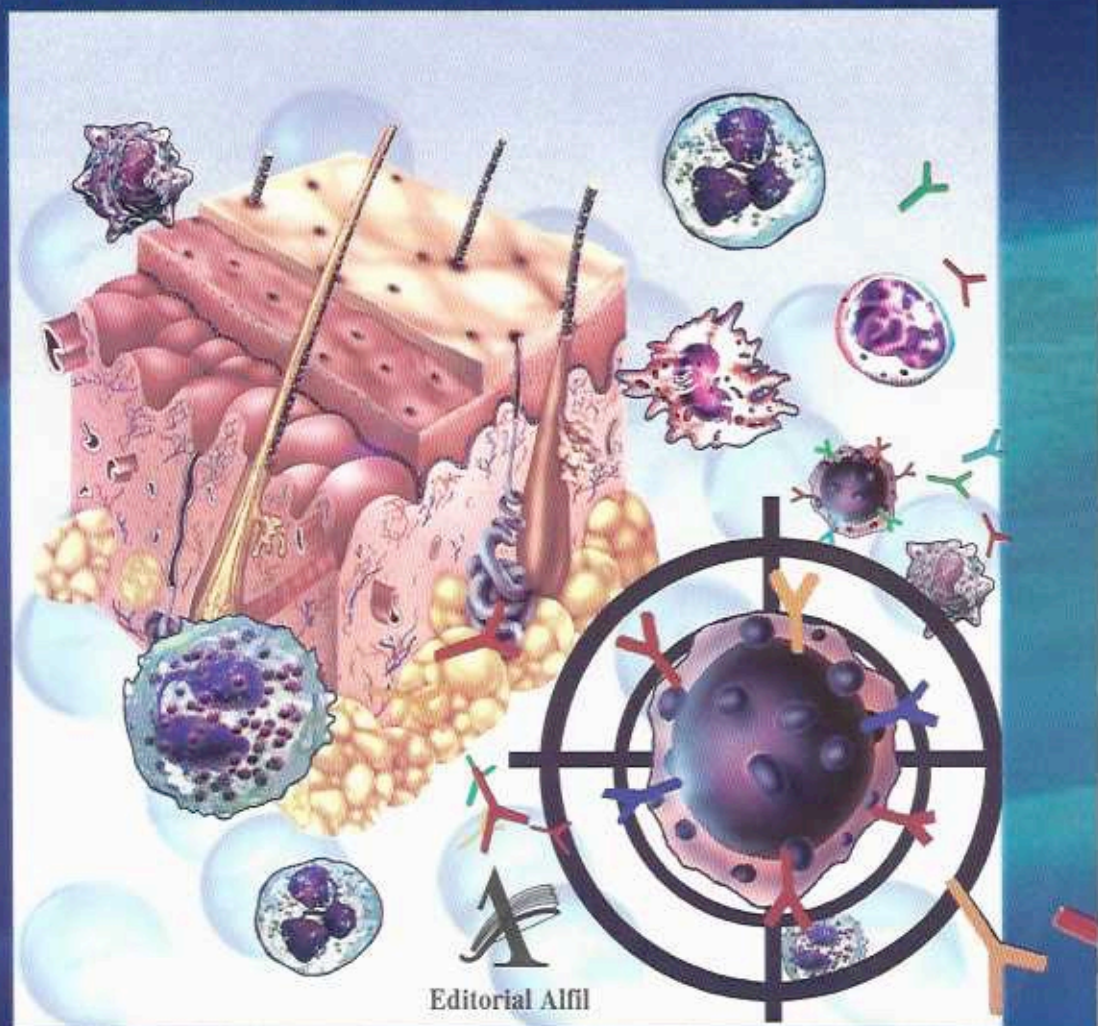


# Terapia biológica en dermatología

Dr. Luis E. Sánchez Dueñas    Dra. Martha A. Aceves Villalvazo



---

## **Biológicos en dermatología: generalidades**

---

*Minerva Gómez Flores, Marco Antonio Rodríguez Castellanos, Nelly Alejandra Espinoza González, Lucía Achell Nava, Norma Lizeth Flores Madrigal, Liliana Godínez Aldrete, Jessica Aranda Mendoza, Norma Rodríguez Martínez, Catalina Rincón Pérez, Leslie Lourdes Rodríguez Jiménez Anguiano, Miguel Fernández Contreras, Karla del Rocío Macías García, Cipactli Ariel Navarro Hernández*

### **HISTORIA DE LA TERAPIA DIRIGIDA**

*Minerva Gómez Flores*

#### **Introducción**

Existe evidencia de que la psoriasis y sus diferentes variedades son conocidas por la humanidad desde las antiguas civilizaciones, y ha sido denominada con variados nombres. Fue hasta el siglo XX que el descubrimiento molecular de la patogenia de esta entidad permitió ubicarla como una enfermedad inflamatoria sistémica y desarrollar agentes terapéuticos específicos.

