

Oftalmología clínica y experimental

Publicación científica del Consejo Argentino de Oftalmología · Volumen 16 · Suplemento 2 (2023) · ISSN e 2718-7446

PENFIGOIDE DE LAS MUCOSAS REVISIÓN DE CONCEPTOS Y CONSENSO TERAPÉUTICO INTERSOCIETARIO



OCE

16.S2

CAO

Oftalmología clínica y experimental

Volumen 16 • Suplemento 2 (2023)

Penfigoide de las mucosas: revisión de conceptos y consenso terapéutico intersocietario

Gustavo Javier Galperín

María Emilia Candiz

Olga Lucía Forero

Marcelo Label

Mónica Di Milia

Alejandro Aguilar

Mónica Bolatti

Ricardo Brunzini

Alejandro Berra

Martín Berra

y el grupo colaborativo de la Sociedad Argentina de Dermatología

Oftalmol Clin Exp (ISSNe 1851-2658)

2023; 16(S2): eS1-eS23.

Oftalmología clínica y experimental

Volumen 16 • Suplemento 2 (2023)



AUTORES

Dr. Gustavo D. Galperín

Doctor en Medicina por la Universidad de Buenos Aires
Médico oftalmólogo del Hospital Oftalmológico "Dr. Pedro Lagleyze".
Presidente de la Sociedad Argentina de Superficie Ocular (SASO)
(2022-2023).

Dra. María Emilia Candiz

Médica dermatóloga de planta, Unidad de Dermatología, Hospital
"Francisco J. Muñiz", Buenos Aires.
Docente de la Carrera de Médico Especialista en Dermatología de la
Universidad de Buenos Aires.
Coordinadora del Grupo de Trabajo Enfermedades Ampollares
Autoinmunes de la Sociedad Argentina de Dermatología (SAD).

Dra. Olga Lucía Forero

Médica dermatóloga de planta, Unidad de Dermatología, Hospital
"Francisco J. Muñiz", Buenos Aires.
Docente de la Carrera de Médico Especialista en Dermatología de la
Universidad de Buenos Aires.
Excoordinadora del Grupo de Trabajo Enfermedades Ampollares
Autoinmunes de la Sociedad Argentina de Dermatología (SAD).

Dr. Marcelo Label

Doctor en Medicina por la Universidad de Buenos Aires.
Encargado del sector de Enfermedades Ampollares Autoinmunes del
Hospital José M. Ramos Mejía (1988-2021).

Dra. Mónica Di Milia

Médica dermatóloga por la Universidad de Buenos Aires.
Sector de Enfermedades Ampollares Autoinmunes del Hospital José
M. Ramos Mejía.
Docente de la Carrera de Especialista de Dermatología de la
Universidad de Buenos Aires.

Dr. Alejandro Aguilar

Médico oftalmólogo por la Universidad de Buenos Aires
Fundador y expresidente de la Sociedad Argentina de Superficie
Ocular (SASO).
Consultorio de Superficie Ocular Dr. Aguilar, San Isidro, Buenos Aires.

Dra. G. Mónica Bolatti

Médica oftalmóloga por la Universidad de Buenos Aires.
Ex-jefa del Servicio de Plástica y Vías Lagrimales del Hospital
Oftalmológico "Dr. Pedro Lagleyze", Buenos Aires.
Ex-jefa de grupo de trabajo de Superficie Ocular del Hospital "Pedro
Lagleyze".

Dr. Ricardo Brunzini

Médico oftalmólogo por la Universidad de Buenos Aires.
Especialista en infecciones oculares y superficie ocular.
Expresidente de la Sociedad Argentina de Superficie Ocular (SASO).

Dr. Alejandro Berra

Bioquímico por la Universidad de Buenos Aires y doctor en Inmunología.
Investigador principal del CONICET.
Director de AmniosBMA.
Director de la Unidad 4, Centro de Medicina Traslacional (CEMET),
Buenos Aires.

Dr. Martín Berra

Especialista en córnea y superficie ocular.
Jefe de Transplantes del Hospital Oftalmológico "Dr. Pedro Lagleyze",
Buenos Aires.
Director médico de Diagnóstico Ocular, Buenos Aires.

Grupo colaborativo de la Sociedad Argentina de Dermatología

María del Pilar Beruschi, Luciana Cabral Campana, David De Luca,
Cynthia Dickson, Ramón Fernández Bussy (h), M. Inés Hernández,
Ada L. López Di Noto, Diego Martín Lorient, Sabrina Meik, Ana
Mordoh, Micaela Ota, Julia Riganti, Graciela Rodríguez Costa, Ana
Clara Torre, Guido Ubaldini, Cecilia Veciño Rodríguez.

Penfigoide de las mucosas: revisión de conceptos y consenso terapéutico intersocietario

Autor corresponsal

Dr. Gustavo Javier Galperín
Hospital Oftalmológico Pedro Lagleyze
Av. Juan B Justo 4151
(C1416DJI) Buenos Aires
Argentina
+54 (11) 4588-6000
galperingustavo@gmail.com

Resumen

El penfigoide de las membranas mucosas es un grupo heterogéneo de enfermedades ampollares autoinmunes inflamatorias crónicas que comprometen las mucosas y en ocasiones, la piel.

En la *Guía intersocietaria de manejo de penfigoide de las membranas mucosas* publicada en 2023, la Sociedad Argentina de Dermatología y la Sociedad Argentina de Superficie Ocular realizaron una revisión bibliográfica sobre los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, las manifestaciones clínicas en las diferentes mucosas, las opciones de tratamiento sistémico y el manejo de la superficie ocular.

Palabras clave: penfigoide de las membranas mucosas, penfigoide, superficie ocular, dermatología, oftalmología.

Mucous membrane pemphigoid: review of concepts and intersocietal therapeutic consensus

Abstract

Pemphigoid of the mucous membranes is a heterogeneous group of chronic inflammatory autoimmune blistering diseases that compromise the mucous membranes and sometimes the skin.

In the *Guía intersocietaria de manejo de penfigoide de las membranas mucosas* published in 2023, the Argentine Society of Dermatology and the Argentine Society of Ocular Surface carried out a bibliographical review on the pathophysiological mechanisms of the disease, the clinical manifestations in the different mucous membranes, the systemic treatment options and the management of the ocular surface.

Keywords: pemphigoid of the mucous membranes, pemphigoid, ocular surface, dermatology, ophthalmology.

Penfigoide de mucosa: revisión de conceptos e consenso terapéutico intersocietario

Resumo

O penfigoide de membrana mucosa é um grupo heterogêneo de doenças autoimunes inflamatórias crônicas com formação de bolhas que envolvem as membranas mucosas e, às vezes, a pele.

Na *Guía intersocietaria de manejo de penfigoide de las membranas mucosas* publicada em 2023, a Sociedade Argentina de Dermatología e a Sociedade Argentina de Superfície Ocular realizaram uma revisão da literatura sobre os mecanismos fisiopatológicos da doença, as manifestações clínicas nas diferentes mucosas, as opções de tratamento sistêmico e o manejo da superfície ocular.

Palavras-chave: penfigoide de membrana mucosa, penfigoide, superfície ocular, dermatología, oftalmología.

1. Introducción

El penfigoide de las membranas mucosas (PMM) o penfigoide de las mucosas, enfermedad anteriormente llamada penfigoide cicatricial, es un grupo heterogéneo de enfermedades ampollares autoinmunes inflamatorias crónicas que comprometen principalmente las mucosas (oral, ocular, nasal, faríngea, laríngea, esofágica, anogenital) y en ocasiones también la piel, con tendencia a dejar secuelas cicatriciales¹. Es una entidad poco frecuente, con una incidencia estimada en Europa de 0,8-2 casos nuevos por millón de habitantes por año¹. Es dos veces más frecuente en mujeres y usualmente se presenta entre la sexta y la octava década de la vida, aunque se puede observar también en pacientes más jóvenes¹⁻².

Esta enfermedad representa un desafío diagnóstico y terapéutico dado que además de su baja frecuencia se le agrega una gran diversidad de posibles presentaciones clínicas, lo que ocasiona muchas veces diagnósticos tardíos con importantes secuelas que afectan notablemente la calidad de vida de los pacientes¹.

Se identifican entonces dos problemas claros con esta enfermedad: uno relacionado con su diagnóstico oportuno y el otro está vinculado con su manejo terapéutico, que debe ser sistémico, más allá de que la enfermedad se exprese principalmente con signos locales. Esto hace que se agregue más complejidad a su manejo, ya que al diagnóstico potencialmente tardío también se le suma un tratamiento sistémico frecuentemente demorado, inadecuado y por lo tanto, ineficiente. Eso es algo que se observa en oftalmología, cuando cuadros de inflamación crónica de superficie ocular se tratan solamente de forma tópica ocular por décadas cuando en realidad son casos de PMM enmascarados como las conjuntivitis crónicas y/o síndromes de ojos secos².

Un primer concepto que se debe comprender y remarcar es que en el PMM existe un compromiso de diferentes mucosas y esto involucra a varios especialistas, por lo cual el manejo de estos pacientes requiere de un enfoque multidisciplinario. Por eso, en 2023, la Sociedad Argentina de Dermatología en conjunto con la Sociedad Argentina de Superficie Ocular publicaron una *Guía intersocietaria del manejo del penfigoide de las mucosas*³ para tratar el tema en forma integral. Teniendo en cuenta que estos pacientes son principalmente cuidados por médicos de ambas especialidades, pero que también en muchas situaciones intervienen hematólogos, reumatólogos, especialistas en medicina interna e incluso en ocasiones psiquiatras y psicólogos, resulta relevante revisar además conceptos de esta patología en un contexto multidisciplinario. Este trabajo comparte gran parte del material realizado en la guía previamente nombrada, pero en este caso con un enfoque más orientado al médico oftalmólogo. Asimismo, se comparte con la guía intersocietaria el desarrollo de un consenso terapéutico que considera aspectos prácticos y actuales en relación con la disponibilidad de medicamentos en la Argentina.

A continuación se presentarán conceptos actuales sobre la anatomía y la fisiología de la conjuntiva, la fisiopatología del PMM, sus manifestaciones clínicas poniendo énfasis en el área ocular, además de describir sus pautas diagnós-

ticas y establecer finalmente un consenso sobre su tratamiento.

2. Conjuntiva normal: anatomía y fisiología básica

Antes de revisar y describir la fisiopatogenia de esta enfermedad, se hará un abordaje desde el área de la oftalmología para conocer aspectos del estado normal de la conjuntiva, revisando su anatomía y su fisiología.

Anatomía

La conjuntiva es una mucosa clara semitransparente que recubre la cara interna de los párpados superiores e inferiores (denominada conjuntiva tarsal) y en su parte más distal genera los fondos de saco inferior y superior (denominada conjuntiva de los fórnixes); cubre también la parte anterior del globo ocular sin tapizar la córnea y allí se denomina conjuntiva bulbar⁴. Sobre la esclera la conjuntiva es móvil; en cambio sobre los tarsos se adhiere firmemente y por su transparencia permite ver los detalles de los tejidos por debajo de aquellos. Su nombre procede del hecho que conecta o reúne los párpados a los ojos (*conjungere* = reunir).

La unión de las conjuntivas forma tres fondos de saco y un pliegue extensible —conocido como *plica semilunaris*— ubicada en el sector nasal; esto permite al globo ocular y a los párpados moverse con facilidad independientemente unos de otros.

La conjuntiva tarsal superior dejará ver sin dificultad el recorrido de las glándulas de Meibomio como trazos amarillentos y las arcadas vasculares ascendente y descendente; también es posible visualizar papilas, normalmente en escasa cantidad (si habita en ciudades con alta polución ambiental este número se incrementará). En el tarso inferior, de menor desarrollo, el recorrido de las glándulas de Meibomio es más breve y las arcadas vasculares no se aprecian con la misma nitidez⁵. En el fondo de saco inferior (fórnix) es posible observar un fino hilo de secreción mucosa y por transparencia, los vasos de los plexos venosos profundos; además, folículos escasos.

El pliegue semilunar representa un vestigio de la membrana nictitante de los animales y se trata de un repliegue conjuntival que actúa como fórnix invertido que permite la aproximación de los puntos lagrimales del lago lagrimal para su posterior drenaje. La carúncula en el sector nasal es una formación saliente pequeña que se halla en la parte más interna de la fisura o hendidura palpebral, entre ambos puntos lagrimales. A 2 o 3 mm de distancia del limbo (área de unión entre la esclera y la córnea), el epitelio de la conjuntiva cambia de cuboide a estratificado no queratinizado para luego continuar con el epitelio corneal. A este nivel se encuentran las células germinales o *stem cells*, de gran importancia en la epitelización de la córnea⁶.

Fisiología

Toda la superficie ocular, con la conjuntiva, la córnea y los párpados, funcionan como una única unidad anatómica y funcional para conservar los medios ópticos transparentes. En caso de alterarse alguna de estas estructuras, las otras también se verán afectadas con el tiempo.

