

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v69i3.10516>

Una nueva mirada a la inmunopatogénesis del pénfigo vulgar y foliáceo y su perspectiva terapéutica

A new look at the immunopathogenesis of pemphigus vulgaris and foliaceus and its therapeutic perspective.

Tatiana Rivera Bustamante,¹ Margarita María Velásquez Lopera²

Resumen

ANTECEDENTES: Los pénfigos son enfermedades crónicas ampollas causadas por autoanticuerpos dirigidos contra las desmogleínas 1 y 3. Existen tres formas principales de pénfigo: vulgar, foliáceo y paraneoplásico. En las bases genéticas, los pénfigos se relacionan con algunos alelos del HLA clase II. Entre los desencadenantes ambientales están medicamentos, alimentos y virus.

OBJETIVO: Analizar de manera integral los avances recientes en la inmunopatogénesis del pénfigo vulgar y foliáceo, con el fin de comprender sus implicaciones en el diagnóstico y explorar nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a los mecanismos inmunológicos implicados.

METODOLOGÍA: Búsqueda bibliográfica efectuada de agosto a septiembre de 2023 en las bases de datos PubMed y Embase. Los artículos incluidos en esta revisión se identificaron mediante búsquedas bibliográficas de publicaciones en la base de datos con los términos o palabras clave MeSH: pénfigo, acantólisis, inmunología, inmunosupresores, anticuerpos monoclonales. Se tomaron artículos relevantes (estudios originales y revisiones de la bibliografía), sin límite de fecha de publicación, que incluyeran información relacionada con esta enfermedad.

RESULTADOS: La inmunopatogénesis implica la generación de linfocitos T autorreactivos y producción de autoanticuerpos IgG4 dirigidos contra las desmogleínas, principalmente sus dominios extracelulares EC1 y EC2. Estos autoanticuerpos interfieren con las uniones cis y trans entre desmogleínas, causando acantólisis. El diagnóstico se fundamenta en la clínica y debe confirmarse con la histopatología y la detección de autoanticuerpos mediante inmunofluorescencia directa o ELISA. El tratamiento incluye corticosteroides sistémicos en combinación con ahorradores de esteroides.

CONCLUSIONES: Los anticuerpos cumplen un papel patogénico en los pénfigos. Las estrategias terapéuticas se centran en el control de la cascada inmunológica que lleva a su formación.

PALABRAS CLAVE: Pénfigo; acantólisis; inmunología; inmunosupresores; anticuerpos monoclonales.

Abstract

BACKGROUND: Pemphigus diseases are chronic blistering disorders caused by autoantibodies targeting desmogleins 1 and 3. There are three main forms of pemphigus: vulgaris, foliaceus, and paraneoplastic. In terms of genetic bases, pemphigus is linked to certain HLA class II alleles. Environmental triggers include medications, food, and viruses.

¹ Residente de dermatología.

² Dermatóloga, doctora en ciencias básicas biomédicas-inmunología. Profesora titular, Facultad de Medicina. Centro de Investigaciones Dermatológicas (CIDERM). Universidad de Antioquia, Colombia.

<https://orcid.org/0000-0002-2565-5949>
<https://orcid.org/0000-0001-8604-6488>

Recibido: abril 2024

Aceptado: mayo 2024

Correspondencia

Tatiana Rivera Bustamante
tatiana.riverab@udea.edu.co

Este artículo debe citarse como:

Rivera-Bustamante T, Velásquez-Lopera MM. Una nueva mirada a la inmunopatogénesis del pénfigo vulgar y foliáceo y su perspectiva terapéutica. Dermatol Rev Mex 2025; 69 (3): 361-375.

OBJECTIVE: To comprehensively analyze recent advances in the immunopathogenesis of pemphigus vulgaris and foliaceus, in order to understand their implications for diagnosis and explore new therapeutic strategies targeting the immunological mechanisms involved.

METHODOLOGY: Literature search conducted from August to September 2023 in the PubMed and Embase databases. Articles included in this review were identified through bibliographic searches of publications in the databases using the MeSH terms or keywords: pemphigus, acantholysis, immunology, immunosuppressants, monoclonal antibodies. Relevant articles (original studies and literature reviews) were selected, with no publication date limit, that will include information related to this disease.

RESULTS: The immunopathogenesis involves the generation of self-reactive T lymphocytes and the production of IgG4 autoantibodies targeting desmogleins, mainly their extracellular domains EC1 and EC2. These autoantibodies interfere with cis and trans bindings between desmogleins, causing acantholysis. Diagnosis is based on clinical presentation and must be confirmed through histopathology and the detection of autoantibodies via direct immunofluorescence or ELISA. Treatment includes systemic corticosteroids in combination with steroid-sparing.

CONCLUSIONS: Antibodies play a pathogenic role in pemphigus. Therapeutic strategies focus on controlling the immunologic cascade leading to their formation.

KEYWORDS: Pemphigus; Acantholysis; Immunology; Immunosuppressive agents; Antibodies, monoclonal.

ANTECEDENTES

El pénfigo comprende un grupo de enfermedades ampollosas crónicas de la piel y mucosas causadas por autoanticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) dirigidos contra las proteínas de unión de la membrana celular de los queratinocitos, lo que altera su unión denominada acantólisis.^{1,2}

Los desmosomas son estructuras especializadas de unión celular, tienen un componente intracelular formado por desmoplaquina, placofilina y placoglobina (Pg) que se conectan con los filamentos intermedios y permiten resistir fuerzas mecánicas y una porción extracelular que está compuesta por desmogleínas (Dsg) y desmocollinas (Dsc). Las Dsg 1 y 3 son las proteínas que median la unión entre los queratinocitos,

pertenecen a la familia de las cadherinas y contienen moléculas de adhesión transmembrana dependientes de calcio. Éstas se proyectan sobre la superficie celular del queratinocito y su función principal es mantener la conexión entre queratinocitos vecinos.¹⁻³

La enfermedad puede clasificarse en tres formas principales: pénfigo vulgar, foliáceo y paraneoplásico, con diferencias clínicas, pero sobre todo histopatológicas.⁴ En el pénfigo vulgar se encuentran ampollas en la epidermis profunda o el epitelio oral por encima de la membrana basal o suprabasales, mientras que en el pénfigo foliáceo son más superficiales, en la capa granular, es decir, subcórneas. El pénfigo paraneoplásico se caracteriza por estar acompañado de una neoplasia conocida o, en algunas ocasiones, ser la primera manifestación de una neoplasia oculta

y la localización de las ampollas puede variar, pero se encuentran principalmente suprabasales y con gran afectación de los labios y la boca.¹