#### **La terapia biológica en dermatología y su historia**

La psoriasis afecta a entre 1 y 3% de la población general a nivel mundial, y en su desarrollo se involucran factores genéticos, ambientales, infecciosos, farmacológicos e inmunitarios.<sup>1</sup> Este estado de inflamación sistémica se asocia a comorbilidades como artritis, diabetes mellitus, obesidad, hipertensión, malignidad, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Crohn y depresión, con afección significativa de la calidad de vida e impacto socioeconómico personal, familiar y nacional.

Para su tratamiento tópico se han empleado desde la época de los griegos el alquitrán de hulla, así como productos de herbolaria en las tribus indígenas de América.

Oralmente en el siglo XIX se intentaron preparaciones con arsénico, mercuriales y crisaborin.

En los primeros años del siglo XX se inició el uso de la fototerapia asociada a la aplicación de los reductores alquitrán de hulla y antralina en los regímenes conocidos como de Goeckerman y de Ingram, respectivamente.

En 1952 se utilizaron por primera vez los esteroides tópicos, y después de la toxicidad que se observó con la aminopterina oral, su derivado el metotrexato resultó mejor tolerado, y es empleado desde 1958 para el tratamiento sistémico de la psoriasis, basándose en su efecto antimitótico, siendo conocidos sus posibles riesgos hematológicos y hepáticos.

La fototerapia, mediante su efecto antiinflamatorio, siguió presente como alternativa terapéutica, ya sea como PUVA o, a partir de 1981, como con luz UVB de banda estrecha.

También en el decenio de 1980 se sintetizó el etretinato, retinoide oral de segunda generación que resultó útil. Posteriormente para el tratamiento tópico se desarrolló el retinoide de tercera generación tazaroteno para pacientes con psoriasis en placas de leve a moderada, y a partir de finales del decenio de 1990 se contó con una formulación tópica de calcipotriol, un derivado de la vitamina D<sub>3</sub>, para su empleo como monoterapia o combinado con esteroides.

En 1997 se dispuso de la ciclosporina oral, inmunosupresor que ayudó al manejo de la psoriasis severa, siendo conocidos sus efectos nefrotóxicos y su propensión a malignidades a largo plazo.

A medida que se han identificado las vías inflamatorias responsables del desarrollo de la psoriasis han ido creándose diferentes terapias dirigidas a su bloqueo, entrando en la era de la terapia biológica y de pequeñas moléculas.

A partir de ese tiempo se han implementado escalas para medir especialmente la severidad, la afección y el impacto en la calidad de vida, que nos permiten uniformar la toma de decisiones y definir metas de tratamiento.

Parámetros ampliamente aceptados son el índice de severidad de afección de la psoriasis (PASI), la extensión de la superficie corporal (BSA) y el índice dermatológico de calidad de vida (DLQI).

Cuando esas escalas son menores de 10 en general se acepta clasificar como leve a la psoriasis en placas, y si son mayores de 10 en moderada o severa, existiendo otras medidas clinimétricas para situaciones y variedades especiales.

Para evaluar la eficacia de los diferentes tratamientos se aceptó que alcanzar un PASI 75, es decir una mejoría de 75% del PASI inicial en la semana 16, es lo recomendado para considerarlos exitosos.

El alefacept fue el primer biológico autorizado para el tratamiento de la psoria-

sis en el año 2003, y actualmente ha sido discontinuado, seguido en el mismo año por el efalizumab, retirado del mercado voluntariamente en 2009 por el riesgo de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) se encuentra sobreexpresado en la psoriasis, y los primeros biológicos bloqueadores de esta citocina fueron etanercept (2004), infliximab (2006) y adalimumab (2008), con buen perfil de seguridad, logrando PASI 75 y DLQI menor de 5 en la mayoría de los estudios controlados iniciales, además de ser útiles también para la artritis psoriásica. El riesgo de reactivación de infecciones latentes, como la tuberculosis pulmonar y otras, ha hecho que se desarrollen protocolos de estudio antes y durante la terapia biológica con estos agentes, además de otras consideraciones, como antecedente de problemas cardiovasculares o cáncer.

En 2009 se dispuso de otro agente, el ustekinumab, bloqueador de otra vía, la de la interleucina 12/23p40 (IL-12/IL-23p40), también con un adecuado perfil de seguridad y eficacia.

A medida que se va descubriendo la interacción de las vías e interleucinas, buscando un menor bloqueo de funciones protectoras de esas citocinas, se han desarrollado nuevos agentes, como son los inhibidores de IL-17A: secukinumab (2015), ixekizumab (2016) y el inhibidor de su receptor, brodalumab (2017). Estos nuevos agentes logran hasta PASI 90 en un tiempo menor y, salvo un mayor riesgo de infección por *Candida* y reactivación o inducción de enfermedad inflamatoria intestinal, tienen muy buen perfil de seguridad y eficacia.