La conjuntiva interviene en la formación del film lagrimal; la secreción lagrimal se genera por las glándulas lagrimales accesorias, que producen un 10% del material acuoso. Forma mucus por sus glándulas caliciformes, de importancia vital en la estabilidad del film lagrimal y transparencia corneal. Se excreta un volumen de unos 2,5 microlitros/día. Las secreciones acuosa y mucosa se producen durante las 24 horas⁷.

El epitelio conjuntival sintetiza MUC1 mucin que fija el film lagrimal y MUC4 que forma la porción mucosa de las lágrimas⁸. Además, interviene en la eliminación mecánica de cuerpos extraños hacia la carúncula y se barren con el lagrimeo. Está encargado de mantener una flora microbiana normal por sus atributos mecánicos y biológicos con células inmunocompetentes.

La sustancia propia del epitelio conjuntival contiene células plasmáticas, linfocitos y neutrófilos, IgM, IgG e IgA extracelular y lisozima lagrimal. Por último, permite contener la lágrima en los fondos de saco y en el espacio generado entre el párpado y el globo ocular. En síntesis, toda la

superficie ocular, con la conjuntiva, la córnea y los párpados, funciona como una única unidad anatómica y funcional para conservar los medios ópticos transparentes y de alterarse alguna de estas estructuras, con el tiempo las otras también se verán afectadas de algún modo⁹.

3. Fisiopatología

Concepto de blancos antígenicos

El PMM presenta un perfil antigénico heterogéneo¹⁻², con auto-anticuerpos (aAc) dirigidos contra distintos componentes de la zona de membrana basal (fig. 1).

Estos son:

1. BP180, también llamado antígeno (Ag) menor del penfigoide ampollar o BPAg2 o colágeno XVII, de ubicación transmembrana en el hemidesmosoma.

2. BP230 o Ag mayor del penfigoide ampollar o BPAg1, de localización intracitoplasmática en el hemidesmosoma.
3. Integrina 6-4.
4. Laminina 332 (antes llamada epiligrina o laminina 5) ubicada a nivel de la lámina lúcida inferior y lámina densa superior.
5. Colágeno VII, principal componente de las fibrillas de anclaje de la sublámina densa.

La variedad de Ag involucrados se relaciona con el gran espectro clínico de esta enfermedad. Se consideran Ag mayores del PMM al BP180 y a la laminina 332. La presencia de aAc contra esta última se asocia con formas severas de la enfermedad¹⁰⁻¹¹.

Fisiopatogenia

El PMM es una enfermedad ampollar con pérdida de la tolerancia inmune contra los diversos

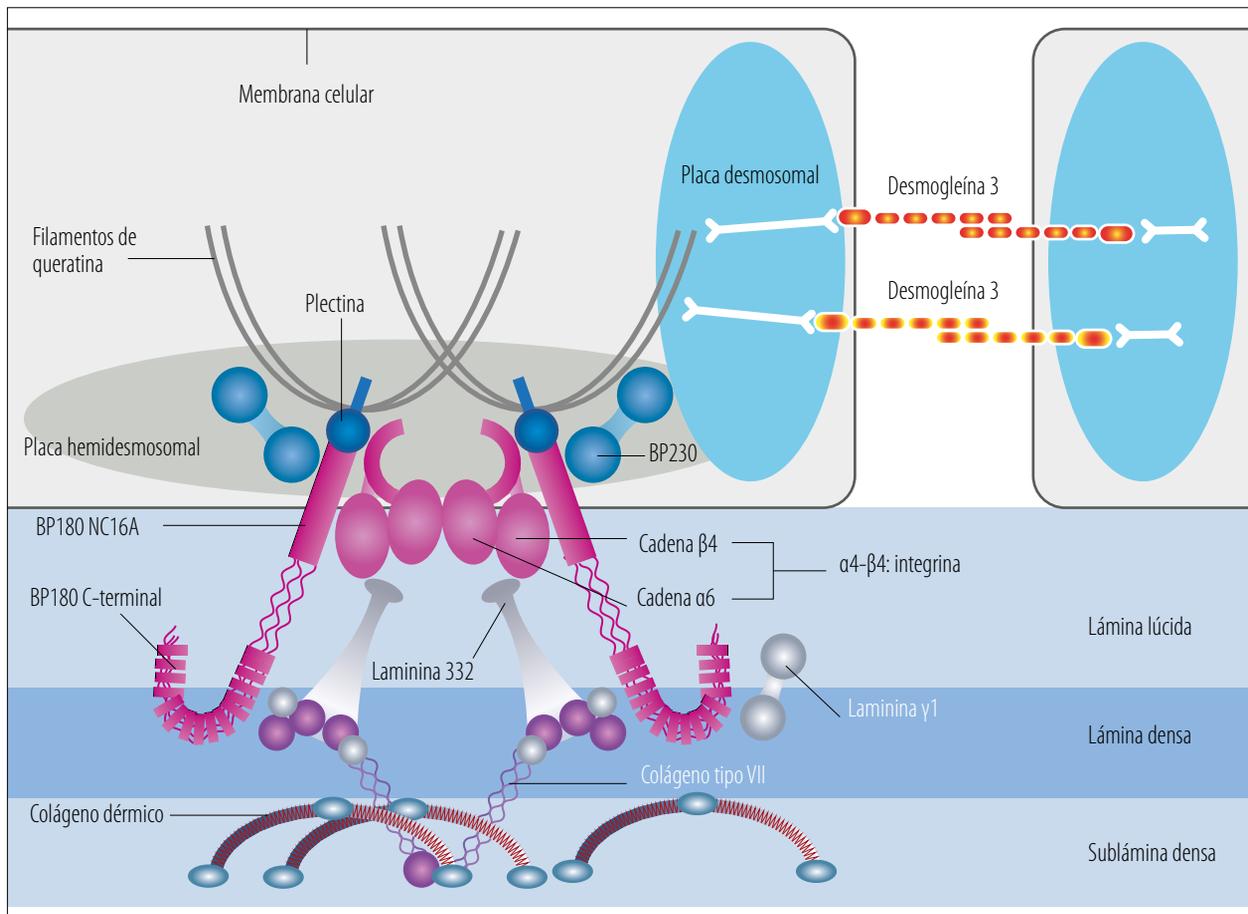


Figura 1. Blancos antígenicos de la zona de la membrana basal.

Tabla 1. Blancos antigénicos y relación con diferentes fenotipos en PMM

Antígeno	Localización	Asociación a PMM
BP180 (BPAg2)	Proteína transmembrana del hemidesmosoma	Principal blanco antigénico del PMM (70%) No asociado a fenotipo específico Mayor gravedad ante la presencia de aAc IgG e IgA
BP230 (BPAg1)	Proteína intracelular del hemidesmosoma	Blanco antigénico poco frecuente (9%-28%)
Laminina 332	Lámina lúcida inferior y lámina densa superior	25% de los pacientes con PMM presentan aAc contra este Ag Se asocia a fenotipos más severos con compromiso de la mucosa oral, faríngea, laríngea y traqueal.
Colágeno VII	Localización en la lámina densa y sublámina densa	Blanco antigénico poco frecuente (4%) Asociación con mayor gravedad del cuadro clínico
$\alpha 6\beta 4$ integrina	Componente transmembrana del hemidesmosoma, media la interacción de los queratinocitos con la laminina 332	aAc específicos contra la subunidad $\alpha 6$ están presente en PMM oral. aAc específicos contra la subunidad $\beta 4$ están presentes en PMM ocular o en las formas generalizadas.

Modificado de: Forero OL, Candiz ME, Olivares L.³⁴

blancos antigénicos mencionados en el párrafo anterior, que se caracteriza por el depósito lineal de inmunoglobulinas (Ig) G y/o A y fracción C3 del complemento en dicha región¹. Los aAc desencadenan una respuesta inmunológica y debilitan la unión entre la zona de membrana basal y el epitelio suprayacente. Como parte de esta respuesta inflamatoria crónica, los fibroblastos se activan y producen fibrosis, que se traduce en la remodelación tisular y la formación de cicatrices típicas de la enfermedad. Sin embargo, la mayor parte de los aspectos de la compleja fisiopatogenia del PMM no están dilucidados hasta el momento¹⁻².

El principal blanco antigénico es el BP180 que juega un rol primordial en la fijación de los queratinocitos a la zona de membrana basal y en la integridad de los hemidesmosomas, tanto en la piel como en las mucosas y en el epitelio corneal. Presenta sectores específicos reconocidos por los aAc, llamados epítomos, entre los que se destacan el NC16A y el epítomo C-terminal. Si bien el impacto contra BP180 no genera ningún fenotipo específico de PMM, la presencia de aAc IgG en combinación con IgA se traduce en manifestaciones clínicas más graves¹²⁻¹³.

Otro Ag de relevancia clínica es la laminina 332, que también cumple un papel fundamental en el

anclaje del epitelio a la zona de membrana basal. Los pacientes portadores de aAc contra este Ag presentan compromiso mucoso más severo con afectación de la mucosa oral, faríngea, laríngea y traqueal¹⁴. En la tabla 1 se detallan los blancos antigénicos asociados al PMM y su relación con los diferentes fenotipos^{2, 15-16}.

4. Manifestaciones clínicas

El PMM abarca un espectro de modalidades clínicas o fenotipos que incluyen la forma localizada (con compromiso exclusivo oral u ocular) y las formas cutáneo-mucosas, que se pueden presentar de manera limitada o generalizada con afectación de varias mucosas^{2, 17}.

Cuando los pacientes solo presentan compromiso oral y/o cutáneo tienen baja tendencia a desarrollar cicatrices y se definen como grupo de “bajo riesgo”. Los pacientes de “alto riesgo” son los que manifiestan compromiso ocular, nasofaríngeo, laríngeo, esofágico y ano-genital; sitios en donde la propensión a generar cicatrices se asocia a peor pronóstico a pesar del tratamiento¹.

A continuación se describirán en primer lugar las manifestaciones oftalmológicas para poste-

riormente describir las manifestaciones cutáneas, en cavidad oral y finalmente en otras mucosas.

Manifestaciones clínicas oftalmológicas

El PMM ocular es una enfermedad de curso crónico, insidioso y progresivo, caracterizada por presentar exacerbaciones y remisiones de su cuadro inflamatorio¹⁸⁻¹⁹. Su diagnóstico se basa principalmente en sus hallazgos clínicos²⁰⁻²¹.

El diagnóstico en estadios tempranos es dificultoso y su presentación, aunque puede ser asimétrica, es bilateral¹⁸⁻¹⁹. Durante las etapas iniciales los pacientes presentan síntomas no específicos tales como irritación, ardor, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño. En la biomicroscopía (examen con lámpara de hendidura) se observa dilatación vascular conjuntival, presentación de mucus que queda atrapado en el fórnix y/o conjuntivitis crónica inespecífica.

Según la experiencia de los autores, en estos momentos iniciales es cuando se observa epitelización de los ángulos internos con aplanamiento o pequeños simbléfaron de la carúncula (fig. 2a) y los puntos lagrimales fimóticos u ocluidos acompañados de fibrosis subconjuntival en conjuntiva tarsal superior e inferior²²⁻²³. En ocasiones, durante esta etapa inicial, se observan estas fibrosis como una fina red linear en la conjuntiva. Puede existir epitelopatía con rosa de bengala o lisamina Green+, más en la conjuntiva²⁴.

La conjuntivitis puede remitir por un tiempo variable pero a pesar de esa aparente calma clínica, la progresión de la fibrosis continúa conduciendo a la formación de cicatrices conjuntivales y encogimiento de la conjuntiva; los fondos de sacos se acortan y terminan formando el simbléfaron. Éste es más frecuente y notorio en el fondo de saco inferior y se puede evidenciar mejor cuando el paciente dirige su mirada arriba y se desplaza el párpado inferior para abajo²⁵.

En la evolución, la anatomía de párpados y anexos comienza a deformarse, se modifica la normal arquitectura de la superficie ocular que lleva a una alteración de la congruencia entre los párpados y esa superficie¹⁸. Las cicatrices subconjuntivales alteran la orientación de las

pestañas causando triquiiasis y distiquiiasis que dominan el cuadro, junto con el entropión cicatricial, dañando aún más la córnea.

Suele presentarse disfunción de glándulas de Meibomio más obstrucción de los conductos lagrimales excretorios y existe sequedad ocular multifactorial, secundaria a una alteración cualitativa y cuantitativa de la película lagrimal¹⁸.

Los defectos epiteliales y estromales de la córnea originan neovasos que crecen rápidamente pudiendo en estos momentos existir perforación, queratitis infecciosa/endoftalmitis hasta terminar transformando a la superficie ocular en una completa cicatriz vascularizada con anquilobléfaron (fusión palpebral y adherencia de la piel del párpado a la conjuntiva) e inmovilización del globo ocular^{19, 25}.

Mondino y Brow clasificaron su evolución según la pérdida en porcentaje de la profundidad del fórnix inferior²⁶.

- Fórnix normal aproximadamente 11 mm.
- Estadio 1: pérdida del 25% de la profundidad del fórnix inferior.
- Estadio 2: pérdida entre el 25% y 50% de la profundidad del fórnix inferior.
- Estadio 3: pérdida entre el 50% y 75% de la profundidad del fórnix inferior.
- Estadio 4: pérdida mayor del 75% de la profundidad del fórnix inferior.