La incidencia de la enfermedad es muy variada en todo el mundo. El pénfigo vulgar es el subtipo más frecuente en países de Europa, Estados Unidos y Japón. En América del Sur la principal variante es el pénfigo foliáceo que, a su vez, muestra un subtipo conocido como pénfigo endémico o fogo selvagem, que se cree es desencadenado por la picadura de la mosca negra (*Simulium pruinsum*) en individuos susceptibles genéticamente. Hay casos reportados en Brasil, Perú, Colombia y focos endémicos en Túnez.¹

En Colombia se ha reportado una prevalencia de 5.3 por cada 100,000 habitantes. En un estudio efectuado entre 2013 y 2017 las variantes más frecuentes fueron pénfigo vulgar (31.4%), foliáceo (8.6%) y fogo selvagem (2.6%). Las regiones más afectadas fueron Chocó, Vaupés y Casanare.⁵

METODOLOGÍA

Búsqueda bibliográfica efectuada de agosto a septiembre de 2023 en las bases de datos PubMed y Embase. Los artículos incluidos en esta revisión narrativa se identificaron mediante búsquedas bibliográficas de publicaciones en la base de datos con los términos o palabras clave MeSH: pénfigo, acantólisis, inmunología, inmunosupresores, anticuerpos monoclonales. Se tomaron artículos relevantes (estudios originales y revisiones de la bibliografía), sin límite de fecha de publicación, que incluyeran información relacionada con esta enfermedad. **Figura 1**

RESULTADOS

Inmunopatogénesis

En la comprensión de los mecanismos relacionados con la génesis de los pénfigos se ha

identificado que son enfermedades en las que se conjugan la susceptibilidad genética con los desencadenantes ambientales. En la implicación genética se han descrito títulos bajos de autoanticuerpos circulantes en familiares sanos de primer grado de consanguinidad. Hay una estrecha asociación con el HLA, en pénfigo vulgar el HLA-DRB1*0402, especialmente en población judía, y HLA DRB1*0503 en población no judía.^{6,7} En el caso del pénfigo foliáceo se ha asociado con HLA DRB1*04 y HLA DRB1*14. También se han identificado desencadenantes ambientales: medicamentos como penicilamina y captopril, alimentos y virus, como el de herpes simple.¹

La Dsg 1 y 3 son los antígenos a los que se dirigen los anticuerpos en pénfigo, las Dsg contienen cinco dominios extracelulares, un dominio transmembrana, un dominio citoplasmático que contiene el sitio de unión a la placofilina y la placoglobina. Las Dsg interactúan entre sí a través del dominio N terminal EC1 y EC2, que también son los blancos preferidos de los autoanticuerpos.² En algunos pacientes con pénfigo vulgar se producen autoanticuerpos contra la desmocolina 3 y puede causar enfermedad; sin embargo, esto ocurre excepcionalmente.¹

La Dsg 1 está principalmente en la piel a través de toda la epidermis, pero es más abundante en las capas superficiales y la Dsg 3 se expresa en las capas basales. En mucosas se expresan de igual forma ambas desmogleínas; sin embargo, en este tejido predomina la Dsg 3.^{1,2} Esta relación permite que haya una compensación y, en términos clínicos, se observe un fenotipo predominante según la desmogleína a la que se dirija el anticuerpo; a esto se le conoce como la teoría de compensación.^{2,3} Este modelo hace referencia a que, si la Dsg 1 y Dsg 3 están presentes en cualquier nivel de la epidermis y sólo a uno de ellos se dirigen los anticuerpos, el otro compensará para mantener la adhesión entre los queratinocitos; sin embargo, si sólo hay una desmogleína presente o predominante en un nivel

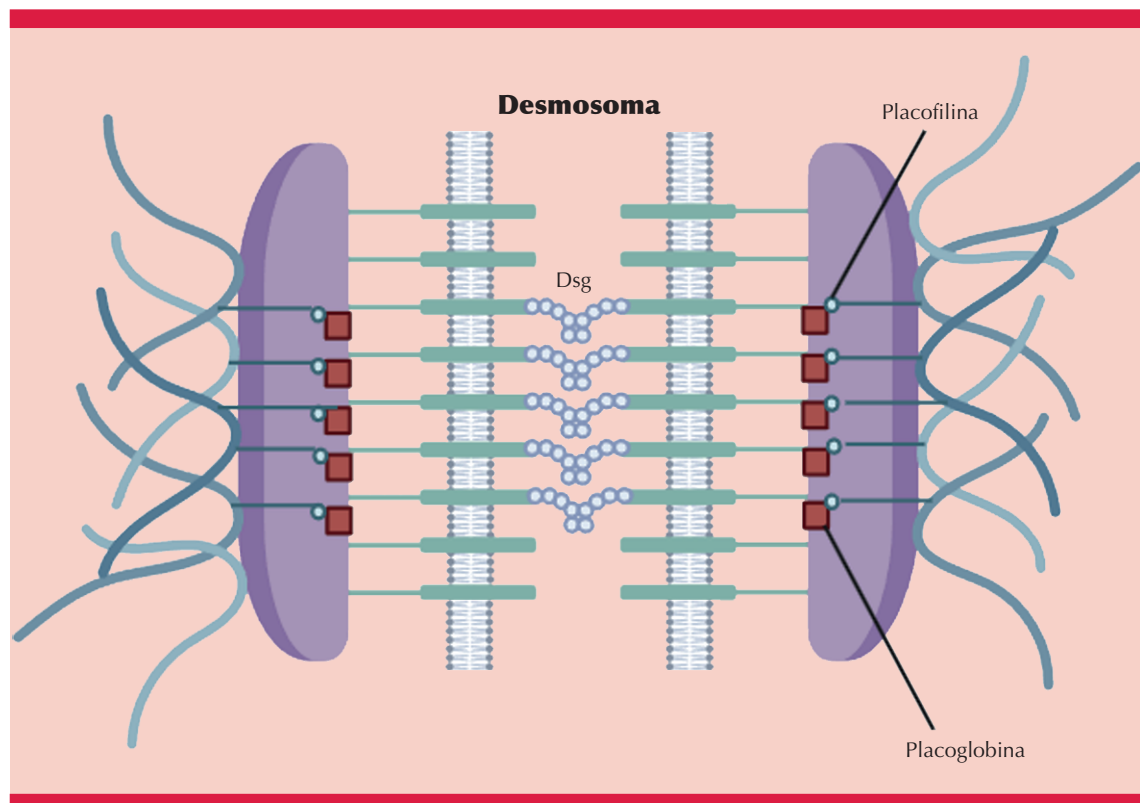


Figura 1. Estructura del desmosoma. Los desmosomas son estructuras de adhesión que median la unión célula a célula. La desmogleína (Dsg) tiene cinco dominios extracelulares (círculos azules), un dominio transmembrana (barra verde gruesa), un dominio citoplasmático (barra verde delgada) que contiene el sitio de unión a la placofilina y la placoglobina que actúan como puente para la unión con las estructuras intracitoplasmáticas.