Los biológicos aprobados más recientes son bloqueadores de la vía de la IL-23p19, y son guselkumab (2017), tildrakizumab (2018) y risankizumab (2019), que han demostrado alta eficacia y seguridad, alcanzando PASI 90 en semanas anteriores a la 16.<sup>2</sup>

En 2018 se aprobó otro agente anti-TNF para el tratamiento de psoriasis en placas: el certolizumab pegol, agente que contaba con la aprobación para artritis psoriásica desde 2008.

Es necesario observar y documentar a largo plazo el mantenimiento de la respuesta y los eventos adversos de esta terapia dirigida.<sup>3</sup>

Los fármacos llamados pequeñas moléculas reciben este nombre por su tamaño comparado con el de los biológicos, siendo su administración oral.

El único agente de esta categoría para el tratamiento de psoriasis en placas y artritis psoriásica es el apremilast, que actúa intracelularmente inhibiendo específicamente a la fosfodiesterasa-4, reduciendo la síntesis de sustancias proinflamatorias.<sup>4</sup>

Si bien con este agente no se logra alcanzar el PASI que se obtiene con los biológicos, es una opción terapéutica.

Otro factor a considerar y mejorar es el acceso a estas terapias, dado su elevado costo.

### Terapia biológica aprobada

El omalizumab, 300 mg cada mes, es utilizado en pacientes resistentes a antihistamínicos o con contraindicación para la utilización de ciclosporina o esteroides; en casos de lesiones cutáneas, con o sin angioedema o sólo angioedema, si existe poca respuesta agregar ciclosporina.<sup>58</sup> El ligelizumab, anticuerpo monoclonal anti-IgE, a dosis de 72 mg cada mes.<sup>53</sup>

### Para recordar

- La UCE se presenta con habones y angioedema por más de seis semanas en ausencia de estímulos externos.
- Interfiere de forma negativa en la calidad de vida.
- En la patogenia interfieren mecanismos autoinmunitarios relacionados con receptores de IgE.
- Los antihistamínicos son la primera línea de tratamiento, esteroides como segunda línea y como tercera línea utilizar ciclosporina, omalizumab o ligelizumab.

### Lupus eritematoso

Catalina Rincón Pérez, Leslie Lourdes Rodríguez Jiménez Anguiano

### Aspectos generales

#### Definición

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria crónica caracterizada por la producción de autoanticuerpos contra antígenos nucleares; la piel es uno de los órganos más afectados, presentando lesiones en 75 a 80% de los casos, además de manifestaciones sistémicas.<sup>59,60</sup>

#### Epidemiología

La incidencia de LES en un estudio europeo fue de 3.3 a 9.1 casos por 100 000 personas/año; en EUA es de 3 a 4 casos de LES por 100 000 personas/año.<sup>61,62</sup>

La incidencia de lupus eritematoso cutáneo (LEC) es de 2.5 a 4.3 casos por 100 000 personas/año.<sup>59</sup> Por frecuencia de presentación de mayor a menor: lupus eritematoso discoide (LED) en 80%, y de 10 a 20% con asociación a LES;<sup>59,63,64</sup> lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA) en 15%; lupus sabañón y lupus

tumidus se presentan en 5%.<sup>62</sup> El sexo femenino tiene una relación 4:1 respecto al masculino. El rango de edad más afectado es el de 15 a 30 años.<sup>64</sup>

### Bases inmunitarias de la enfermedad

- a. La inmunopatogénesis se caracteriza por pérdida de la tolerancia o desregulación inmunitaria y aumento de la producción de citocinas proinflamatorias, que dan como resultado la producción de autoantígenos que se unen a autoanticuerpos, formando así los inmunocomplejos; éstos estimulan las células dendríticas plasmocitoides, produciendo interferón-1 (INF1), amplificando la estimulación de células dendríticas y de linfocitos-B auto-reactivos e incrementando la producción de interleucinas IL-6, IL-23 e IL-17, generando más inflamación y daño tisular al reclutar neutrófilos, macrófagos y linfocitos en tejidos.<sup>60,65-67</sup>

En la piel uno de los disparadores es la exposición UV, provocando la apoptosis de los queratinocitos a través del ligando FAS, detonando la producción de citocinas inflamatorias y autoantígenos,<sup>67</sup> promoviendo la liberación de desechos celulares y, a su vez, reactivando la vía inmunitaria innata, lo que lleva a un ciclo de autoamplificación proinflamatoria.<sup>62</sup>

- b. En la complejidad de esta inmunopatogenia intervienen factores genéticos y ambientales; entre los primeros genes involucrados están el antígeno leucocitario humano (HLA) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ),<sup>67</sup> factores ambientales y farmacológicos, tabaquismo, infecciosos y fotoexposición.<sup>59,60,65</sup>