Foster realiza su clasificación basada en los signos clínicos y en su progresión en cuatro estadios^{18, 27}. Se trata de la clasificación clínica más utilizada.

- Estadio 1: conjuntivitis crónica y fibrosis subconjuntival (fig. 2b).
- Estadio 2: cicatrización y contracción conjuntival, distorsión y acortamiento de los fórnix (fig. 2c).
- Estadio 3: simbléfaron, cicatrices conjuntivales, entropión (fig. 2d).
- Estadio 4: xerosis, anquilobléfaron, adhesión entre los párpados y el globo ocular con disminución de su movilidad. Queratinización de la córnea, úlceras y neovascularización (fig. 2e).

Según la experiencia de los autores, habitualmente se agrega en el estadio 1 la epitelización de los ángulos internos, simbléfaron o aplanamiento



Figura 2a. Simbléfaron de la carúncula.

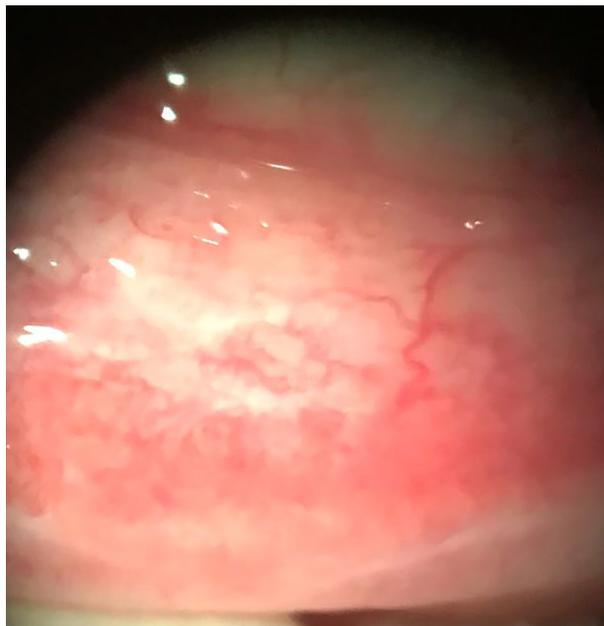


Figura 2b. Foster 1: fibrosis subconjuntival.



Figura 2c. Foster 2: disminución de la profundidad del fondo de saco (fórnix).

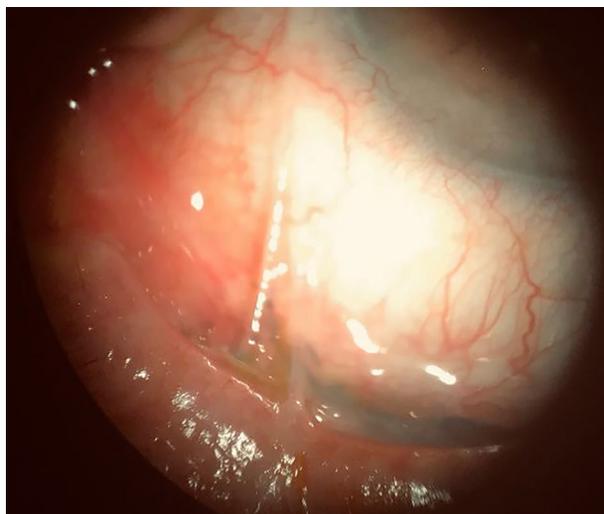


Figura 2d. Foster 3: simbléfaron.



Figura 2e. Foster 4: anquilobléfaron,

miento de carúnculas y la fimosis u oclusión de los puntos lagrimales.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con atopías, radiación, tracoma, rosácea ocular, neoplasias conjuntivales y otras enfermedades autoinmunes como enfermedad de IgA, enfermedad de injerto contra huésped²⁸⁻²⁹. La enfermedad no tratada progresa en el 75% de los casos a la ceguera²³.

Compromiso cutáneo

Las lesiones cutáneas se presentan entre el 25% y el 30% de los pacientes y típicamente afectan cabeza, cuello y zona superior del tronco². Están representadas por placas eritematosas sobre las que asientan ampollas tensas y erosiones de diferentes tamaños, acompañadas en general de prurito y ardor, con el posterior desarrollo de cicatrices atróficas. Si el cuero cabelludo está involucrado, la secuela es una alopecia cicatricial. En ocasiones las lesiones se pueden extender y comprometer a otras partes del cuerpo.

En casos muy raros (variedad de Brunsting-Perry) la enfermedad se manifiesta de inicio o exclusivamente en piel de cabeza, cuello y tronco superior con ampollas, erosiones, costras y atrofia cicatricial, y puede permanecer sólo en esa localización o bien comprometer mucosas posteriormente (principalmente mucosa oral)^{1, 30-31}.

Compromiso en cavidad oral

Cualquier sitio de la mucosa podría verse comprometido pero la mucosa gingival es el sitio de inicio más frecuente donde las primeras etapas de la enfermedad se caracterizan por presentar edema blanquecino que le otorga a la mucosa un aspecto glaseado². Algunas de estas lesiones evolucionan a erosiones que conforman una gingivitis erosiva.

En segundo lugar, puede haber afección con erosiones en paladar blando y mucosa yugal, donde las lesiones son un desafío terapéutico debido al traumatismo de los movimientos masticatorios². La afectación de los laterales de la lengua y del piso de la boca es menos frecuente.

Al remitir la enfermedad se pueden evidenciar máculas blanquecinas residuales y bridas cicatriciales a nivel del fondo de surco de encías. El compromiso de la mucosa oral genera una gran morbilidad debido al dolor y la dificultad en la ingesta³²⁻³³.

Compromiso de otras mucosas

El PMM puede afectar otras mucosas como la nasal, faríngea, laríngea, esofágica, urogenital y anal². En estas localizaciones las secuelas cicatriciales generan gran disfunción y morbi-mortalidad con alteración en la calidad de vida.

Mucosa naso-faríngea: se pueden evidenciar erosiones, costras y sinequias. A nivel nasal, los síntomas más frecuentes incluyen epistaxis, rino-rrhea y obstrucción nasal. A nivel faríngeo generan disfagia u odinofagia.

Mucosa laríngea: su compromiso puede generar tos, disfonía, disnea y obstrucción laríngea que puede poner en riesgo la vida.

Mucosa esofágica: su afección es rara y se observa en pacientes con enfermedad diseminada. El síntoma principal es la disfagia y las cicatrices en esta localización pueden llevar a constricción esofágica.

Mucosa ano-genital: las zonas más afectadas son la vulvar, el introito vaginal, el glande y el prepucio¹⁻².

5. Diagnóstico

Diagnóstico de PMM extraocular

Según la localización de las lesiones, el diagnóstico se realiza a través de la histopatología con hematoxilina-eosina, la inmunofluorescencia directa (IFD) de la biopsia de piel, mucosa oral u otra mucosa afectada y/o de pruebas serológicas como la inmunofluorescencia indirecta (IFI) con técnica de *salt split* y/o ELISA². Otras técnicas diagnósticas muy precisas pero más complejas como el inmunoblot y la inmunoprecipitación se reservan para trabajos de investigación y no están disponibles para la práctica asistencial en la Argentina.

Con respecto de la histopatología de la piel, al igual que en otras dermatosis ampollares autoinmunes (DAA), lo ideal es hacer la toma de biopsia de una ampolla pequeña que se abarque de forma completa con el *punch* (sacabocados) y, en el caso de no ser posible, incluir el borde de la ampolla de forma tal que el techo y el piso queden unidos². Las biopsias del centro de la ampolla de lesiones erosionadas o ulceradas no suelen aportar suficiente información útil para el diagnóstico. Los hallazgos son a menudo inespecíficos y se superponen a los de otras DAA. El PMM es una DAA subepidérmica con infiltrado a predominio de neutrófilos. Por ello se observa un despegamiento subepidérmico asociado o no a un infiltrado inflamatorio variable compuesto por neutrófilos, eosinófilos y/o linfocitos. En las lesiones de más larga data se observa sólo fibrosis cicatricial con infiltrados inflamatorios crónicos o sin ellos.

En las lesiones orales se puede observar una ampolla subepitelial asociada a un infiltrado con abundantes eosinófilos, neutrófilos y en menor medida linfocitos y células mononucleares, pero lo habitual es que se tome la biopsia de lesiones erosionadas o ulceradas sin revestimiento epitelial, con tejido de granulación en la lámina propia y cambios inflamatorios inespecíficos². También se han descrito infiltrados liquenoides donde predominan los linfocitos.

En el resto de las mucosas la histopatología puede mostrar ampollas o erosiones subepiteliales que se acompañan de infiltrados inflamatorios mixtos perivasculares.

La toma de la muestra para la inmunofluorescencia directa se debe realizar de piel sana perilesional y remitir refrigerada en solución fisiológica o en solución de Michel. Se observa un depósito lineal de IgG, C3 y ocasionalmente IgA en zona de membrana basal³⁵.

En la inmunofluorescencia indirecta se evidencia depósito lineal de IgG en esófago de mono. Con la técnica de *salt split* los depósitos dependen

de los Ag involucrados. Estos pueden estar en la cara epidérmica de la ampolla (BP180, BP230 o unidad $\alpha 6\beta 4$ de la integrina), en la cara dérmica (colágeno VII, laminina 332) o dar un patrón mixto^{2, 34-35}.

Diagnóstico de PMM ocular

Para el diagnóstico de PMM ocular, además de considerar aspectos de su presentación clínica como se describió anteriormente, es indispensable la realización de una biopsia de conjuntiva para su evaluación por inmunofluorescencia directa o inmunoperoxidasa*, prueba considerada como el *gold standard*^{2, 35}. Pero se debe remarcar que una biopsia negativa no descarta el diagnóstico, ya que hay informes que indican que incluso hasta el 40% de los pacientes con PMM ocular tiene biopsias negativas²⁹.

6. Tratamiento

El PMM puede tener un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. El objetivo es el diagnóstico y el tratamiento temprano que disminuya el riesgo de procesos inflamatorios crónicos que causan destrucción de los tejidos, cicatrices y alteración de la función²⁹.

Debido a su baja prevalencia, el tratamiento no está totalmente estandarizado y se basa en recomendaciones de expertos y reportes de la literatura. En la Argentina, únicamente la dapsona se encuentra aprobada por la ANMAT para el tratamiento de PMM, el resto de los productos se utilizan como indicación "off label"³⁶⁻³⁷. Su selección dependerá de múltiples factores, como la mucosa involucrada, la severidad y la velocidad de progresión²⁹.

Cuando los pacientes solo presentan compromiso oral y/o cutáneo tienen baja tendencia a desarrollar cicatrices y se definen como grupo de "bajo riesgo". Los pacientes de "alto riesgo"

* Daluvoy MB, Valenzuela FA, Pérez VL. Mucous membrane pemphigoid. En: Mannis MJ; Holland EJ (eds.). *Cornea*. 5th ed. London: Elsevier. 2022, v. 1, chapter 45.

son aquellos con compromiso ocular, nasofaríngeo, laríngeo, esofágico y/o ano-genital; sitios en donde la propensión a generar cicatrices se asocia a peor pronóstico a pesar del tratamiento¹.

Por lo tanto, su manejo requiere de un equipo multidisciplinario. Con el objetivo de lograr consenso en el manejo terapéutico de PMM se convocó a los médicos referentes en enfermedades ampollares autoinmunes de la Sociedad Argentina de Dermatología y a los referentes de la Sociedad Argentina de Superficie Ocular. En base a las guías internacionales y a la experiencia aportada se generaron algoritmos terapéuticos. El algoritmo 1 está dirigido a PMM de bajo y alto riesgo en general (fig. 3) y el algoritmo 2 se enfoca específicamente en el compromiso ocular (fig. 4).

Cabe destacar que en caso de compromiso de otras localizaciones es importante el trabajo interdisciplinario con varios especialistas para el manejo específico de cada mucosa.

Tratamiento tópico Mucosa oral

Para definir la terapéutica local a nivel de la cavidad bucal es importante tener en cuenta el impacto que generan las lesiones en la boca en la calidad de vida del paciente³⁵.

Los corticoides tópicos de mediana y alta potencia en Orabase® (clobetasol 0,05%, beta-metasona 0,05%, triamcinolona 0,2%) pueden utilizarse 1-2 veces/día cuando el compromiso

Figura 3. Algoritmo número 1 de tratamiento sugerido para PMM.