particular y ésta se inactiva, ocurrirá acantólisis.⁷ En el pénfigo foliáceo existen autoanticuerpos contra la desmogleína 1 y, por tanto, tienen un fenotipo limitado a la piel, mientras que en el pénfigo vulgar existen autoanticuerpos contra la desmogleína 1, 3 o ambas, y esto hace que los pacientes tengan manifestaciones limitadas a la piel o a las mucosas, respectivamente, según el autoanticuerpo que predomina o, incluso, daño mucocutáneo en caso de autoanticuerpos contra Dsg 1 y 3 simultáneamente.^{1,3,7} **Figura 2**

Los autoanticuerpos encontrados en pacientes con pénfigo son predominantemente de la subclase IgG4; esta inmunoglobulina no desencadena la activación del complemento y la

formación de ampollas no se ha relacionado con el mismo.¹

La formación de anticuerpos está mediada con linfocitos T CD4+ autorreactivos específicos contra las Dsg, los linfocitos T cooperan con los linfocitos B en la generación de anticuerpos y son importantes para el cambio de clase de inmunoglobulina a IgG4.^{1,2}

Los epítomos a los que se unen los anticuerpos patogénicos son la porción terminal NH2 de la Dsg 1 y 3 en los dominios EC 1 y 2; hay otros anticuerpos no patogénicos que reconocen epítomos en el extremo COOH proximal en los dominios EC3 al EC5; sin embargo, éstos no se

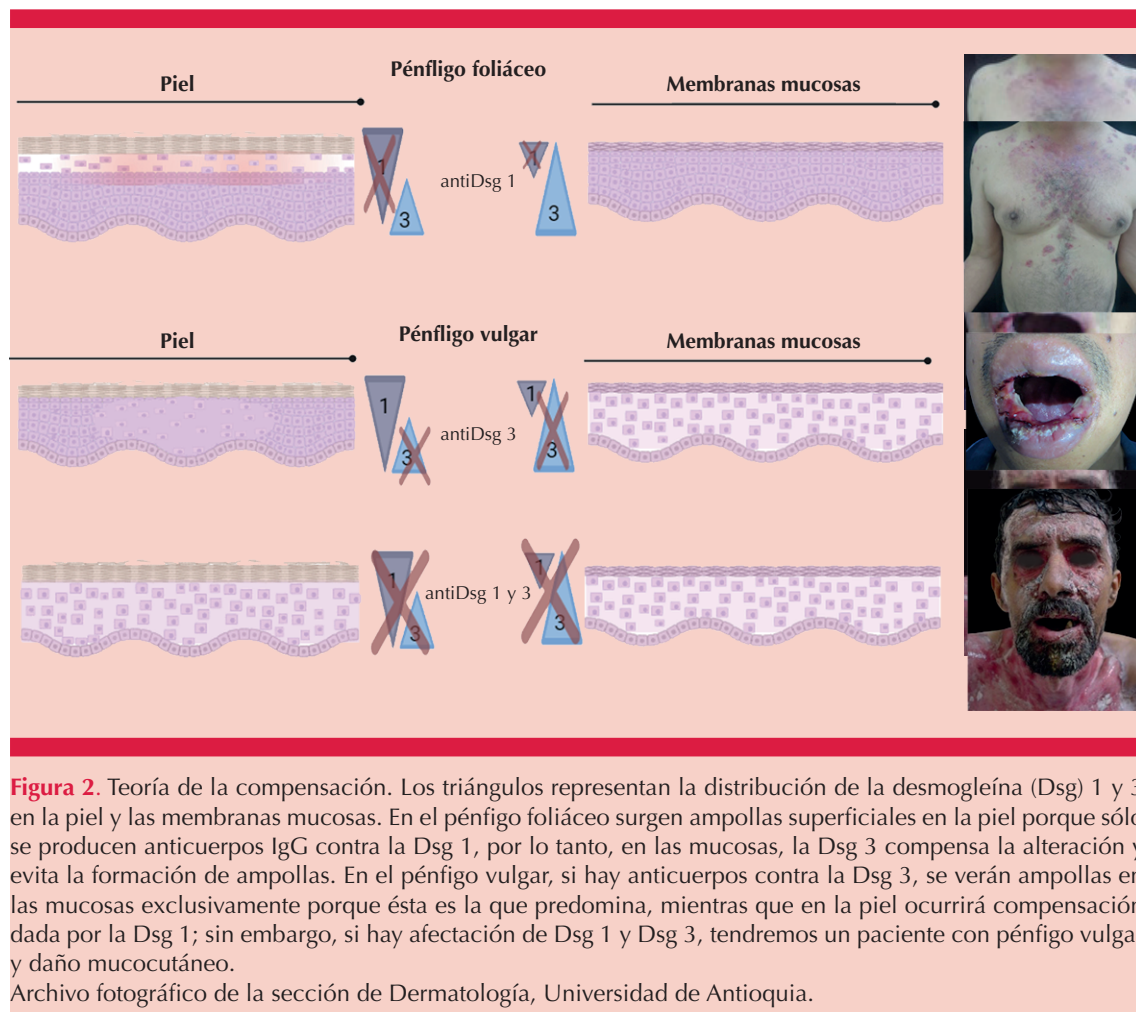


Figura 2. Teoría de la compensación. Los triángulos representan la distribución de la desmogleína (Dsg) 1 y 3 en la piel y las membranas mucosas. En el pénfigo foliáceo surgen ampollas superficiales en la piel porque sólo se producen anticuerpos IgG contra la Dsg 1, por lo tanto, en las mucosas, la Dsg 3 compensa la alteración y evita la formación de ampollas. En el pénfigo vulgar, si hay anticuerpos contra la Dsg 3, se verán ampollas en las mucosas exclusivamente porque ésta es la que predomina, mientras que en la piel ocurrirá compensación dada por la Dsg 1; sin embargo, si hay afectación de Dsg 1 y Dsg 3, tendremos un paciente con pénfigo vulgar y daño mucocutáneo.