### Cuadro clínico

- a. En el LES las manifestaciones sistémicas son cardiopulmonares, renales, hematológicas, neuronales y musculoesqueléticas.<sup>61,62,68</sup>
- b. Lupus eritematoso agudo (LEA): se presenta eritema rojo brillante o violáceo en la región malar y el dorso nasal, como manifestación única o previa a los síntomas sistémicos.<sup>60,69,70</sup> Otras lesiones clínicas son úlceras en las mucosas oral o nasal y/o placas eritematosas localizadas en tronco, codos, dorso de manos y rodillas, en patrón anular o psoriasiforme.<sup>61,68</sup>
- c. En el lupus eritematoso subagudo (LESA) se observan pápulas o máculas eritematosas formando placas anulares o psoriasiformes en cuello, área superior de brazos y tronco; a la resolución pueden dejar hiperpigmentación, cicatriz, atrofia o telangiectasias; aunque afecta principalmente áreas fotoexpuestas, generalmente respeta la cara.<sup>61,62</sup>
- d. El lupus eritematoso discoide crónico (LED) presenta placas eritematoescamosas de color rojo vinoso o marrón, de forma numular, afectando piel

cabelluda, oídos, cuello y en algunos casos el dorso de las manos; según el tiempo de evolución podrá dejar secuelas como alopecia cicatrizal en piel cabelluda o cicatriz y atrofia en el caso de la piel; el tiempo de presentación es de curso lento, de meses o años.<sup>62</sup>

- e. Las presentaciones menos frecuentes de LE son lupus vesiculoampoloso, lupus *tumidus*, síndrome de Rowell, mucinosis papulonodular, mucinosis eritematosa reticular y el lupus profundo, caracterizado por la paniculitis lúpica.<sup>61,62</sup>
- f. Las manifestaciones cutáneas no específicas son el livedo racemoso, aneto-dermia, atrofia blanca, púrpura, necrosis cutánea,<sup>61</sup> vasculitis urticariana, fenómeno de Raynaud y eritema periungueal.<sup>62,68</sup>

### Subtipos y/o clasificación

Los subtipos del lupus eritematoso son:<sup>62,68</sup>

- Lupus eritematoso sistémico.
- Lupus eritematoso agudo.
- Lupus eritematoso subagudo.
- Lupus eritematoso ampoloso.
- Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC).
  - Lupus eritematoso discoide.
  - Otras presentaciones LECC:
    - Lupus *tumidus* (lupus dérmico).
    - Lupus en sabañón.
    - Lupus profundo.

### Histopatología y otros estudios

Se ha descrito una dermatitis de interfaz, la cual está caracterizada por una vacuolización y necrosis de los queratinocitos basales, engrosamiento de la membrana basal con presencia de incontinencia de pigmento e infiltrado linfocitario en la unión dermoepidérmica. Distinguiendo el tipo y el grado del infiltrado, inicialmente suele ser por neutrófilos y posteriormente por linfocitos y presencia de mucina;<sup>61</sup> otros indicadores pueden ser la afectación perianexial, atrofia anexial, taponamiento folicular o, en el caso del LED, podemos encontrar cuerpos de Civatte y la banda del engrosamiento mayor de la basal.<sup>62</sup>

### Enfermedades asociadas

Enfermedades asociadas a LES son la urticaria neutrofílica, el síndrome de Sweet, pioderma gangrenoso, artritis reumatoide, síndrome antifosfolípidos, paraneoplásicas u oncológicas, como cáncer de piel no melanoma y linfomas.<sup>61,66</sup>

### Tratamiento

- a. En el tratamiento del LEC la fotoprotección estricta a base de pantallas solares, además de evitar el tabaquismo, son parte básica del tratamiento no farmacológico.<sup>59,66</sup> Los medicamentos que se incluyen son esteroides tópicos o sistémicos, inhibidores de calcineurina y antimaláricos como cloroquina e hidroxicloroquina.

En el LES los inmunosupresores sistémicos, agentes alquilantes y terapias biológicas se han empezado a utilizar apoyándose en la escala de medición CLASI (índice de gravedad y áreas de lupus cutáneo) para evaluar la respuesta al tratamiento; esta escala evalúa la morfología, la localización de la lesión y su intensidad, como leve, moderada y grave.<sup>59,60,70</sup>

- b. Las nuevas terapias se han clasificado de acuerdo a su diana terapéutica o a qué células van dirigidas; así podemos mencionar lo siguiente:<sup>62-64,66,69,70</sup>
  - Terapia dirigida a células B: rituximab, belimumab.
  - Terapia dirigida a células T: abatacept.
  - Terapia dirigida contra citocinas: anti-*INF*: anifrolumab, sifalimumab, AMG 811.
  - Terapia dirigida por citocina *IL-6*: tocilizumab, sirukumab.
  - Terapias dirigidas por *IL-12/IL-23*: ustekinumab.
  - Terapias dirigidas por pequeñas moléculas: tofacitinib, baricitinib, ruxolitinib.