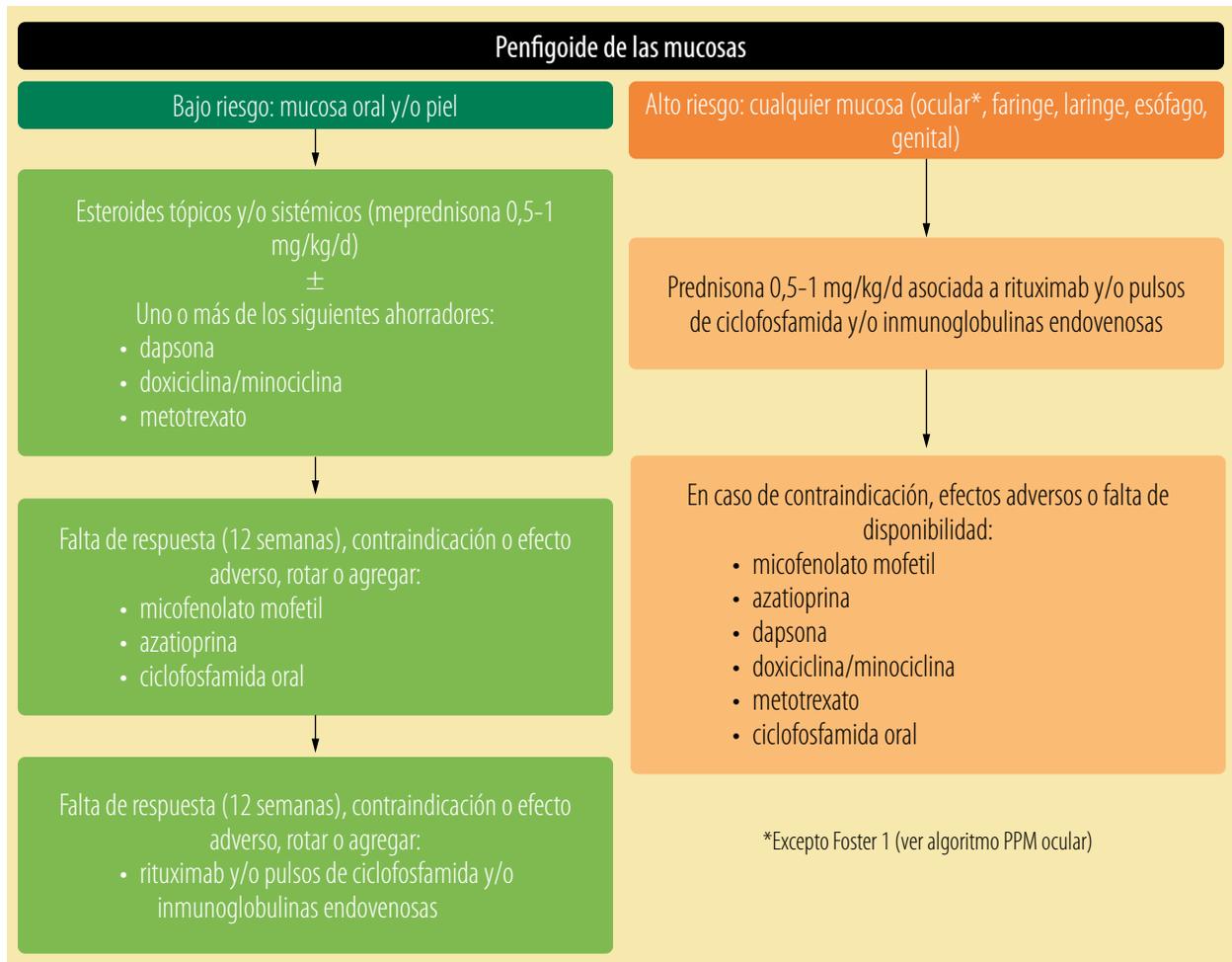
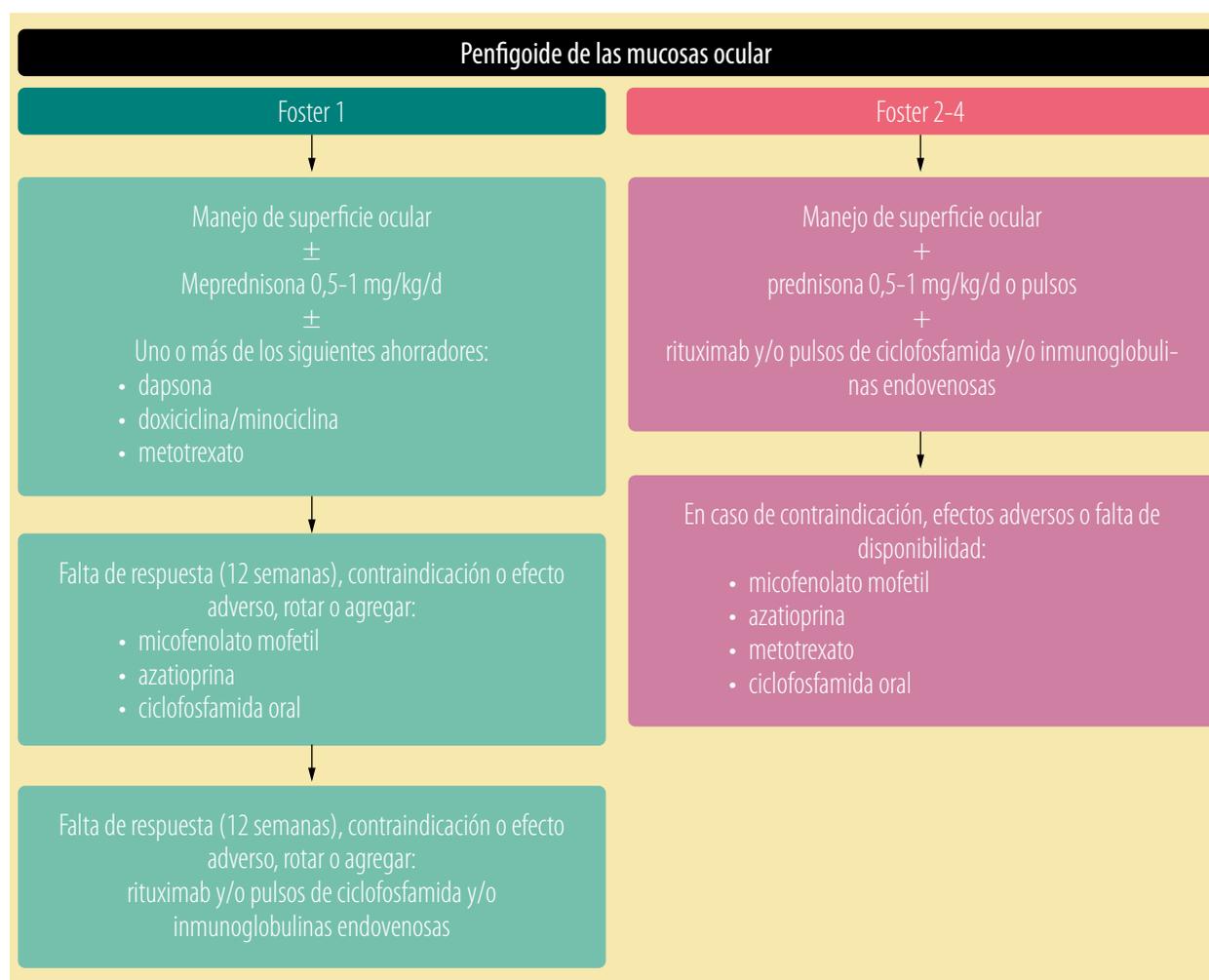


Figura 4. Algoritmo número 2 de tratamiento sugerido PMM ocular.

es leve o como complemento del tratamiento sistémico³⁵. Estos se pueden asociar a antimicóticos tópicos (miconazol 2%, clotrimazol 2% o ketocanazol 2%) si el paciente es propenso a presentar candidiasis oral. De forma alternativa, cuando existen lesiones resistentes a Orabase® se pueden realizar infiltraciones intralesionales de triamcinolona 6 mg/ml³⁶⁻³⁷.

Tratamiento de la superficie ocular

Se tratará a continuación el tratamiento tópico farmacológico y luego el tratamiento quirúrgico.

Tratamiento de la superficie ocular en PMMO

El manejo de la superficie ocular en el PMM es esencial. Tal como se describió en el apartado pre-

vio, el daño de la superficie dará origen a la estificación de Foster y a través de ella se valorará el daño de la superficie y la necesidad de la intensidad del tratamiento^{18,29}. También es importante reconocer que el ojo seco es la principal complicación del PMM, está presente en todos los estadios y continuará afectando la superficie ocular a pesar de la inactividad de la enfermedad²⁰.

El ojo seco está mediado por alteraciones en las tres capas de la película lagrimal (lipídica, acuosa y mucosa)³⁸. La cicatrización con fibrosis conjuntival lleva a la oclusión de los conductos excretores de la glándula lagrimal principal y glándulas accesorias, creando una deficiencia en el componente acuoso de la película lagrimal²⁹.

La pérdida de células caliciformes reduce el componente de mucus en la película lagrimal. La

disfunción de las glándulas de Meibomio, secundaria al cuadro inflamatorio y a la cicatrización de sus orificios, altera la capa lipídica, desestabiliza el film lagrimal y de esta manera acelera la pérdida del componente acuoso por la exagerada evaporación lagrimal²⁹.

Existen varias herramientas terapéuticas — aunque a menudo son insuficientes— según la agresividad de la enfermedad de la superficie ocular. Requisito indispensable previo a evaluar el tratamiento local es el tratamiento sistémico que debe ser efectivo y tolerable por el paciente en forma crónica^{2,35}.

Sobre el tratamiento local se debe mencionar:

1. Lubricantes: su objetivo es normalizar la osmolaridad y consiguiente inflamación, otorgar distintos nutrientes tisulares y disminuir la fricción de los tejidos. Idealmente debería ser sin conservantes o con los que no tengan toxicidad, con una indicación de instilación frecuente²⁹.
2. En casos de sequedad ocular severa se indica colirio de suero autólogo en concentración de entre 20% y 50%³⁹⁻⁴⁰. Este lubricante producido a partir de la sangre autóloga no posee conservante alguno y cuenta con numerosos componentes tróficos para la superficie ocular. Se puede utilizar con la frecuencia diaria que sea necesaria. Las lentes de contacto esclerales pueden ser un recurso útil para tratar lesiones corneales por sequedad refractarias al tratamiento lubricante³⁹⁻⁴⁰.
3. La disfunción de las glándulas de Meibomio y la blefaritis anterior crónica deben tratarse enérgicamente para evitar la progresión y el deterioro aún mayor de la superficie ocular²⁹. Las opciones terapéuticas incluyen masajes con compresas tibias, higiene de los bordes palpebrales, azitromicina tópica y la azitromicina o doxiciclina oral. Vale mencionar que en casos seleccionados los tratamientos mecánicos de párpados —como la pulsación térmica y la microblefaroexfoliación— pueden ser efectivos³⁸.
4. Esteroides tópicos: puede ser útil su utilización en períodos de inflamación severa, pero se prefieren aquellos de baja potencia como el loteprednol o fluorometolona a la dexametasona o prednisolona por la menor inducción de efectos adversos, como la hipertensión ocular o producción de catarata. Se suelen utilizar por períodos breves⁴¹.
5. Ciclosporina tópica: indicada dos veces al día, es útil por su efecto antiinflamatorio sobre la conjuntiva, la córnea y las glándulas de Meibomio, sin las reacciones adversas típicas de los esteroides. Su principal inconveniente es la tolerancia. Aproximadamente el 15% de los pacientes la discontinúa por este motivo. El tacrolimo tópico es la alternativa cuando no se tolera⁴²⁻⁴³.
6. Oclusores de los puntos lagrimales: en ciertos casos, luego de estabilizar el cuadro inflamatorio de la superficie, son útiles para incrementar el volumen de la película lagrimal. Se prefieren los del tipo reabsorbible. En estos casos se los reimplanta cada 4 a 6 meses⁴⁴.
7. Opciones quirúrgicas: en situaciones extremas puede ser necesario implantar membrana amniótica para defectos epiteliales corneales que no responden al tratamiento médico o para reconstruir los fondos de saco conjuntival^{35,44}. En los casos que requerirán cirugía de catarata, cirugía de córnea por opacidad corneal y/o reparación quirúrgica del entropión, simbléfaron, triquiasis o anquilobléfaron, estos procedimientos deben realizarse en períodos de inactividad del PMM y con refuerzo del tratamiento sistémico en el periquirúrgico; de esta manera disminuye el riesgo de reactivación de la enfermedad³⁵.
8. También debe tenerse en cuenta el hecho de discontinuar si fuera posible toda medicación identificada como productora de fibrosis conjuntival. En lo sistémico: dupilumab y penicilamina. Con respecto de lo tópico: los antivirales y algunos fármacos antiglaucomatosos. En caso de ser imprescindible, utilizar sin conservantes y evaluar el efecto monodroga sobre la superficie ocular⁴⁵.

Cirugía oftalmológica en PMM ocular

La cirugía oftalmológica en pacientes portadores de PMMO constituye un gran desafío para el cirujano dado el potencial riesgo de agravar el cuadro y gatillar exacerbaciones agudas de la

enfermedad³⁵. Estas complicaciones pueden llevar a un complejo postoperatorio con el riesgo de generar serias e irreversibles lesiones en la superficie ocular, con disminución o incluso pérdida de la capacidad visual.

El PMMO no es una contraindicación para la cirugía oftalmológica siempre y cuando el paciente se encuentre en remisión o inactivo y la enfermedad no exprese ningún signo de actividad³⁵. El paciente debe saber que la posibilidad de una reactivación de la enfermedad es una complicación que puede presentarse en el postoperatorio, tanto inmediato como tardío.