Archivo fotográfico de la sección de Dermatología, Universidad de Antioquia.

relacionan con la aparición de ampollas, por lo tanto, en circulación pueden encontrarse anticuerpos contra cualquiera de los 5 dominios extracelulares, pero sólo los dirigidos contra los dominios EC 1 y 2 serán los responsables de las manifestaciones clínicas.^{1,2,8}

Las moléculas de Dsg se unen entre sí a través de uniones cis y trans que ocurren entre desmogleínas de una misma célula y desmogleínas de células vecinas, respectivamente. Los anticuerpos van dirigidos hacia los dos tipos de uniones, bloquean la adhesión celular y median así la acantólisis.⁶

Se han descrito tres mecanismos a través de los que los autoanticuerpos se dirigen contra la desmogleína y generan acantólisis. **Cuadro 1**

La placoglobina, una de las proteínas intracelulares presentes en los desmosomas, tiene como función anclar la desmogleína al citoesqueleto; además, sirve como molécula de señalización y es un supresor de Myc-C, que es un regulador decisivo del crecimiento y proliferación celular. Los anticuerpos dirigidos contra la Dsg 3 también agotan a la Pg, por tanto, inducen sobreexpresión de Myc; este aumento de Myc conduce a proliferación celular y al debilita-

Cuadro 1. Mecanismos de acantólisis

- Interferencia directa de la transinteracción entre la Dsg a través de un impedimento estérico^{1,7}
- Remodelado en la expresión de la superficie celular del queratinocito, que lleva a internalización y depleción de la Dsg 3 de la membrana celular, con lo que deja al desmosoma sin desmogleína^{1,7}
- Eventos que alteran la señalización celular que pueden estar relacionados con múltiples vías: proteína cinasa activada por mitógenos p38 (P38MAPK), MAPK proteína cinasa activada 2 (MK2), receptor de factor de crecimiento epidérmico, Rho GTPasa protooncogén Myc y vías de caspasa que interfiere con la arquitectura del citoesqueleto.^{1,2} P38MAPK se activa después de unirse a los anticuerpos en la superficie de los queratinocitos, disminuye la actividad de Rho A, que es una GTP-asa, a su vez, esto influye en la organización de filamentos intermedios y, por tanto, altera la estructura de los desmosomas, de este modo favorece la formación de ampollas⁸

miento de la adhesión de los queratinocitos, lo que lleva a acantólisis.⁷

En modelos experimentales se ha visto que la concentración de anticuerpos anti-Dsg 1 y 3 puede variar sustancialmente con la concentración *in vivo* de los pacientes, lo que invita a pensar que se requieren antígenos adicionales a los que se dirijan anticuerpos para causar enfermedad.⁹

El factor activador de células B (BAFF) o estimulador de linfocitos B (BLyS) pertenece a la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF) y regula el sistema inmunitario por su participación en la diferenciación y supervivencia de las células B.¹⁰ Su producción es inducida por IFN- γ , IL-10 y ligando CD40 que se produce en la inflamación y las infecciones. La liberación aumentada induce autorreactividad, de ahí su papel en las enfermedades autoinmunitarias, que está mediado por el receptor BAFF que se expresa en todas las células B periféricas y en la superficie de las células T efectoras.¹¹

Por otro lado, se ha visto que hay incremento en citocinas de tipo helper 2 (Th2), como interleu-

cina (IL) 6,¹² IL-4 e IL-10, citocinas Th17, como IL-17 e IL-23 y citocinas de las células T foliculares cooperadoras (Tfh), como IL-21 e IL-27, que han mostrado tener un importante papel en la aparición de la enfermedad,¹³ asociado con un desequilibrio de las Tfh y las células T foliculares reguladoras (Tfr) implicadas en la regulación de la respuesta inmunitaria de las células B, que lleva a su maduración¹⁴ y, sumado a una disminución en las citocinas Th1, como IL-2 e IFN- γ ,¹ finalmente conducirá a la producción de anticuerpos antiDsg mediada por las células B. Esto se detecta sólo en pacientes con pénfigo, pero no en individuos sanos y se ha visto en modelos murinos que, al bloquear la IL-4, puede suprimirse la producción de IgG anti-Dsg 3.¹

En los estudios realizados en el líquido de las ampollas de pacientes con pénfigo se han encontrado concentraciones elevadas de IL-17,⁶ además el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) está ampliamente expresado en las lesiones de piel y en concentraciones séricas, esto último se correlaciona con la actividad de enfermedad y los títulos de autoanticuerpos IgG.⁶

Así también, se ha demostrado la aparición de acantólisis a través de moléculas del ligando Fas (FasL),² que inducen apoptosis de los queratinocitos por activación de caspasa 8.⁸

Existe un prototipo de células T no convencionales, las células T gamma delta ($\gamma\delta$), que se caracterizan por la expresión de un receptor de célula T (TCR) heterodimérico, formado por las cadenas γ y δ , distinto al de las células T clásicas CD4+, o cooperadoras, y CD8+, o citotóxicas, que expresan un TCR formado por las cadenas α y β . Estas células T $\gamma\delta$ tienen cuatro subconjuntos principales ($\gamma\delta$ T1, $\gamma\delta$ T2, $\gamma\delta$ T17 y $\gamma\delta$ Treg); en pacientes con pénfigo vulgar se ha encontrado una elevada frecuencia de células $\gamma\delta$ T17 que producen IL-17 y expresan el receptor CCR6, lo que sugiere su potencial inflamatorio y migratorio y, por su parte, las células $\gamma\delta$ Treg encargadas

de suprimir las respuestas inflamatorias se ven disminuidas en estos pacientes.¹⁵

Por último, en estudios que se han desarrollado en las últimas décadas, se ha hablado del papel que desempeña la acetilcolina (ACh) como citotransmisor universal, y los receptores de éstas (AChR) en la aparición de enfermedades acantolíticas porque la ACh regula la adherencia célula-célula y célula-matriz en los queratinocitos a través de interacciones con cadherinas desmosómicas. Así, los AChR expresados en los queratinocitos son objetivo de autoanticuerpos encontrados en los pacientes con pénfigo. Existen cinco subtipos muscarínicos de AChR (mAChR) (M_1 - M_5), la localización varía: M_1 y M_4 se encuentran en las capas suprabasales, y M_2 , M_3 y M_5 se localizan en las capas inferiores.