### Terapia biológica aprobada

Belimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante dirigido al estimulador de los linfocitos B (BLyS), el cual disminuye e inhibe la proliferación, la actividad y la supervivencia de los linfocitos B maduros.<sup>59,60,69</sup> También es llamado factor de activación de células B (BAFF), que pertenece a la familia *TNF 1*. Se encontró beneficio en el tratamiento del LES, en úlceras orales y lesiones cutáneas de *LESA*.<sup>69,70</sup> Es el único aprobado por la FDA, el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE) en EUA y por la Agencia Europea de Medicamentos para el LES con afectación cutánea y/o articular, nefritis lúpica o neurológicas en fase III para LEC,<sup>59,60,63,69,70</sup> aprobándose una dosis de 10 mg/kg de peso con intervalos de dos semanas durante las primeras tres dosis y posteriormente cada cuatro semanas.

### Para recordar

Es importante recordar las múltiples manifestaciones del lupus eritematoso y reconocer a qué subtipo pertenece, principalmente en las variantes cutáneas con repercusión sistémica; por otro lado, destacar que el belimumab es el único bioló-

gico aprobado para LES en este momento, con buena respuesta principalmente en las lesiones de LESA y úlceras orales.

## Pénfigo vulgar

Liliana Godínez Aldrete

### Aspectos generales

Antes de las terapias inmunosupresoras el pénfigo vulgar solía ser fatal en la mayoría de los casos. Hace poco se autorizó una terapia biológica, rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD 20), como terapia de primera línea para el manejo de estos pacientes en EUA y Europa.<sup>71</sup>

### Definición

Se trata de un conjunto de enfermedades autoinmunitarias ampollas que afectan la piel y las mucosas; pueden poner en riesgo la vida.<sup>71</sup>

### Epidemiología

Se considera una enfermedad rara; su incidencia es de dos casos por millón de habitantes por año en el centro de Europa.

### Bases inmunitarias de la enfermedad

Su fisiopatología se basa en la formación de autoanticuerpos IgG contra las proteínas de adhesión desmogleína 1 (Dsg 1) y 3 (Dsg 3), que forman parte de las uniones desmosómicas que unen a los queratinocitos. Se ha confirmado en modelos murinos experimentales que al inyectarles el suero de pacientes con pénfigo se reproduce clínica e inmunopatológicamente el cuadro clínico en menos de 24 h.<sup>72</sup>

### Cuadro clínico

Se caracteriza por la formación de ampollas flácidas en piel y mucosas. Suelen acompañarse de síntomas como dolor, prurito, disfagia, disuria, síntomas oculares y pérdida de peso. En sus formas severas y extensas puede asociarse a un estado catabólico con mayor riesgo de infecciones, pérdida de proteínas y fluidos, conllevando el riesgo de desarrollo de sepsis o insuficiencia cardíaca.<sup>71</sup>

### Subtipos y/o clasificación

Se describen tres variantes principales:

- **Pénfigo vulgar (PV):** comúnmente inicia con lesiones en mucosas; son más frecuentes en la mucosa oral y las encías (pueden interferir con la ingesta de alimentos), pero pueden presentarse en las mucosas ocular, nasal, faríngea/esofágica o genital. La afección al resto del cuerpo puede presentarse varias semanas después, y se caracteriza por ampollas flácidas de contenido claro, las cuales rápidamente se convierten en erosiones. Las lesiones pueden ser localizadas o diseminadas, y suelen presentarse en zonas seboreicas (piel cabelluda, cara, tórax anterior y posterior) y en zonas de presión en las extremidades.
- **Pénfigo foliáceo (PF):** se caracteriza por ampollas superficiales en zonas seboreicas que suelen ser transitorias, y al romperse forman áreas descamativas que posteriormente se tornan en erosiones cubiertas por costras. No afecta mucosas.
- **Pénfigo paraneoplásico (PNP):** comúnmente se asocia a neoplasias como linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, timoma y enfermedad de Castleman, pudiendo presentarse antes o después de dicho diagnóstico.<sup>73</sup> En mucosas suele caracterizarse por una queilitis localizada o una estomatitis ulcerosa, con erosiones dolorosas que condicionan disfagia. Puede acompañarse de conjuntivitis cicatricial, queratitis y lesiones genitales dolorosas. Puede haber involucro faríngeo o esofágico, condicionando dolor a la deglución. Las lesiones cutáneas son polimorfas, y se han descrito como liquen plano-like, eritema multiforme-like, penfigoide-like, pénfigo vulgar-like y enfermedad de injerto contra huésped-like. La afección palmar suele ser común. Puede afectar las vías respiratorias (alveolitis, bronquiolitis obliterans, fibrosis pulmonar), lo cual puede poner en riesgo la vida.<sup>73</sup>
- **Escalas de severidad:** se recomienda emplear varias escalas para valorar la severidad y evaluar las opciones de tratamiento: SCA (superficie corporal afectada), PDAI (*Pemphigus Disease Area Index*) y ABSIS (*Autoimmune Bullous Skin Intensity and Severity Score*).<sup>74</sup>
  - PF leve (SCA < 5%, PDA < 15).
  - PV leve (SCA < 5%, PDA < 15).
  - PV/PF moderado (SCA > 5%, PDA > 15 y < 45).
  - PV/PF severo (SCA > 5%, PDA < 45). Otros: afección a múltiples mucosas (ocular, nasal, genital), dolor importante, lesiones en mucosa oral que se asocian a disfagia o pérdida de peso.<sup>74</sup>