Son frecuentes complicaciones en el PMMO y deben evaluarse y tratarse profundamente tanto en el pre como en el posquirúrgico: el simbléfaron (fig. 5), la distriquiiasis (fig. 6), la fibrosis subepitelial (fig. 7), el daño de las células germinales limbares (fig. 8), el ojo seco (fig. 9) y la queratinización de la superficie ocular (fig. 10).

Uno de los principales objetivos del cirujano incluye el estricto control de la sequedad ocular y su estabilización. Esta consigna debe considerarse antes, durante y después del acto quirúrgico. El ojo seco —aun en los pacientes con pobres o escasas manifestaciones fibróticas en la superficie ocular— constituye un riesgo. El cirujano debe considerar que el ojo seco es una de las principales causas de insatisfacción de los pacientes con PMMO en el postoperatorio; incluso en los casos donde no se hayan presentado complicaciones y progresión evidente de la enfermedad. El paciente debe ser profundamente evaluado en el prequirúrgico y podrá ser sometido a la intervención siempre y cuando se haya conseguido el mejor y más duradero control de la sequedad ocular.

Otro objetivo importante es el control por todos los medios farmacológicos posibles de la actividad inflamatoria conjuntival^{29, 35}. En este punto es fundamental incluir al paciente en el plan de cirugía solamente cuando se verifique y el cirujano esté totalmente seguro de que el paciente se encuentra en la fase de inactividad de la enfermedad por biomicroscopía. La inflamación de la superficie ocular conjuntival es un punto crítico a considerar y constituye uno de los mayores factores de riesgo de activación y/o agravamiento del PMMO. En la cirugía ocular de estos pacientes

tiene más relevancia el mecanismo inflamatorio conjuntival que el corneal. La injuria y el estrés quirúrgico sobre la superficie epitelial conjuntival es un potencial disparador de la activación de esta entidad.

Merece un párrafo aparte el abordaje quirúrgico de las cataratas, ya que son muy frecuentes a la edad en que el PMMO se manifiesta, así como también por el frecuente uso de esteroides locales y sistémicos que se administran para el control clínico y evolutivo de la enfermedad⁴⁶⁻⁴⁸. Aun en pacientes en remisión o con escasas manifestaciones inflamatorias y fibróticas en la superficie ocular se debe optar por el abordaje de tipo córneo-corneal, considerando evitar siempre la incisión conjuntival⁴⁷⁻⁴⁸.

Es importante además minimizar el área de la incisión y que sea lo más pequeña posible para evitar el trauma posterior por suturas. De la misma manera se debe evitar el uso de pinzas para la manipulación del tejido conjuntival⁴⁷⁻⁴⁹. Cuanta menos manipulación y/o injuria de la conjuntiva, mejor resultado posquirúrgico y menor posibilidad de complicaciones y de progresión de la enfermedad.

En el acto quirúrgico, el cirujano debe tener un claro y preciso control visual de la superficie ocular y muy especialmente de la córnea, por lo que, de existir bandas o tractos fibrosos que impidan una correcta visualización del lecho quirúrgico, estas deben removerse previamente del área visual operatoria. El riesgo de tener complicaciones en el acto quirúrgico es sumamente alto si no se tiene una clara y franca visión del campo quirúrgico.

La duración de la cirugía debe optimizarse a fin de que pueda realizarse en el menor tiempo posible y durante todo el acto quirúrgico se debe mantener una correcta y permanente lubricación de la superficie ocular⁴⁷⁻⁴⁸.

Se sugiere que en la elección de la lente intraocular se opte por lentes de cámara posterior plegables no multifocales que faciliten el autobloqueo de la incisión y de esta manera evitar las ya mencionadas suturas⁴⁸.

La terapia inmunosupresora no debe suspenderse y el paciente debe continuar con la medicación habitual y a idénticas dosis. El esquema



Figura 5. Simbléfaron.

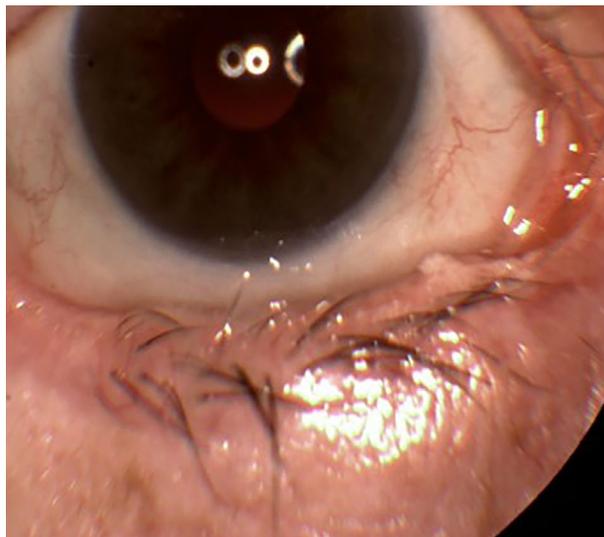


Figura 6. Distriquiiasis.

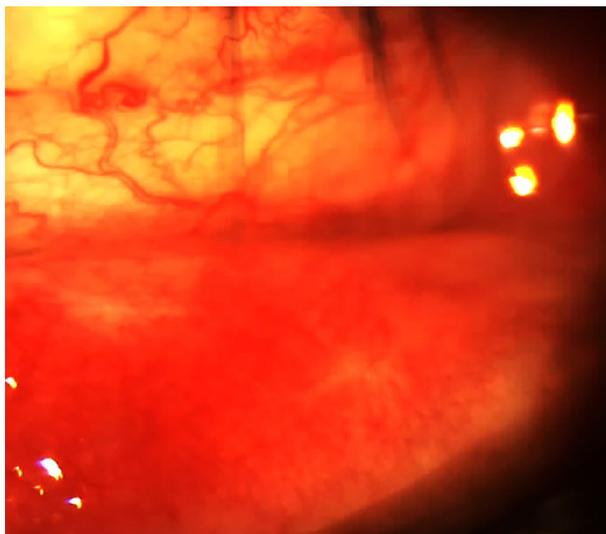


Figura 7. Fibrosis subepitelial.

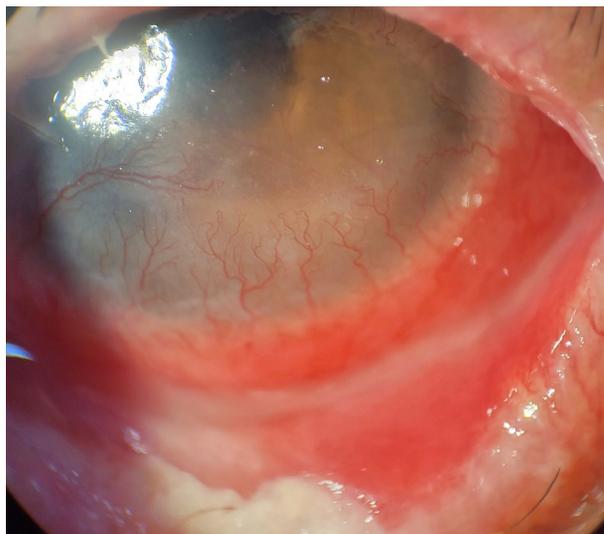


Figura 8. Daño de las células germinales limbares. Conjuntivalización.

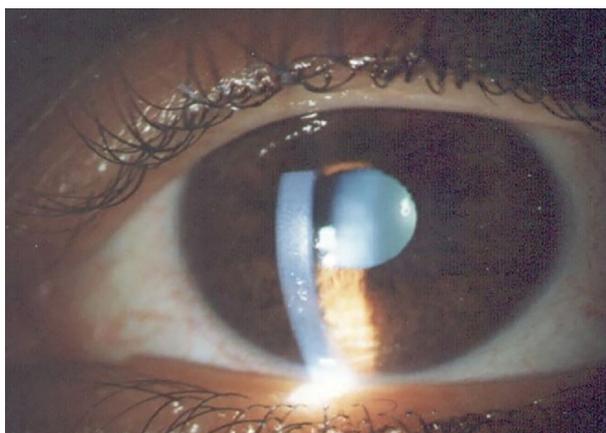


Figura 9. Ojo seco.



Figura 10. Citología de impresión: queratinización.

terapéutico de medicación local que el cirujano utiliza como rutina del postoperatorio convencional no necesita modificarse³⁵.

En algunos postoperatorios, especialmente en aquellos pacientes que en el curso evolutivo de la enfermedad hayan desarrollado úlceras inmunológicas, éstas se pueden volver a presentar (centrales o periféricas) debido a que la incisión corneal puede liberar Ag estromales como el calgranulín C, que facilita la reactivación ulcerativa corneal y además los antecedentes de erosiones recurrentes y úlceras a repetición potencian también esa posibilidad⁴⁶.

Tratamientos sistémicos

Dapsona

La dapsona es un fármaco clasificado como una sulfamida que presenta efecto tanto bacteriostático como antiinflamatorio. Por un lado, interfiere con la vía de síntesis de ácido fólico de las bacterias y, por el otro, inhibe la quimiotaxis, la migración y la adherencia de los neutrófilos, y disminuye los niveles del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)³⁷. Estas acciones la convierten en una droga útil en el tratamiento de diversas dermatosis ampollares autoinmunes generalmente asociadas a corticoides.

En el PMM es principalmente útil en la enfermedad de bajo riesgo y cuando hay compromiso ocular Foster 1 (ver algoritmos, figs. 3 y 4). La dosis recomendada es de 1 a 1,5 mg/kg/día. En casos severos o refractarios se puede combinar con otro agente inmunosupresor³⁵.

Antes del comienzo se recomienda solicitar dosaje de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) en sangre para descartar su déficit (que se asocia a mayor riesgo de hemólisis)³⁵. Luego de iniciado el tratamiento se debería efectuar una determinación semanal de hemoglobina y recuento leucocitario durante el primer mes y después de forma quincenal durante los dos meses subsiguientes. De ahí en adelante se solicitará hemograma completo de forma periódica. Esto se debe a los principales efectos adversos representados por hemólisis, metahemoglobinemia y agranulocitosis. Otro efecto colateral a considerar es la neuropatía motora distal.

La dapsona está contraindicada en pacientes con alergia conocida a sulfonas, déficit de G6PDH, embarazo y lactancia; se debe usar con cautela en enfermedad cardíaca descompensada y hepática⁵⁰.

Tetraciclinas

Pertencen a un grupo de antibióticos de amplio espectro con efecto bacteriostático y sus efectos no antimicrobianos (propiedades antiinflamatorias, colagenolíticas, antiangiogénicas e inhibición de la quimiotaxis de polimorfonucleares) han sido estudiados por décadas y están relacionados con la inhibición de diversas vías moleculares⁵¹.

Por su acción antiinflamatoria y menor tasa de efectos adversos, comparado con los inmunosupresores convencionales, las tetraciclinas se han propuesto como agentes de primera línea en el PMM de bajo riesgo o cuando hay compromiso ocular Foster 1 (ver algoritmos, figs. 3 y 4). Se ha comunicado una mejor respuesta cuando se asocia tetraciclina a nicotinamida oral; sin embargo, no hay suficiente evidencia en la bibliografía que respalde su eficacia⁵¹.

La dosis sugerida en PMM es doxiciclina o minociclina 100-200 mg/día⁵¹.

Efectos adversos

- Gastrointestinales: molestias epigástricas, náuseas, vómitos y diarrea. Se han comunicado casos de esofagitis y úlceras esofágicas.
- Piel, mucosas y faneras: fotosensibilidad, hiperpigmentación cutánea, de uñas y mucosas.
- Dientes: las tetraciclinas se fijan a los depósitos de calcio en la primera dentición y provocan manchas permanentes en la dentina y el esmalte.
- Óseos: deformidad e inhibición en el desarrollo óseo.
- Neurológicos: pseudotumor cerebral o hipertensión endocraneal benigna.
- Síndrome símil lupus.

Las tetraciclinas se encuentran contraindicadas en embarazo, menores de 12 años, hipersensibilidad conocida a la droga y en disfunción hepática severa^{35, 52-56}.

Metotrexato

Se trata de un fármaco inmunosupresor, antagonista del ácido fólico, que se utiliza como ahorrador de corticoides a dosis bajas en distintas enfermedades y su acción deriva del bloqueo de la enzima dihidrofolato reductasa, lo que provoca una alteración en la síntesis de ADN y ARN. Posee una triple acción: antiinflamatoria, antiproliferativa e inmunosupresora⁵⁷.

El metotrexato es una buena alternativa en el manejo del PMM de bajo riesgo o cuando hay compromiso ocular Foster 1 (ver algoritmos, figs. 3 y 4) debido a su buena tolerancia a largo plazo y baja toxicidad^{29, 35, 57}. La dosis recomendada es entre 0,3 y 0,7 mg/kg/semana, por vía oral, subcutánea o intramuscular, acompañado de ácido fólico 5 mg a las 48-72 horas posteriores a su administración⁵⁷.

Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, malestar general, alopecia, elevación de las transaminasas, mielosupresión y úlceras gastrointestinales. Ocasionalmente se describen fiebre, escalofríos, depresión, infecciones, nefrotoxicidad, fibrosis hepática, cirrosis, neumonía intersticial y alveolitis.