Los AChR nicotínicos (nAChR) se encuentran en la superficie de los queratinocitos y en la membrana externa mitocondrial. Los queratinocitos epidérmicos humanos expresan las subunidades nAChR $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\alpha 7$, $\alpha 9$, $\alpha 10$, $\beta 2$ y $\beta 4$. Los subtipos de AChR más implicados en la regulación de la adhesión de queratinocitos son $\alpha 3$, $\alpha 9$ y $M3$ -AChR porque modulan los niveles de expresión de E-cadherina y β - y γ -cateninas. En términos clínicos, se ha identificado que los anticuerpos anti-AChR están presentes en el 85% de los pacientes con pénfigo y se ha visto que estos anticuerpos podrían plantear una vía alternativa de acantólisis en pacientes con pénfigo vulgar anti-Dsg 1-3 negativo, además de estar implicados también en mayor gravedad de la enfermedad.¹⁶

Manifestaciones clínicas

En la mayoría de los pacientes con pénfigo vulgar, la enfermedad se inicia en la cavidad oral con enantema y erosiones que se encuentran predominantemente en el paladar, la lengua y la cara interna de los labios, con dolor que puede ser variable. En los casos de daño mucocutáneo

las lesiones ocurren de forma simultánea en la piel y las mucosas, éstas son ampollas flácidas con erosiones y costras que se observan principalmente en el cuero cabelludo, el cuello, las axilas y el tronco superior. El signo de Nikolsky es muy característico de esta enfermedad, aunque no es específico de la misma; consiste en aplicar presión en piel perilesional, con lo que se induce la formación de una erosión. Estas lesiones sanan sin dejar cicatriz.²

El pénfigo foliáceo afecta exclusivamente la piel, característicamente se observa eritema, descamación y costras en la cara, el cuero cabelludo y el tronco superior. Debido a la localización tan superficial (subcórnea) de la acantólisis, rara vez se encuentran ampollas.²

La gravedad se clasifica según el índice de área afectada (PDAI, derivado del inglés *pemphigus disease and area index*) o la escala de gravedad e intensidad de ampollas en la piel (ABSIS, derivado del inglés *autoimmune bullous skin intensity and severity score*),¹⁰ con diferentes puntos de corte. Los más aceptados para PDAI son: < 15: enfermedad leve y > 45: enfermedad grave y para ABSIS < 17: enfermedad leve y > 35: enfermedad grave; sin embargo aún no hay consenso validado y estandarizado en las diferentes sociedades.^{17,18,19}

Diagnóstico

Inicia con la sospecha clínica, pero se confirma con histopatología con hallazgos consistentes con la enfermedad y algún marcador inmunológico positivo que puede ser: inmunofluorescencia directa de la biopsia tomada de piel perilesional en la que se evalúa la existencia de IgG o C3 en la superficie del queratinocito; se observa un patrón reticular similar a alambre de gallinero, panal de abejas o red de pesca, o usar muestras séricas para la inmunofluorescencia indirecta en las que se usa esófago de mono o piel humana para detectar autoanticuerpos contra proteínas

de superficie de queratinocitos o ELISA que detecta autoanticuerpos IgG contra Dsg 1 y 3, que es positiva hasta en el 90% de los casos. Los títulos de anticuerpos se relacionan con la extensión, actividad y gravedad de la enfermedad.²⁰

Tratamiento

Antes de la administración de corticosteroides, el 50% de los pacientes con la enfermedad morían durante el primer año; esto era secundario a caquexia por inanición, sepsis o desequilibrio electrolítico. Ahora la mortalidad es del 5 al 10% y se debe, en parte, a complicaciones del tratamiento inmunosupresor, sobre todo, infecciones.³ Por esta razón gran cantidad de investigadores se han planteado la necesidad de estudiar nuevas estrategias de tratamiento de pacientes con pénfigo.

El tratamiento de las formas moderadas y graves debe ser hospitalario por un equipo multidisciplinario dirigido por dermatólogos.²⁰

Previo al inicio del tratamiento deben practicarse los siguientes estudios: hemograma completo, creatinina, ionograma, transaminasas, fosfatasa alcalina, proteínas totales, albúmina, glucosa en ayunas, HBsAg, anticuerpos VHB y VHC, serología para VIH, PPD y prueba de embarazo.²⁰

El pilar del tratamiento continúa siendo los glucocorticoides sistémicos en dosis altas en combinación con un ahorrador de esteroides como azatioprina^{21,22} o micofenolato mofetil²³ u otras alternativas como metotrexato o ciclofosfamida.^{8,20} Éstos muestran efectividad pocos días después de su inicio debido a que aumentan la síntesis de Dsg en los queratinocitos u otras moléculas de adhesión que compensan la pérdida de función de éstas más que por la reducción de autoanticuerpos anti-Dsg.^{7,24}

La administración de bolos de metilprednisolona y rituximab, dirigidos contra el CD20 (marcador

presente en las células B) se ha propuesto en distintas guías y protocolos del mundo como tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad moderada a grave.²⁰

Antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor debe vacunarse a todos los pacientes contra influenza estacional y neumococo.^{8,20} **Figura 3**

Anticuerpo monoclonal anti-CD20

Pueden dividirse en tipos I y II según su unión al CD20 y el mecanismo de lisis a las células que expresan este marcador. Los tipo I, como el rituximab, inducen traslocación del CD20 hacia microdominios lipídicos de la membrana celular y activan el complemento para inducir la lisis celular. Los tipo II, como el tositumomab y obinutuzumab pueden producir lisis celular directa al activar vías de señalización que llevan a la muerte celular de manera más efectiva y una respuesta citotóxica mínima dependiente de complemento.²⁵

El rituximab se considera de primera línea en casos de enfermedad moderada a grave o en pacientes que no logran remisión clínica a pesar de estar en tratamiento con esteroides, sumado a la terapia coadyuvante inmunosupresora.²⁰ Existen varios esquemas para su dosificación, el más prescrito es de 1000 mg en dos dosis separadas por dos semanas.^{26,27} Pueden ocurrir recaídas por células B anti-Dsg 3 que no fueron eliminadas por el tratamiento porque posiblemente estas células estaban en sitios ocultos, como la médula ósea, o pueden desarrollarse nuevas células B anti-Dsg 3 a partir de plasmocitos de larga vida.²⁸ En estos casos, sobre todo si ocurre en los primeros seis meses, puede repetirse la terapia en dosis bajas,²⁰ es decir, 500 mg en dos dosis separadas por dos semanas.²⁶ Las complicaciones del tratamiento son las infecciones y la leucoencefalopatía multifocal progresiva;^{20,26} sin embargo, esta tasa de infecciones, a pesar de ser elevada, es mucho menor que en los pacientes que reciben sólo corticosteroides.²⁹