### Histopatología y otros estudios

El diagnóstico se basa en cuatro criterios: un cuadro clínico (CC) compatible, hallazgos histopatológicos compatibles (HxH), prueba de inmunofluorescencia directa (IFD) en tejido perilesional y prueba de inmunofluorescencia indirecta

(IFID) o ELISA en suero positivas (p. ej., PV/PF: CC + IFD, o CC + HxH + IFID o ELISA).<sup>71</sup>

- **Estudio histopatológico:** se requiere biopsia de una ampolla reciente (< 24 horas), ya sea tomando la ampolla completa o 1/3 de ampolla y 2/3 de zona perilesional, donde se espera observar, en caso de PV, ampolla intraepidérmica con acantólisis suprabasal; PF: acantólisis en el estrato granuloso, y PNP: acantólisis intraepidérmica, hendidura suprabasal, disqueratinocitos, vacuolización de la capa basal y exocitosis de linfocitos hacia la epidermis.<sup>72</sup>
- **IFD:** se requiere tomar biopsia de tejido perilesional a una ampolla reciente (hasta 1 cm), y transportar en un medio especial (criocámara o solución salina en < 36 horas). Se espera observar depósitos de C<sub>3</sub> e IgG en patrón lineal o granular en la superficie de los queratinocitos. En el caso de PNP el patrón es lineal en la unión dermoepidérmica.<sup>73</sup>
- **IFID:** se realiza tomando suero del paciente y se expone a mucosa de esófago de mono o piel humana, o cultivos de células que expresan Dsg1 y 3, buscando autoanticuerpos contra la superficie de los queratinocitos. El patrón característico se describe como “en panal de abejas” o “en red”. En el pénfigo paraneoplásico se utilizan otros sustratos (vejiga de rata) para encontrar autoanticuerpos contra plakinas.<sup>73</sup>
- **ELISA para autoanticuerpos contra Ds1 y Ds3.** Se encuentran presentes en 95% de los pacientes. Son útiles en casos en los que la IFD es negativa, y para monitorear la respuesta al tratamiento.<sup>73</sup>
- **Otros estudios de laboratorio:** biometría hemática completa, química sanguínea con panel renal/hepático, electrolitos séricos, panel de hepatitis para monitorear el tratamiento. También se recomienda, de acuerdo a cada caso, prueba de embarazo, escrutinio para tuberculosis latente (PPD o QuantiFERON TB Gold) y ultrasonido abdominal.<sup>71</sup>

### Enfermedades asociadas

En 70 a 80% de los casos de pénfigo paraneoplásico están asociados a procesos linfoproliferativos (linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica), el resto a tumores sólidos como timoma o enfermedad de Castleman. Se han reportado casos en población china asociados a miastenia *gravis*.<sup>72</sup>

### Tratamiento

Las medidas generales incluyen baños con antisépticos (clorhexidina), uso de apósitos en áreas denudadas, emolientes y compresas, uso de analgésicos (antiin-

flamatorios no esteroideos, opioides) en caso necesario, protectores de mucosa en lesiones orales, adecuada higiene dental, evitar procedimientos dentales en caso de actividad y terapia nutricional.<sup>71</sup>

El tratamiento farmacológico se selecciona de acuerdo a la severidad de la enfermedad y la variedad de pénfigo:

- **Pénfigo foliáceo leve:** terapia de primera línea: esteroides tópicos de alta potencia, dapsona (de 50 a 100 mg/día), corticosteroides sistémicos (CS) (prednisona de 0.5 a 1.0 mg/kg/día), o rituximab (dos infusiones de 1 g cada dos semanas), solo o asociado a CS. Como terapia de segunda línea: rituximab (mismo esquema) solo o en combinación con CS, o CS combinado con azatioprina (de 1 a 2.5 mg/kg/día) o micofenolato de mofetilo (MMF) (2 g/día) si no se tiene rituximab disponible.<sup>71</sup>
- **PV leve:** primera línea: rituximab y CS (mismo esquema) o CS combinado con azatioprina/MMF. Segunda línea: agregar rituximab o subir la dosis de CS (prednisona: 1 mg/kg/día).<sup>71</sup>
- **PF/PV de moderado a severo:** primera línea: rituximab (dos infusiones de 1 g cada dos semanas), además de CS (prednisona 1 mg/kg/día) o CS (prednisona de 1 a 1.5 mg/kg/día) combinado con azatioprina/MF. La respuesta debe observarse a las tres a cuatro semanas, si no se sugiere aumentar la dosis de CS (prednisona de 1 a 1.5 mg/kg/día) o dar pulsos de corticosteroides (metilprednisolona de 0.5 a 1 g/día o dexametasona 100 mg/día por tres días consecutivos cada tres a cuatro semanas).<sup>71</sup>