El metotrexato está contraindicado en embarazo (categoría X), lactancia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, infecciones graves, enfermedades hepáticas graves, inmunodeficiencias e insuficiencia respiratoria aguda⁵⁸⁻⁵⁹. En caso de deseo de concepción, al suspender el metotrexato se debe esperar al menos tres meses en el hombre y un ciclo ovulatorio en la mujer⁵⁸⁻⁶⁰.

Micofenolato mofetil

El micofenolato mofetil es un fármaco ampliamente utilizado en las dermatosis ampollares autoinmunes y ha demostrado ser una opción terapéutica segura y eficaz en el PMM (ver algoritmos, figs. 3 y 4)^{44, 61}. Este precursor del ácido micofenólico es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa, cuya función es inhibir la biosíntesis de novo de nucleótidos de guanosina⁶¹. Los linfocitos T y B dependen de esta vía para su proliferación; por lo tanto, los efectos citostáticos del micofenolato mofetil inhiben las respuestas proliferativas de ambos linajes

y el ácido micofenólico también suprime la formación de aAc por parte de los linfocitos B⁶²⁻⁶⁴.

Debido a su mecanismo de acción, el micofenolato mofetil requiere de 6 a 8 semanas para ser completamente efectivo⁶⁴. En diversos estudios ha demostrado superioridad en cuanto al control del proceso inflamatorio comparado con otras alternativas terapéuticas como la dapsona y la azatioprina. Además, es uno de los inmunosupresores con tasa más baja de interrupción debido a los efectos adversos⁶²⁻⁶⁴.

La dosis de micofenolato mofetil propuesta para el tratamiento del PMM es de 35 a 45 mg/kg/día. Sin embargo, no siempre puede prevenir la progresión de la enfermedad en casos refractarios graves³⁵. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (dosis dependientes) y ocurren hasta en el 20% de los pacientes con dosis de 2 g/día. Se describen síntomas usualmente leves, como diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos y constipación, entre otros. Dentro de los efectos adversos hematológicos (< 5%) se mencionan: anemia, leucopenia y trombocitopenia, generalmente leves y dosis dependientes. Entre los que se comunican con menos frecuencia están los genitourinarios (como disuria, urgencia miccional, hematuria, etc.), hepatotoxicidad, toxicidad pulmonar, infecciones oportunistas y neoplasias⁶⁴.

Azatioprina

La azatioprina (AZA) es un fármaco utilizado como citotóxico, inmunosupresor y ahorrador de corticoides aprobado por la ANMAT para su uso como monoterapia —o más frecuentemente en combinación con corticoides— para el tratamiento de varias patologías autoinmunes incluyendo al pénfigo vulgar. Además, se lo considera una indicación “off label” en otras dermatosis ampollares autoinmunes como el PMM⁶⁵.

Se trata de un análogo de las purinas, que se metaboliza a 6-mercaptopurina e interfiere con la síntesis del ADN. De esta manera suprime al sistema inmune, bloquea la mayor parte de las funciones de los linfocitos T y B, inhibe la producción primaria de aAc e interfiere con la activación de los linfocitos T³⁵.

Varios estudios mostraron su utilidad en el manejo de pacientes con PMM pero con una

Tabla 2. Ajuste de la dosis de azatioprina (AZA) según niveles de tiopurina-metil-transferasa (TPMT).

Genotipo	Niveles de TPMT (u/ml)	Dosis recomendada de AZA
TPMT LL	< 5	Contraindicado
TPMT LH	5 - 13,7	0,5 a 2 mg/kg/día
TPMT HH	13,8 - 25,1	2,5 a 3 mg/kg/día

menor tasa de éxito que la dapsona, el metotrexato y el micofenolato mofetil. La azatioprina tarda entre 8 y 12 semanas en alcanzar su efecto máximo, lo que limita su utilidad como monoterapia. Todo lo anterior la relega a ser considerada una indicación de segunda línea en el PMM (ver algoritmos, figs. 3 y 4)^{35, 65-66}.

La dosis debe individualizarse según la actividad de la tiopurina-metil-transferasa (TPMT) ya que el déficit de esta enzima puede resultar en efectos adversos severos como mielosupresión, por lo que es recomendable su dosaje previo y, de acuerdo con el genotipo, se sugiere su utilización y dosis o contraindicación (tabla 2)⁶⁵. La dosis promedio sugerida es entre 1,5 y 3 mg/kg/día y se puede administrar en una o dos tomas diarias^{1, 57, 67}.

Los efectos adversos más frecuentes son los relacionados con la intolerancia gastrointestinal como náuseas, vómitos y diarrea, pero éstos se pueden evitar administrando el medicamento durante las comidas. La mielosupresión es el efecto secundario más severo y se manifiesta con leucopenia y en ocasiones con trombocitopenia y anemia^{35, 57}. Algunos casos pueden mejorar con disminución de la dosis, pero los más severos requieren inmediata suspensión. Esto último generalmente ocurre en pacientes con bajos niveles de tiopurina-metil-transferasa. Otros posibles efectos adversos son la hepatotoxicidad, pancreatitis, síndrome de hipersensibilidad, alopecia, infecciones y carcinogénesis⁶⁷.

Las contraindicaciones de la azatioprina son hipersensibilidad a la droga, homocigosidad para un alelo de baja actividad de la tiopurina-metil-transferasa y neoplasias activas. Debe usarse con precaución en disfunción hepática o renal⁶⁶⁻⁶⁷.

Ciclofosfamida

Es un agente citostático alquilante derivado de las mostazas nitrogenadas con amplio espectro antineoplásico, que además tiene propiedades inmunosupresoras. Interfiere con la replicación de ADN al fijar un grupo alquilo a la base de guanina con la consiguiente muerte celular. Afecta a linfocitos B y en menor grado a linfocitos T⁵⁷. Se demostró su efectividad en PMM de alto riesgo como fármaco de primera línea solo o combinado con corticoides y/o dapsona⁶⁶. Se puede administrar por vía oral (VO) o endovenosa (EV). La dosis VO es 1-2 mg/kg/día y la dosis EV se administra en pulsos de 500-1000 mg de forma mensual. Puede provocar leucopenia mayormente entre 8 y 12 días después de iniciar el tratamiento, por ello es importante realizar controles de laboratorio con regularidad^{57, 66}. Otros efectos adversos importantes son la cistitis hemorrágica y el daño gonadal que genera esterilidad en la mujer y azoospermia en el hombre⁶⁶.

Para minimizar los efectos secundarios, en caso de VO tomar en dosis única por la mañana, beber abundante líquido (3 litros/día) y vaciar la vejiga antes de acostarse. En caso de administrarse por vía EV, previo a la infusión se debe realizar una expansión con 1000 ml de solución fisiológica y posteriormente premedicar con difenhidramina + dexametasona o hidrocortisona EV³⁵.

Rituximab

El rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra una glicoproteína transmembrana denominada CD20, expresada en los linfocitos pre B y B maduros. En 2018 fue aprobado por la FDA como tratamiento de primera línea para pacientes con pénfigo mode-

rado a severo y tiene una larga trayectoria en manejo de pacientes con dermatosis ampollares autoinmunes severas y refractarias, entre ellas el PMM⁶⁸⁻⁶⁹.

Al ser una enfermedad poco frecuente e invalidante se dificulta la realización de estudios prospectivos, aleatorizados, a doble ciego y controlados que demuestren de forma definitiva la utilidad de este tratamiento en pacientes con PMM. Múltiples publicaciones que analizan la eficacia en pacientes con esta entidad tratados con rituximab —sólo o combinado con otros inmunosupresores o Ig EV— muestran altas tasas de respuesta y control de la enfermedad, sobre todo en casos severos y refractarios a otras opciones terapéuticas^{1, 35, 70-71}. A su vez, la respuesta impresiona ser más rápida, lo que evitaría la progresión de la enfermedad previniendo, si es administrado en forma temprana, lesiones cicatriciales y pérdida de la visión⁷²⁻⁷⁴. Por este motivo, este grupo de trabajo lo sugiere como tratamiento de elección en pacientes con PMM de alto riesgo.

La vía de administración es EV. Luego de la infusión, el 100% del fármaco alcanza la circulación sistémica y se une al antígeno CD20. Tiene una vida media promedio de 18 días (15-21 días). El mecanismo de acción conlleva a una depleción de las células B mediante la activación del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos y en menor medida, inducción de la apoptosis. Esto ocasiona el descenso de los aAc que desencadenan el PMM.

Su eliminación se da principalmente por dos mecanismos: la internalización y la eliminación a nivel de las células blanco, y la proteólisis mediada por macrófagos y células del sistema retículo-endotelial. La duración del efecto que ejerce sobre la depleción de linfocitos B y la producción de aAc es de 6 a 12 meses.

En la mayor parte de los casos el tratamiento se inicia junto con corticoides sistémicos, que luego se podrán descender de forma paulatina hasta su suspensión en un período de tiempo variable de acuerdo con la evolución de la enfermedad. En aquellos pacientes que no puedan recibir corticoides, el rituximab se puede utilizar como monoterapia^{57, 74-75}.

De acuerdo con la bibliografía, se han utilizado distintos esquemas de tratamiento con rituximab para el PMM. Las dosis más frecuentemente utilizadas fueron los esquemas de artritis reumatoide (1 gr en los días 0 y 14) o los de leucemia/linfoma (375 mg/m² por semana por 4 semanas consecutivas)^{1, 35, 75}.

Si bien no se dispone de estudios comparativos controlados sobre la respuesta de los diferentes esquemas, las publicaciones más recientes reportan excelentes resultados con la utilización de las dosis de artritis reumatoide^{1, 74-77}. Sin embargo, una revisión analítica de los últimos meses demostraría mayor efectividad con el esquema de 375 mg/m² descrito anteriormente, lo que deja abierta la controversia al respecto⁷⁶. Son necesarios más estudios para poder definir una dosis estandarizada. A la fecha, este grupo sugiere la utilización de las dosis recomendadas para la artritis reumatoide.

Luego de un período de tiempo variable de alrededor de un año y a pesar de la buena respuesta inicial, las tasas de recaída son altas. Algunos autores proponen que, ante el rebrote o el empeoramiento de la enfermedad, debería volver a indicarse la dosis de tratamiento inicial⁷⁵. Por otro lado, también se ha considerado un esquema de mantenimiento de 500 mg a los 6, 12 y 18 meses luego de la primera infusión⁷⁷.

Antes de comenzar el tratamiento con rituximab, se deben solicitar estudios de laboratorio: hemograma, glucemia, función renal y hepática, serologías para virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis A, B (VHB) y C, radiografía de tórax, prueba de tuberculina y test de embarazo. Es fundamental observar con especial atención los estudios relativos al VHB debido a que la infusión de rituximab en un paciente con una infección latente podría causar una reactivación con elevada mortalidad^{57, 77}.

Todos los pacientes deben medicarse 1 hora antes de la infusión con paracetamol (500-1000 mg VO) y difenhidramina (25-50 mg EV) y luego, 30 minutos antes, con corticoides (dexametasona 8 mg o metilprednisolona 100 mg EV)^{35, 57}. La infusión debe realizarse en hospital de día con bomba de infusión; se recomienda comenzar con

una velocidad de infusión de 50 mg/hora e ir aumentando progresivamente cada 30 minutos hasta un máximo de 400 mg/hora. Este tratamiento se encuentra contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al rituximab, a alguno de sus componentes o a proteínas murinas en infecciones no tratadas y controladas, y en arritmias sin tratamiento.

En el embarazo se considera categoría C, dado que se han descrito casos de prematuridad, anomalías hematológicas e infecciones en los neonatos⁷¹. Por lo tanto, se recomienda a las mujeres en edad fértil que utilicen un doble método anticonceptivo hasta 12 meses luego de la última infusión.

Los efectos adversos inmediatos o posteriores a la infusión son los más frecuentes y se encuentran relacionados con la liberación de citoquinas u otros mediadores químicos. Ocurren con mayor frecuencia durante la primera infusión para luego disminuir progresivamente su incidencia. En este contexto el paciente puede desarrollar hipotensión (por eso es prudente suspender antihipertensivos 12 horas antes), broncoespasmo, fiebre, cefalea, *rash* y/o prurito, taquicardia, dolor precordial, urticaria y/o angioedema⁵⁰.

Los estudios han demostrado que la incidencia de los efectos adversos del rituximab es proporcional a la dosis empleada^{71-74, 76}. En el caso de que ocurran, se deberá interrumpir la infusión, instalar nuevamente la premedicación y si los síntomas se resuelven se podrá reiniciar la infusión a la mitad de la velocidad previa⁷⁶. Si el paciente intercorre con cuadros de shock o arritmias se deberá suspender la infusión de forma definitiva.

Entre los efectos adversos mediatos o tardíos se describen las infecciones secundarias a la inmunosupresión que genera y que son el efecto adverso más frecuente. Las infecciones oportunistas en pacientes que reciben rituximab son infrecuentes.

Otros efectos adversos comunicados son la hipogammaglobulinemia persistente, la neutropenia, la leucoencefalopatía multifocal progresiva, las reacciones adversas cutáneo-mucosas graves, la oclusión intestinal y la trombosis venosa⁵⁰.

