más nuevas lesiones al mes que no curan espontáneamente dentro de una semana o la extensión de las lesiones establecidas , en un paciente que ha logrado el control de la enfermedad

Modificado de: Murrel, DF, Sarah D, Ahmed AR, et. al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus J Am Acad Dermatol 2008;58:1043-6.