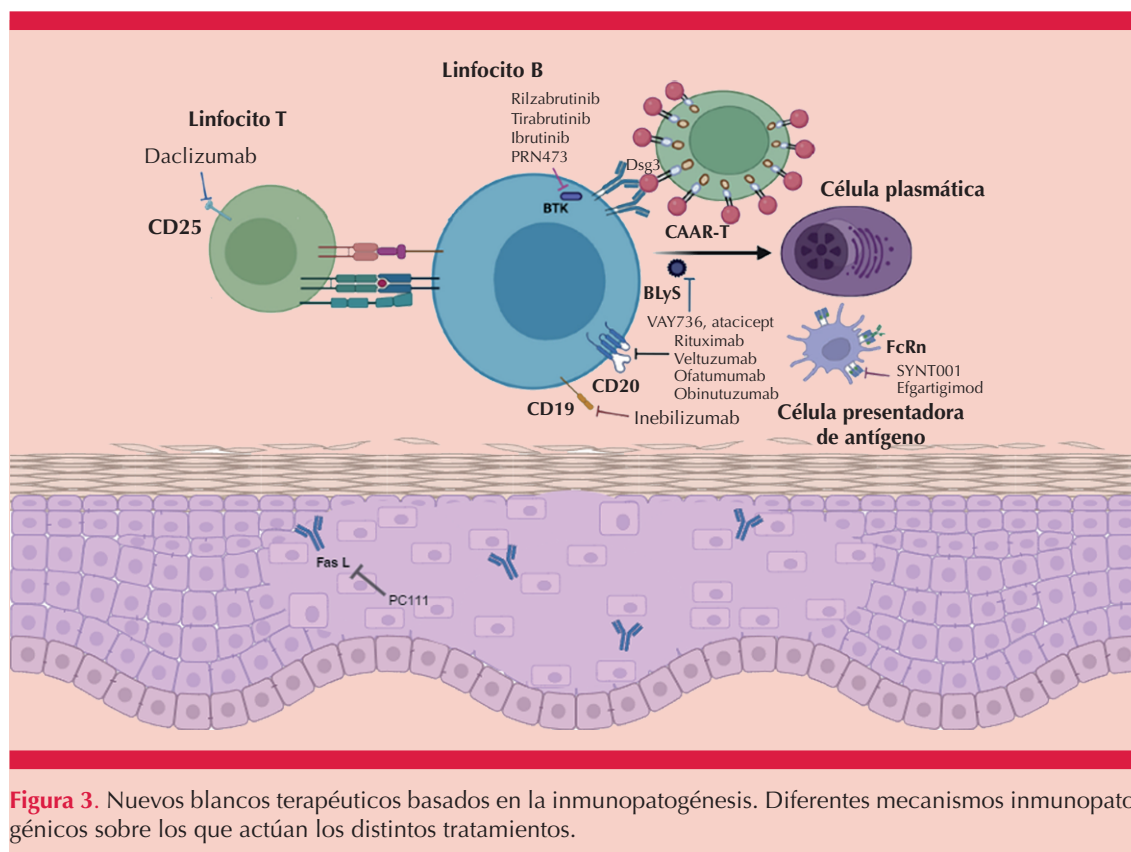


Figura 3. Nuevos blancos terapéuticos basados en la inmunopatogénesis. Diferentes mecanismos inmunopatogénicos sobre los que actúan los distintos tratamientos.

Algunos estudios han demostrado que la mayor utilidad del rituximab para inducir remisión completa de enfermedad se logra cuando este medicamento se inicia de forma temprana como primera línea.³⁰

El veltuzumab, otro anticuerpo monoclonal anti-CD20 de tipo I de segunda generación, tiene una vida media más larga que el rituximab; la seguridad es comparable y es de administración subcutánea, lo que puede representar una alternativa más costo-efectiva.³¹

Existen otros anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD20 que aún están en estudios para el tratamiento de pacientes con pénfigo: ofatumumab, ocrelizumab, obinutuzumab, ocaratuzumab (AME-133v) y PRO131921 y parece

que serán opciones terapéuticas prometedoras en el futuro.³²

Anticuerpo monoclonal anti-CD19

El inebilizumab, que va dirigido contra la CD19+, expresado en las células B y las células plasmáticas, podría evitar la resistencia al rituximab porque disminuye la persistencia de plasmoblastos de vida larga, que son los implicados en este mecanismo de falla terapéutica y, por ende, ser útil en la enfermedad.^{6,33}

Inhibidores de Bruton tirosina cinasa (BTKI)

Son moléculas pequeñas que regulan a la baja la proliferación, diferenciación y maduración de las células B^{32,34} y así suprimen la producción

de anticuerpos.³⁵ El PRN1008 o rilzabrutinib es efectivo en pacientes con pénfigo. Se administra a dosis de 400 mg dos veces al día vía oral con ajuste hasta 600 mg dos veces al día según sea necesario durante 12 semanas asociado con dosis entre 0 y 0.5 mg/kg al día de prednisolona o equivalente. Este medicamento muestra gran eficacia en el control de la actividad de la enfermedad con cuatro semanas de administración.^{34,36,37} Otro inhibidor BTK es el tirabrutinib, que se encuentra en estudios fase II. Ha demostrado ser seguro y efectivo en pacientes con pénfigo resistente.³⁸

Anticuerpos monoclonales dirigidos a la interacción de la célula T con la célula B

El CD25, o receptor de la interleucina 2 (IL-2), está altamente expresado en las células T cooperatoras autorreactivas, que tienen propiedades reguladoras hacia linfocitos B para la producción de anticuerpos. El daclizumab, un anticuerpo monoclonal contra el CD25, se administró en combinación con prednisolona y azatioprina como tratamiento alternativo en pacientes que habían tenido falla terapéutica al tratamiento convencional; sin embargo, deben hacerse ensayos clínicos y estudios prospectivos para respaldar su administración.^{39,40}

Inhibidor de la célula T

Abatacept, una proteína de fusión, formada por el dominio extracelular CTLA-4 expresado en el linfocito T y un fragmento modificado Fc de la inmunoglobulina humana IgG1, inhibe la activación de las células B al bloquear la coestimulación dada por la unión de los receptores CD80-CD86 al CD28 y, de esta manera, se inhibe la proliferación de las células T y la respuesta inmunitaria de los linfocitos B.^{41,42}

Inhibidores de citocinas

El anticuerpo monoclonal infliximab y la proteína de fusión etanercept pueden administrarse

con éxito en pacientes con pénfigo con base en la demostración que se ha hecho de concentraciones altas de TNF- α en lesiones cutáneas.^{32,43} El infliximab representa una alternativa para lograr el control rápido de la enfermedad combinado con un esteroide con resultados en el corto plazo; sin embargo, pueden observarse recaídas una vez que se suspende y tiene alta tasa de efectos secundarios, en especial, infecciosos.^{12,43,44,45}

El tocilizumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la interleucina 6 (IL-6) por bloqueo competitivo de su unión, se ha mostrado efectivo en algunos estudios de enfermedades inflamatorias de la piel, como la enfermedad de Behcet, y parece ser una opción alentadora. Aún faltan estudios para recomendar su administración.⁴⁶ Al igual que el dupilumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra la cadena alfa común a los receptores de IL-4 e IL-13, tiene la ventaja de ser completamente humano, por lo que disminuye su inmunogenicidad, se ha prescrito como monoterapia en casos resistentes;⁴⁷ sin embargo, no hay ensayos clínicos que avalen su administración en el momento.