Otros tratamientos: ciclofosfamida (en pulsos: 50 mg/día o de 500 a 750 mg/mes). Inmunoglobulina intravenosa (IVIG), 2 g/kg/ciclo, de dos a cinco días consecutivos cada tres a cuatro semanas. Plasmaféresis (inmunoabsorción): dos ciclos en tres a cuatro días consecutivos cada cuatro semanas).<sup>71</sup>

### Terapia biológica aprobada

Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD-20 que bloquea la acción de los linfocitos B; es la única terapia biológica autorizada en pénfigo, basándose en ensayos clínicos aleatorizados, en los que demostró remisiones completas en 89% de los pacientes tratados con PV/PF de recién inicio, en comparación con 34% en los tratados con prednisona. Adicionalmente 70% de los pacientes pudieron suspender las dosis de prednisona seis meses después de iniciada la terapia, por lo que también se disminuyeron los efectos adversos asociados al tratamiento inmunosupresor.<sup>75</sup>

### Para recordar

- El pénfigo vulgar corresponde a un conjunto de enfermedades ampollasas

autoinmunitarias caracterizadas por ampollas y erosiones en piel y mucosas que pueden ser potencialmente letales.

- b. Es una enfermedad rara que requiere una evaluación adecuada por el especialista (dermatólogo), de preferencia con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes en un medio hospitalario.
- c. El rituximab es una terapia biológica de primera línea, altamente efectiva, que ha demostrado eficacia en la remisión de los síntomas y evita los efectos adversos del uso prolongado de corticosteroides.

## USOS NO AUTORIZADOS (OFF LABEL)

### Pioderma gangrenoso

Liliana Godínez Aldrete

#### Aspectos generales

El pioderma gangrenoso (PG) es una dermatosis neutrofílica con múltiples presentaciones clínicas.

#### Definición

Dermatosis neutrofílica heterogénea caracterizado por un infiltrado aséptico de neutrófilos y asociación con otras enfermedades inflamatorias o neoplásicas.<sup>76</sup>

#### Epidemiología

Es una dermatosis poco frecuente, con incidencia anual de 6.3/100 000 personas (Reino Unido).<sup>77</sup> Predomina en adultos de 20 a 50 años de edad, sin predilección de género; puede presentarse en niños.

#### Bases inmunitarias de la enfermedad

La fisiopatología no se conoce por completo; se caracteriza por:

- a. **Disfunción de los neutrófilos:** se ha documentado quimiotaxis, fagocitosis y acción bactericida alterada de los neutrófilos.
- b. **Alteraciones genéticas:** mutaciones del gen PSTPIP1, cromosoma 15, asociado a las formas sindromáticas de PG; mutaciones del cinasa Janus 2

(JAK2) y mutaciones genéticas asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (IL-8RA y el inhibidor tisular de la metaloproteinasa).<sup>78</sup>

- c. **Inflamación:** niveles elevados de IL-1 $\beta$  y su receptor, IL-8, Fas, FasL, CD40, CD40L, CXCL1/2/3 y CXCL-16, RANTES e interleucina-23 (IL-23) en el tejido de úlceras de PG.<sup>76</sup>

### Cuadro clínico

Presentación heterogénea, de curso indolente, agresivo o fulminante. La localización más frecuente es en las piernas, aunque se puede observar en cabeza, cuello y región perineal (niños).

Hasta 25% de los pacientes presentan fenómeno de patergia (antecedente de trauma como mecanismo de producción de las lesiones).

### Subtipos y/o clasificación

Variantes clínicas:

- a. **Ulcerativa:** forma más común, con úlceras necróticas de rápido crecimiento de bordes eritematovioláceos en sacabocado. Se asocia a enfermedades sistémicas.
- b. **Ampollosa:** se asocia a trastornos hematológicos, como leucemia mieloide aguda (LMA).
- c. **Vegetante:** forma más rara y benigna de PG, no está asociada a otra enfermedad.
- d. **Pustulosa:** variante clínica de PG más asociada a EII.
- e. **Formas atípicas:** periostomal, posquirúrgica o inducida por medicamentos.
- f. **Formas sindromáticas:** el PG se asocia a varios trastornos monogénicos o poligenéticos.