Inmunoglobulinas

La inmunoglobulina (Ig) es una solución estéril de anticuerpos concentrados formulada para administración parenteral, recuperados a partir de plasma humano procedente de entre 10.000 y 60.000 donantes sanos⁷⁸. Está compuesta en un 95% por IgG y en el 5% restante por IgM, IgA, IgE, Ag de histocompatibilidad solubles y receptores solubles tipo CD4.

En el PMM constituye una alternativa a los tratamientos inmunosupresores convencionales en aquellos pacientes con enfermedad grave, progresiva, refractaria o con sus contraindicaciones⁷⁸⁻⁸¹. Tres estudios de investigación evaluaron la respuesta en 29 pacientes con PMM grave con compromiso oral y ocular y compararon la eficacia de la Ig con las terapias convencionales⁷⁹⁻⁸¹. En todos ellos se evidenció una respuesta más rápida y prolongada con esta terapia, con menor tasa de recaídas y efectos adversos y un mayor impacto positivo en la calidad de vida. Dado que no genera inmunosupresión y presenta un perfil favorable de efectos adversos, se la considera un tratamiento seguro y efectivo para PMM grave^{35, 57}. Su mayor limitante es su alto costo.

La dosis total recomendada es de 1 a 2 gr/kg/ciclo por vía EV, dividida en 3 a 5 días consecutivos⁷⁸. Los expertos recomiendan indicar un ciclo cada 2 a 4 semanas durante la fase activa de la enfermedad y luego, cuando se evidencia una detención en la progresión del compromiso ocular, se puede ir prolongando de forma gradual el intervalo entre los ciclos a 6, 8, 10, 12 y 16 semanas (definido como etapa de mantenimiento)⁵⁷.

Los efectos adversos se pueden dividir en inmediatos y tardíos. Los inmediatos son los más frecuentes, suelen ser leves y están relacionados con la infusión⁷⁸: escalofríos, fiebre, mialgias, astenia, cefalea, hipo/hipertensión arterial, bradicardia/taquicardia, precordialgia, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea^{57, 78}. En la mayor parte de los casos se pueden prevenir reduciendo la velocidad de infusión y dosificación, y/o con premedicación con antitérmicos, antihistamínicos y glucocorticoides. Entre las reacciones adversas cutáneas se describen urti-

caria, eczema y con menor frecuencia, dermatitis liquenoide o petequias.

Los eventos tardíos son graves e infrecuentes. Dentro de ellos se incluyen: fenómenos tromboembólicos (accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, trombosis venosa profunda, tromboembolismo de pulmón), insuficiencia renal aguda (en preparaciones con sucrosa), meningitis aséptica, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis, artritis, hiponatremia y pseudohiponatremia⁷⁸⁻⁷⁹. Estas complicaciones serían causadas por un síndrome de hiperviscosidad producido por el alto peso molecular de las Ig. En los pacientes con factores de riesgo para este fenómeno se deben administrar 500 ml de solución fisiológica antes y después de la infusión, y 100 mg de ácido acetil salicílico o heparina cálcica 1.000 UI 3 días consecutivos después del tratamiento^{78-79, 82}.

Las Ig EV están contraindicadas en los pacientes con agammaglobulinemia A. De forma previa al inicio del tratamiento es necesario realizar dosaje de IgA, ya que los pacientes con niveles bajos o ausentes son candidatos a presentar episodios de anafilaxia⁸². No debe utilizarse en casos de hipersensibilidad a la Ig, hiperprolinemia, hipersensibilidad al maíz, intolerancia hereditaria a la fructosa, hipersensibilidad a la hialuronidasa o a la albúmina humana. Se debe utilizar con cuidado en pacientes con insuficiencia renal o ancianos⁸².

Forma de administración

Se recomienda garantizar un adecuado estado de hidratación previo al tratamiento, fundamentalmente en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas o insuficiencia renal⁸². La hidratación se puede efectuar por vía oral o parenteral (solución fisiológica 10 a 20 ml/kg). Media hora antes de la infusión algunos expertos sugieren administrar premedicación con paracetamol 500 a 1000 mg, difenhidramina 25 a 50 mg y metilprednisolona 40 a 60 mg para disminuir el riesgo de reacciones alérgicas y efectos adversos⁸². Muchos efectos adversos están relacionados con la velocidad de administración. Debido a esto, se recomienda comenzar a un ritmo lento, como 0,01 ml/kg/minuto (0,5 o 1 mg/kg/minuto) dependiendo de la concentración de la solución. Si el paciente

la tolera adecuadamente, se puede aumentar la velocidad de infusión cada 30 minutos. Las tasas de infusión deben ajustarse a la información del producto específico que se administra^{78, 82}.

Referencias

1. Giuli Santi C, Gripp AC, Roselino AM *et al*. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol* 2019; 94 (Sup. 1): 33-47.
2. Rashid H, Lamberts A, Borradori L *et al*. European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid, initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: 1750-1764.
3. Candiz ME, Forero OL, Label M, Di Milia M, Galperín G (dirs.). *Guía intersocietaria del manejo del penfigoide de las mucosas*. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Dermatología; Sociedad Argentina de Superficie Ocular, [2023]. Disponible en: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2023/04/GUIA-INTERSOC.-DE-MANEJO-DE-PENFIGOIDE-DE-LAS-MUCOSAS-corregidas-por-ECOF-28032023-final.pdf>.
4. Kels BD, Grzybowski A, Grant-Kels JM. Human ocular anatomy. *Clin Dermatol* 2015; 33: 140-146.
5. Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi BJ. *Wolff's Anatomy of the eye and orbit*. 8th ed. London: Chapman & Hall, 1997.
6. Tseng SC, Tsubota K. Important concepts for treating ocular surface and tears disorders. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 825-835.
7. Kaufman PL, Alm A (eds.). *Adler Fisiología del ojo: aplicación clínica*. Madrid: Elsevier España, 2003.
8. Inatomi T, Spurr-Michaud S, Tisdale AS, Gipson IK. Human corneal and conjunctival epithelia express MUC1 mucin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 1818-1827.
9. Dua HS, Azuara-Blanco A. Limbal stem cells of the corneal epithelium. *Surv Ophthalmol* 2000; 44: 415-425.

10. Du G, Patzelt S, van Beek N, Schmidt E. Mucous membrane pemphigoid. *Autoimmun Rev* 2022; 21: 103036.
11. Alvaro Y, Olivares L, Forero OL, Candiz ME *et al.* Penfigoide de las mucosas relacionado con probable enfermedad inflamatoria intestinal: a propósito de un caso. *Med Cutan Iber Lat Am* 2021; 49: 1-6.
12. Kamaguchi M, Iwata H. The diagnosis and blistering mechanisms of mucous membrane pemphigoid. *Front Immunol* 2019; 10: 34.
13. Sun S, Karsdal MA. Type XVII collagen. En: Karsdal MA, Leeming DJ, Henriksen K, Bay-Jensen AC (eds.). *Biochemistry of collagens, laminins and elastin: structure, function, and biomarkers*. Amsterdam: Academic Press, 2016, cap. 17, p. 107-111.
14. Heppe EN, Tofern S, Schulze FS *et al.* Experimental laminin 332 mucous membrane pemphigoid critically involves C5aR1 and reflects clinical and immunopathological characteristics of the human disease. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 1709-1718.
15. Rashid KA, Gürcan HM, Ahmed AR. Antigen specificity in subsets of mucous membrane pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2631-2636.
16. Xu HH, Werth VP, Parisi E, Sollecito TP. Mucous membrane pemphigoid. *Dent Clin North Am* 2013; 57: 611-630.
17. Olivares L. Penfigoide de las mucosas. En: Forero OL, Candiz ME, Olivares L. *Dermatosis ampollares autoinmunes: haga su diagnóstico*. Buenos Aires: Ediciones Journal, 2021, p. 220-223.
18. Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986; 84: 527-663.
19. Dacosta J. Ocular cicatricial pemphigoid masquerading as chronic conjunctivitis: a case report. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 2093-2095.
20. Ilie MA, Caruntu C, Lupu M *et al.* Current and future applications of confocal laser scanning microscopy imaging in skin oncology. *Oncol Lett* 2019; 17: 4102-4111.
21. Ilie MA, Caruntu C, Lixandru D *et al.* *In vivo* confocal laser scanning microscopy imaging of skin inflammation: clinical applications and research directions. *Exp Ther Med* 2019; 17: 1004-1011.
22. Duke-Elder S. *System of ophthalmology*. St Louis: C. V. Mosby, 1965, vol. 8, part 1, p 502.
23. Williams GP, Radford C, Nightingale P *et al.* Evaluation of early and late presentation of patients with ocular mucous membrane pemphigoid to two major tertiary referral hospitals in the United Kingdom. *Eye (Lond)* 2011; 25: 1207-1218.
24. Mondino BJ, Linstone FA. Ocular pemphigoid. *Clin Dermatol* 1987; 5: 28-35.
25. Mondino BJ, Brown SI. Ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1981, 88: 95-100.
26. Elder MJ, Bernauer W, Leonard J, Dart JK. Progression of disease in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 292-296.
27. Brănișteanu DE, Pintilie A, Andreș LE *et al.* Ethiopatogenic hypotheses in lichen planus. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2016; 120: 760-767.
28. Tatu AL, Cristea VC. Unilateral blepharitis with fine follicular scaling. *J Cutan Med Surg* 2017; 21: 442.
29. Foster CS, Sainz de la Maza M. Ocular cicatricial pemphigoid review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 435-439.
30. Amber KT, Murrell DF, Schmidt E *et al.* Autoimmune subepidermal bullous diseases of the skin and mucosae: clinical features, diagnosis, and management. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54: 26-51.
31. Michalska-Jakubus M, Wdowiak-Filip A, Kowaleski C *et al.* Localized blistering eruption of the face and neck: a case study and differential considerations. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2022; 15: 271-281.
32. Tula M. Penfigoide de las mucosas. *Dermatol Argent* 2012; 18: 16-23.
33. Broussard KC, Leung TG, Moradi A *et al.* Autoimmune bullous diseases with skin and eye involvement: cicatricial pemphigoid, pemphigus vulgaris, and pemphigus paraneoplastica. *Clin Dermatol* 2016; 34: 205-213.
34. Forero OL, Candiz ME, Olivares L. *Dermatosis ampollares autoinmunes: haga su diagnóstico*. Buenos Aires: Ediciones Journal, 2021, p. 1-52.
35. Schmidt E, Rashid H, Marzano AV *et al.* European guidelines (S3) on diagnosis and management of mucous membrane pemphigoid,

- initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: 1926-1948.
36. Murrell DF, Marinovic B, Caux F *et al.* Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 168-174.
37. Hegarty AM, Ormond M, Sweeney M, Hodgson T. Dapsone efficacy and adverse events in the management of mucous membrane pemphigoid. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 223-224.
38. Mannis MJ; Holland EJ (eds.). *Cornea*. 5th ed. London: Elsevier. 2022, 2 v.
39. Ogawa Y, Okamoto S, Mori T *et al.* Autologous serum eye drops for the treatment of severe dry eye in patients with chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 579-583.
40. Ali T, Perez VL. Autologous serum tears in autoimmune diseases: is it bad blood? Personal communication, 2015.
41. Gibbons A, Jhonson TE, Wester ST *et al.* Management of patients with confirmed and presumed mucous membrane pemphigoid undergoing entropion repair. *Am J Ophthalmol* 2015; 159: 846.e2-852.e2.
42. Holland EJ, Olsen TW, Ketcham JM *et al.* Topical cyclosporin A in the treatment of anterior segment inflammatory disease. *Cornea* 1993; 12: 413-419.
43. Lee YJ, Kim SW, Seo KY. Application for tacrolimus ointment in treating refractory inflammatory ocular surface diseases. *Am J Ophthalmol* 155: 804-813.
44. Branisteanu DC, Stoleriu G, Branisteanu DE *et al.* Ocular cicatricial pemphigoid (review). *Exp Ther Med* 2020; 20: 3379-3382.
45. Singh S, Donthineni PR, Shanbhag SS *et al.* Drug induced cicatrizing conjunctivitis: a case series with review of etiopathogenesis, diagnosis and management. *Ocul Surf* 2022; 24: 83-92.
46. Gottsch JD, Li Q, Ashraf F *et al.* Cytokine-induced calgranulin C expression in keratocytes. *Clin Immunol* 1999; 91: 34-40.
47. Priyadarshini K, Sharma N, Kaur M, Titiyal JS. Cataract surgery in ocular surface disease. *Indian J Ophthalmol* 2023; 71: 1167-1175.
48. He Y, Quan Z, Zhang R *et al.* Perioperative management and long-term outcomes in ocular cicatricial pemphigoid patients undergoing cataract surgery. *Oxid Med Cell Longev* 2022; 2022: 2496649.
49. Badoza D, Rodríguez EC, Aguilar A, Zárata J. Cirugía de catarata en pacientes con penfigoide ocular cicatricial. *Oftalmol Clin Exp* 2019; 12: 7-14.
50. Di Milia MB, Dickson C (dirs.). *Guías de manejo de los pénfigos*. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Dermatología, 2020. Disponible en: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2020/06/Guias-de-manejo-de-penfigo-2020.-.pdf>.
51. Onghanseng N, Ng SM, Halim MS, Nguyen QD. Oral antibiotics for chronic blepharitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 6: CD013697.
52. Perret LJ, Tait CP. Non-antibiotic properties of tetracyclines and their clinical application in dermatology. *Australas J Dermatol* 2014; 55: 111-118.
53. Miyamoto D, Giuli Santi C, Aoki V, Maruta C. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol* 2019; 94:133-146.
54. Navarro-Triviño FJ, Pérez-López I, Ruiz-Villaverde R. Doxiciclina, ¿antibiótico o antiinflamatorio?: usos más frecuentes en dermatología. *Actas Dermosifiliogr* 2020; 111 (7): 561-566.
55. Carrozzo M, Arduino P, Bertolusso G *et al.* Systemic minocycline as a therapeutic option in predominantly oral mucous membrane pemphigoid: a cautionary report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2009; 38: 1071-1076.
56. Perret LJ, Tait CP. Non-antibiotic properties of tetracyclines and their clinical application in dermatology. *Australas J Dermatol* 2014; 55: 111-118.
57. Borradori L, Van Beek N, Feliciani C *et al.* Updated S2 K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36: 1689-1704.
58. Delaumenie S, Assikar S, Prudhomme R *et al.* Methotrexate is safe and efficient as long-term treatment for bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol* 2019; 29: 217-218.
59. Wojtczak M, Nolbrzak A, Woźniacka A, Żebrowska A. Can methotrexate be employed as monotherapy for bullous pemphigoid?: analysis of efficiency and tolerance of methotrexate treatment in patients with bullous pemphigoid. *J Clin Med* 2023; 12: 1638.