El factor activador de la célula B (BAFF) es una citocina regulatoria que pertenece a la familia del TNF.⁴² El inhibidor de BAFF, conocido como VAY736, es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado, está dirigido contra el receptor BAFF que se expresa en células B inmaduras y maduras (linfoblastos) y actúa mediante una inhibición competitiva.⁴² Hay un ensayo clínico fase 2 en progreso que busca demostrar la efectividad en pacientes con pénfigo vulgar; sus resultados están pendientes de publicación.^{10,30,40,48}

Inhibidores del ligando FAS (FAS-L)

Se está desarrollando un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el FAS-L (PC111) para el tratamiento de pacientes con pénfigo,

que ha mostrado ser efectivo, hasta ahora, en modelos murinos.^{49,50}

Agotamiento de las células B específicas de Dsg 3 con tratamiento contra receptor de antígeno quimérico (CAAR-T)

Las células T con receptor de autoanticuerpo quimérico (CAAR-T) anti-Dsg 3 son una variante CAR-T que han sido modificadas genéticamente, de modo que van dirigidas contra CD19 de las células B que expresan Dsg 3 como dominio extracelular y, por tanto, son específicas para eliminar células que tienen BCR anti-Dsg 3, incluidas células de memoria, como células plasmáticas de vida corta; esto lo hace con una especificidad alta, lo que minimiza el daño a otras células B. Han demostrado mejoría histológica y serológica en modelos murinos experimentales sin toxicidad, con lo que podría, incluso, curar la enfermedad mediante la generación de CAAR-T de memoria a largo plazo.

El tratamiento consiste en extraer células T del paciente mediante leucoaféresis, modificar células T genéticamente utilizando Dsg 3 como un receptor señuelo en la superficie de las células T modificadas, de modo que estas CAAR-T estén dirigidas sólo contra células B productoras de anticuerpos anti-Dsg 3. Las células CAAR-T se cultivan y se expanden para posteriormente ser infundidas.^{51,52}

En la actualidad está en curso el primer estudio clínico de fase 1 en humanos para determinar la dosis máxima tolerada.

Inhibidor del receptor neonatal Fc (FcRn)

El FcRn está implicado en la producción de anticuerpos de tipo IgG, previene la presentación persistente de autoantígenos y, por tanto, inhibe la producción de autoanticuerpos. SYNT001

(ALXN1830) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el FcRn en el sitio de unión de la IgG para el que se está llevando a cabo un estudio fase 1b multicéntrico que pretende evaluar la efectividad y seguridad de SYNT001 en pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo activo. En los resultados preliminares se ha visto que es un medicamento seguro y reduce la actividad de la enfermedad en casos moderados a graves.⁵³

El efgartigimod (ARGX113), otro inhibidor de FcRn, diseñado a partir de la IgG1 humana, induce disminución de autoanticuerpos anti Dsg 1 y 3 en pénfigo foliáceo y vulgar administrado en monoterapia o combinado con prednisolona. Ha demostrado ser seguro, adecuadamente tolerado y causar una mejoría clínica rápida evaluada con el índice de área de la enfermedad del pénfigo (PDAI).⁵⁴

Por último, aunque no hay una evidencia robusta que justifique la administración de tratamientos dirigidos a las vías colinérgicas en pacientes con pénfigo vulgar, los descubrimientos en su implicación fisiopatológica dan cuenta de que pudieran servir como un tratamiento novedoso en estos pacientes.^{16,55,56}

CONCLUSIONES

Es fundamental seguir fomentando la investigación y el desarrollo de tratamientos efectivos. La complejidad de esta enfermedad desafía a continuar explorando nuevas estrategias terapéuticas y comparar los enfoques farmacológicos existentes en estudios cabeza a cabeza para determinar cuál es el más eficaz. Es alentador saber que hay varios estudios clínicos y preclínicos en curso, con el objetivo de identificar tratamientos más seguros y efectivos. Estos avances prometen proporcionar esperanza a las personas que padecen pénfigo y mejorar su calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, et al. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primer* 2017; 3: 17026. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.26>
2. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet Lond Engl* 2019; 394 (10201): 882-94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31778-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31778-7)
3. Bowen AR, Zone JJ. Bullous diseases. *Dermatological Signs of Systemic Disease*, Elsevier 2017; 16: 117-130.
4. Sanders WJ. A brief review of pemphigus vulgaris. *Biomed Dermatol* 2017; 1 (1): 7. <https://doi.org/10.1186/s41702-017-0008-1>
5. Fernández-Avila D, Charry-Anzola L, González-Cardona L. Prevalence of pemphigus in Colombia from 2013 to 2017 according to data from the National Health Registry. *An Bras Dermatol* 2022; 97 (4): 523-6. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.01.005>
6. Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and future therapeutic strategies. *Front Immunol* 2019. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01418>
7. Hammers CM, Stanley JR. Mechanisms of disease: Pemphigus and bullous pemphigoid. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2016; 11 (1): 175-97. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044313>
8. Pollmann R, Schmidt T, Eming R, Hertl M. Pemphigus: a comprehensive review on pathogenesis, clinical presentation and novel therapeutic approaches. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54 (1): 1-25. <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8662-z>
9. Spindler V, Eming R, Schmidt E, Amagai M, et al. Mechanisms causing loss of keratinocyte cohesion in pemphigus. *J Invest Dermatol* 2018; 138 (1): 32-7. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.06.022>
10. Clinical trials. Study of efficacy and safety of VAY736 in patients with pemphigus vulgaris. NCT01930175.
11. Lied GA, Berstad A. Functional and clinical aspects of the B-cell-activating factor (BAFF): A narrative review: BAFF functions and clinical relevance. *Scand J Immunol* 2011; 73 (1): 1-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2010.02470.x>
12. López-Robles E, Avalos-Díaz E, Vega-Memije E, Hojyo-Tomoka T, et al. TNFalpha and IL-6 are mediators in the blistering process of pemphigus. *Int J Dermatol* 2001; 40 (3): 185-8. <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2001.01083.x>
13. Za AH, B AD. Cut-off values for IL-21 and IL-23 as biochemical markers for pemphigus vulgaris. *J Med Life* 2023; 16 (9). <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0226>
14. Wang C, Zhang H, Liu T, Wang Z, et al. Circulating Tfr/Tfh cell imbalance may contribute to the immunopathogenesis of pemphigus. *J Eur Acad Dermatol Venereol J EADV* 2023; 37 (12). <https://doi.org/10.1111/jdv.19338>
15. Das D, Arava S, Khandpur S, Santosh KV, et al. Dominance and improved survivability of human $\gamma\delta$ T17 cell subset aggravates the immunopathogenesis of pemphigus vulgaris. *Immunol Res* 2024; 72 (1). <https://doi.org/10.1007/s12026-023-09413-0>
16. Pouladar D, Cirillo N, Grando S. The Role of non-neuronal acetylcholine in the autoimmune blistering disease pemphigus vulgaris. *Biology* 2023; 12 (3). <https://doi.org/10.3390/biology12030354>
17. Shimizu T, Takebayashi T, Sato Y, Niizeki H, et al. Grading criteria for disease severity by pemphigus disease area index. *J Dermatol* 2014; 41 (11): 969-73. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12649>
18. Boulard C, Duvert Lehembre S, Picard-Dahan C, Kern JS, et al. Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. *Br J Dermatol* 2016; 175 (1): 142-9. <https://doi.org/10.1111/bjd.14405>
19. Rosenbach M, Murrell DF, Bystryk JC, Dulay S, et al. Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus. *J Invest Dermatol* 2009; 129 (10): 2404-10. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.72>
20. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):575-585.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021
21. Sukanjanapong S, Thongtan D, Kanokrunge S, Suchonwanit P, Chanprapaph K. A Comparison of Azathioprine and Mycophenolate Mofetil as Adjuvant Drugs in Patients with Pemphigus: A Retrospective Cohort Study. *Dermatol Ther*. 2020;10(1):179-89. doi: 10.1007/s13555-019-00346-x
22. Aberer W, Wolff-Schreiner EC, Stingl G, Wolff K. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. A long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(3 Pt 1):527-33. doi: 10.1016/s0190-9622(87)70069-3
23. Enk AH, Knop J. Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999; 135 (1): 54-6. <https://doi.org/10.1001/archderm.135.1.54>
24. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, Marinovic B, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment—guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol J EADV* 2015; 29 (3): 405-14. <https://doi.org/10.1111/jdv.12772>
25. Klein C, Lammens A, Schäfer W, Georges G, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *mAbs* 2013; 5 (1): 22-33. <https://doi.org/10.4161/mabs.22771>
26. Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol* 2015; 95 (8): 928-32. <https://doi.org/10.2340/00015555-2116>