### Histopatología y otros estudios

El diagnóstico de PG es de exclusión; los hallazgos histopatológicos son inespecíficos y variables de acuerdo a la evolución y el subtipo clínico.

El protocolo de estudio debe incluir historia clínica y exploración física completa, biopsia en huso (borde y lecho de la úlcera), estudios de laboratorio (biometría hemática y reactantes de fase aguda, anticuerpos antinucleares (ANAS), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), crioglobulinas, panel de coagulación y anticoagulante lúpico, electroforesis de proteínas) y de imagen (ultrasonido Doppler o angiografía, colonoscopia y radiografías).<sup>79</sup>



## Enfermedades asociadas

Hasta en 75% de los casos las más frecuentes son EII, artritis inflamatoria y trastornos hematológicos. La prevalencia en EII es de 1.5 a 5%, siendo la segunda dermatosis más frecuente.<sup>77</sup>

## Tratamiento

No existen guías de tratamiento para PG, ya que existe poca evidencia.

El manejo debe incluir cuidados generales de la úlceras, evitar factores desencadenantes (patergia), control del dolor, tratamiento inmunosupresor tópico o sistémico, y en los casos resistentes a corticosteroides se puede considerar la terapia biológica.<sup>76</sup>

- a. **Terapia tópica:** indicada en enfermedad limitada. Se recomiendan esteroides de alta potencia, tópicos o intralesionales (borde de la úlcera), y tacrolimus por seis semanas.
- b. **Terapia sistémica:** pacientes con PG severa, progresiva o fulminante.
  - **Corticosteroides sistémicos:** tratamiento de primera línea. Prednisona de 0.5 a 1.0 mg/kg/día y metilprednisolona IV a dosis de 1 000 mg/día.
  - **Ciclosporina:** terapia de segunda línea, casos resistentes a corticosteroides o en terapia prolongada. Dosis sugerida: de 2.5 a 5 mg/kg/día.
  - **Otros inmunosupresores:** se han utilizado con éxito, pero tienen bajo nivel de evidencia.

## Terapia biológica no aprobada

- a. **Anti-TNF:** un ensayo clínico controlado (ECC) realizado por Brooklyn en 30 pacientes con infliximab a dosis de 5 mg/kg, administradas por seis semanas (dosis 0, 2 y 6 semanas), observando mejoría en 69 vs. 21% con placebo.<sup>76</sup>  
Existen series de casos reportados con adalimumab (9 pacientes) y etanercept (8/11 pacientes) con mejoría.<sup>76</sup>
- b. **Inhibidores de IL-1β:** canakinumab mostró mejoría en un estudio realizado en cinco pacientes a las cuatro semanas, y remisión completa en 3/5 a las 16 semanas.<sup>76</sup> Anakinra fue utilizado en tres estudios, con poca mejoría.
- c. **Inhibidor de IL-12/IL-23:** serie de dos pacientes con PG que respondieron favorablemente.<sup>76</sup>

## Para recordar

- a. El PG es una dermatosis neutrofílica poco frecuente cuyo diagnóstico es de exclusión; no existen marcadores serológicos ni hallazgos histopatológicos específicos.

b. Puede asociarse hasta en 75% con enfermedades sistémicas.

c. No existen guías de tratamiento, y las terapias actualmente usadas se basan en estudios con bajos niveles de evidencia.

## Esclerodermia

Karla del Rocío Macías García

### Aspectos generales

Caracterizada por daño vascular, fibrosis y acumulación de colágeno.<sup>80,81</sup>

### Definición

Del griego *sclero*, duro, y *derma*, piel: engrosamiento de piel y tejido conectivo.<sup>80</sup>

### Epidemiología

Prevalencia en EUA de 276 a 300 casos por millón e incidencia de 20 casos por millón por año; afecta más a mujeres que a hombres (4.6:1); es más severa en afroamericanos y nativos americanos. Rara en niños y tiene peor pronóstico.<sup>82,83</sup>

### Bases inmunitarias de la enfermedad

- a. Factores genéticos y ambientales: alteración de linfocitos B y T y macrófagos.<sup>80</sup>
- b. Alteraciones inmunitarias: autoanticuerpos como anticentrómero, antitopoisomerasa I y anti-RNA polimerasa III, entre otros.<sup>80</sup> La progresión se debe sobre todo a proliferación de fibroblastos y daño endotelial.<sup>80</sup>

### Cuadro clínico

Induración de la piel, pigmento de la piel, alopecia y pérdida de la grasa. El manejo debe establecerse en la fase activa, ya que la fibrosis es irreversible. Si evoluciona puede provocar restricción del movimiento, edema, mialgias y artralgiás, dificultad respiratoria, dolor de pecho, disfagia, reflujo y falla renal.<sup>80,81</sup>

### Subtipos y/o clasificación

- a. **Localizada (morfea):** linear, placa limitada, disseminada, generalizada, panesclerótica o mixta.<sup>80,83</sup>