60. Juri MC, Fernández Romero DS, Devoto MH *et al.* Tratamiento sistémico del penfigoide cicatrizal ocular. *Medicina (B Aires)* 2012; 72: 103-108.
61. Nottage JM, Hammersmith KM, Murchison AP *et al.* Treatment of mucous membrane pemphigoid with mycophenolate mofetil. *Cornea* 2013; 32: 810-815.
62. Doycheva D, Deuter C, Blumenstock G *et al.* Long-term results of therapy with mycophenolate mofetil in ocular mucous membrane pemphigoid. *Ocul Immunol Inflamm* 2011; 19: 431-438.
63. Staines K, Hampton PJ. Treatment of mucous membrane pemphigoid with the combination of mycophenolate mofetil, dapsone, and prednisolone: a case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 114: e49-e56.
64. Orvis AK, Wesson SK, Breza TS Jr. *et al.* Mycophenolate mofetil in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 183-199.
65. Mazzaroni S, Forero OL, Candiz ME *et al.* La importancia de la solicitud de tiopurina metiltransferasa para el inicio de la azatioprina: nuestra experiencia. *Dermatol Argent* 2018; 24: 199-201.
66. Saw VPJ, Dart JKG, Rauz S *et al.* Immunosuppressive therapy for ocular mucous membrane pemphigoid strategies and outcomes. *Ophthalmology* 2008; 115: 253-261.
67. Forero OL, Candiz ME (dirs.). *Guías de manejo de penfigoide ampollar*. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Dermatología, 2021. Disponible en: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2021/09/Guias-de-manejo-de-PA.pdf>
68. Kremer N, Snast I, Cohen ES *et al.* Rituximab and omalizumab for the treatment of bullous pemphigoid: a systematic review of the literature. *Am J Clin Dermatol* 2019; 20: 209-216.
69. Kaegi C, Wuest B, Schreiner J *et al.* Systematic review of safety and efficacy of rituximab in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol* 2019; 10: 1990.
70. Maley A, Warren M, Haberman I *et al.* Rituximab combined with conventional therapy versus conventional therapy alone for the treatment of mucous membrane pemphigoid (MMP). *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 835-840.
71. Thomas RM, Colon A, Motaparathi K. Rituximab in autoimmune pemphigoid diseases: indications, optimized regimens, and practice gaps. *Clin Dermatol* 2020; 38: 384-396.
72. Bevans SL, Parker J, Ivey JM *et al.* Rituximab as an adjuvant rescue treatment for ocular cicatricial pemphigoid. *Cornea* 2021; 40: 1440-1444.
73. Dastmalchi DA, Moslemkhani S, Bayat M *et al.* The efficacy of rituximab in patients with mucous membrane pemphigoid. *J Dermatolog Treat* 2022; 33: 1084-1090.
74. Lamberts A, Euverman HI, Terra JB *et al.* Effectiveness and safety of rituximab in recalcitrant pemphigoid diseases. *Front Immunol* 201; 9: 248.
75. Heelan K, Walsh S, Shear NH. Treatment of mucous membrane pemphigoid with rituximab. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 310-311.
76. Farooq MM, Miloslavsky EM, Konikov N, Ahmed AR. Use of rituximab in the treatment of mucous membrane pemphigoid: an analytic review. *Autoimmun Rev* 2022; 21: 103119.
77. Rashid H, Meijer JM, Bolling MC, Horváth B. Clinical response to rituximab and improvement in quality of life in patients with bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol* 2022; 186: 721-723.
78. Hoffmann JHO, Enk AH. High-dose intravenous immunoglobulin in skin autoimmune disease. *Front Immunol* 2019; 10: 1090.
79. Ahmed AR, Colón JE. Comparison between intravenous immunoglobulin and conventional immunosuppressive therapy regimens in patients with severe oral pemphigoid: effects on disease progression in patients nonresponsive to dapsone therapy. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1181-1189.
80. Sami N, Bhol KC, Ahmed RA. Intravenous immunoglobulin therapy in patients with multiple mucosal involvement in mucous membrane pemphigoid. *Clin Immunol* 2002; 102: 59-67.
81. Letko E, Miserochi E, Daoud YJ *et al.* A nonrandomized comparison of the clinical outcome of ocular involvement in patients with mucous membrane (cicatricial) pemphigoid between conventional immunosuppressive and intravenous immunoglobulin therapies. *Clin Immunol* 2004; 111: 303-310.
82. Arumugham VB, Rayi A. Intravenous immunoglobulin (IVIG). 2023 Jul 3. En: *StatPearls* [recurso web]. Treasure Island, Estados Unidos: StatPearls Publishing, 3 jul. 2023.

Oftalmología clínica y experimental

La revista *Oftalmología clínica y experimental* es la publicación periódica científica del Consejo Argentino de Oftalmología. Tiene una frecuencia trimestral (cuatro números por año) y su objetivo es brindar acceso a material científico en español, en portugués y en inglés. Contiene trabajos originales de investigación clínico-quirúrgica y básica, comunicaciones breves, informe de casos y series, revisiones sistemáticas, apuntes en medicina basada en la evidencia, bioestadística y prevención de la ceguera, comentarios de resúmenes destacados para la práctica oftalmológica presentados en congresos y reuniones de la especialidad y referencias a publicaciones de otras revistas. Se estimula el envío de correspondencia para la sección de cartas de lectores abierta a todos los profesionales que deseen expresar sus comentarios sobre los

trabajos publicados y observaciones preliminares importantes para la práctica oftalmológica. Los trabajos recibidos son evaluados por profesionales (árbitros o revisores) con conocimiento del tema tratado de acuerdo con normas internacionales. La revista cuenta con un sistema de autoevaluación para contabilizar créditos de educación permanente. Los artículos podrán ser localizados e identificados a través de los buscadores usuales de la web abierta y bases de datos regionales.

El Comité Editorial de la revista adhiere a los principios establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors y se ajusta a los principios de la Declaración de Helsinki y a los principios de cuidados de animales para experimentación de la Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO).

Equipo

DIRECTOR

Dr. Rodrigo M. Torres (*Paraná*)

DIRECTORES ASOCIADOS

Dr. Franco Benvenuto (*Buenos Aires*)

Dr. Alejandra Carrasco (*Mendoza*)

Dr. Javier Casiraghi (*Buenos Aires*)

Dr. Jeremías Galletti (*Buenos Aires*)

Dr. Emilio Ladeveze (*Rosario*)

Dr. Andrés Lasave (*Mar del Plata*)

Dr. Tomás Ortiz Basso (*La Pampa*)

Dr. Fernando Pellegrino (*Buenos Aires*)

Dr. Ariel Schlaen (*Buenos Aires*)

DIRECTORES ANTERIORES

Dr. Juan Oscar Croxatto

2007-2011

Dr. Javier Casiraghi

2012-2019

COMITÉ EDITORIAL POR SECCIONES

Asociación de Investigación en Visión y Oftalmología (AIVO)

Dr. María Cecilia Sánchez

Asociación Argentina de Glaucoma (ASAG)

Dr. Marcos Geria

Centro Argentino de Estrabismo (CAE)

Dr. Fernando Prieto Díaz

Grupo Argentino de Uveítis (GAU)

Dr. Emilio Dodds

Sociedad Argentina de Córnea,

Refractiva y Catarata (SACRYC)

Dr. Mariana Palavecino

Sociedad Argentina de Plástica Ocular (SAPO)

Dr. Guillermo Fridrich

Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARyV)

Dr. Mariano Irós

Sociedad Argentina de Superficie Ocular (SASO)

Dr. Gustavo Galperin

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Dr. Emiliano Becerra

Dr. Alejandro Berra

Dr. Roberto Borrone

Dr. Cristóbal Couto

Dr. Pablo Chiaradía

Dr. Leonardo D'Alessandro

Dr. Juan E. Gallo

Dr. Pablo Larrea

Dr. Arturo Maldonado Bas

Dr. Alberto Naveyra

Dr. Javier Odoriz Polo

Dr. David Pelayes

Dr. Gustavo Piantoni

Dr. Ruth Rosenstein

Dr. Fernando J. Scattini

Dr. Felisa Shokida

Dr. Julio Urrets Zavalia

Dr. Alejo Vercesi

Dr. Ricardo Wainsztein

Dr. Daniel Weil

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Dr. J. Fernando Arévalo, *Estados Unidos*

Dr. Paulo Augusto de Arruda Mello, *Brasil*

Dr. Fernando Gómez Goyeneche, *Colombia*

Dr. Van C. Lansingh, *Estados Unidos*

Dr. Jesús Merayo Lloves, *España*

Dr. Elisabetta Miserocchi, *Italia*

Dr. Cristina Muccioli, *Brasil*

Dr. Claudia Murillo Correa, *México*

Dr. Miguel Pedroza Seres, *México*

Dr. Marlene Vogel G., *Chile*

Dr. Tomás Blanco, *Estados Unidos*

Ing. Acner Camino, *Estados Unidos*

Dr. Roberto Gallego Pinazo, *España*

Dr. Jaime Soria, *Ecuador*

Dr. Alfredo Adán, *España*

Dr. Lihteh Wu, *Costa Rica*

CONSEJEROS EMÉRITOS

Dr. Myriam Berman

Dr. Alberto Ciancia

Dr. Enrique S. Malbran

Dr. Hugo Dionisio Nano †

Dr. Israel Jaime Yankelevich ☆

Dr. Jorge Zárate

EQUIPO EDITORIAL

Lic. Raúl Escandar

Sra. Débora Paschetta

Prof. Sebastián Centurión

Lic. Jorge Martins

Lic. Myriam Tencha

Lic. Inés Ramírez Bosco



COMITÉ EJECUTIVO 2022-2023

Presidente

Dr. Juan S. Rivero (*Córdoba*)

Vicepresidente

Dr. Virginia Zanutigh (*Quilmes*)

Secretaria

Dr. María Josefina Botta (*Buenos Aires*)

Prosecretario

Dr. Daniel Sabella (*Mar del Plata*)

Tesorero

Dr. Pablo Daponte (*Buenos Aires*)

Protesorera

Dr. Anabel Larrañaga (*Neuquén*)

Primer vocal

Dr. Gustavo Galperín (*Buenos Aires*)

Segundo vocal

Dr. Giselle Ricur (*Mendoza*)

Tercer vocal

Dr. Celeste Mansilla (*La Plata*)

Cuarto vocal

Dr. Fernando Scattini (*Buenos Aires*)

Domicilio editorial:

Consejo Argentino de Oftalmología,

Tte. Gral. J. D. Perón 1479, PB,

1037AAO Buenos Aires, Argentina.

Teléfono: (54-11) 4374-5400 líneas rotativas.

Correspondencia al editor:

secretaria@oftalmologos.org.ar

Número de propiedad intelectual

69974236.

www.revistaocce.com

Propiedad intelectual: ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas sin autorización escrita de sus editores. Los editores y miembros del comité asesor no tienen interés comercial, ni patrocinan o acreditan ninguno de los productos comerciales o procedimientos de diagnóstico o tratamiento mencionados en los artículos publicados.

ISSN 1851-2658 (impreso, 2007-2021)

ISSNe 2718-7446 (en línea)



CAO

Consejo Argentino de Oftalmología,
Tte. Gral. J. D. Perón 1479, PB,
1037AAO Buenos Aires, Argentina.
Teléfono: (54-11) 4374-5400 líneas rotativas.

www.revistaoce.com

Oftalmología
clínica y experimental