27. Kridin K, Ahn C, Huang WC, Ansari A, Sami N. Treatment update of autoimmune blistering diseases. *Dermatol Clin* 2019; 37 (2): 215-28. <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.12.003>
28. Hammers CM, Chen J, Lin C, Kacir S, et al. Persistence of anti-desmoglein 3 IgG+ B-cell clones in pemphigus patients over years. *J Invest Dermatol* 2015; 135 (3): 742-9. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.291>
29. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet Lond Engl* 2017; 389 (10083): 2031-40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30070-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30070-3)
30. Colliou N, Picard D, Caillot F, Calbo S, et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci Transl Med* 2013; 5 (175): 175ra30. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005166>
31. Ellebrecht CT, Choi EJ, Allman DM, Tsai DE, et al. Subcutaneous veltuzumab, a humanized anti-CD20 antibody, in the treatment of refractory pemphigus vulgaris. *JAMA Dermatol* 2014; 150 (12): 1331-5. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.1939>
32. Yuan H, Pan M, Chen H, Mao X. Immunotherapy for Pemphigus: Present and Future. *Front Med*. 2022;9:901239. doi: 10.3389/fmed.2022.901239
33. Musette P, Bouaziz JD. B Cell modulation strategies in autoimmune diseases: New concepts. *Front Immunol* 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00622>
34. Patsatsi A, Murrell DF. Bruton tyrosine kinase inhibition and its role as an emerging treatment in pemphigus. *Front Med* 2021; 8: 708071. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.708071>
35. Corneth OBJ, Klein Wolterink RGJ, Hendriks RW. BTK signaling in B cell differentiation and autoimmunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2016; 393: 67-105. https://doi.org/10.1007/82_2015_478
36. Principia Biopharma, a Sanofi Company. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial to evaluate the efficacy and safety of oral BTK inhibitor rilzabrutinib (PRN1008) in moderate to severe pemphigus 2023. Report No.: NCT03762265.
37. Murrell DF, Patsatsi A, Stavropoulos P, Baum S, et al. Proof of concept for the clinical effects of oral rilzabrutinib, the first Bruton tyrosine kinase inhibitor for pemphigus vulgaris: the phase II BELIEVE study. *Br J Dermatol* 2021; 185 (4): 745-55. <https://doi.org/10.1111/bjd.20431>
38. Yamagami J, Ujiie H, Aoyama Y, Ishii N, et al. A multicenter, open-label, uncontrolled, single-arm phase 2 study of tirabrutinib, an oral Bruton's tyrosine kinase inhibitor, in pemphigus. *J Dermatol Sci* 2021; 103 (3): 135-42. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2021.07.002>
39. Renkl A, Mockenhaupt M, Technau K, Herouy Y, Norgauer J. A novel therapeutic option in pemphigus vulgaris: humanized monoclonal anti-CD25 antibody. *Br J Dermatol* 2004; 150 (6): 1220-2. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.05977.x>
40. Bilgic Temel A, Murrell DF. Pharmacological advances in pemphigus. *Curr Opin Pharmacol* 2019; 46: 44-9. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.01.001>
41. Yu Y. A crossover, randomized and multi-center study to evaluate the efficacy and safety of abatacept versus mycophenolate mofetil (MMF) in treatment of PV. 2022. Report No.: NCT05303272.
42. Abulikemu K, Hu F, Liang J, Kang X. Targeting therapy in pemphigus: Where are we now and where are we going? *Heliyon* 2023; 9 (6): e16679. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16679>
43. Jacobi A, Schuler G, Hertl M. Rapid control of therapy-refractory pemphigus vulgaris by treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor infliximab. *Br J Dermatol* 2005; 153 (2): 448-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06744.x>
44. García-Rabasco A, Alsina-Gibert M, Pau-Charles I, Iranzo P. Infliximab therapy failure in two patients with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67 (5): e196-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.05.029>
45. Hall RP, Fairley J, Woodley D, Werth VP, et al. A multi-centered randomized trial of the treatment of pemphigus vulgaris patients with infliximab and prednisone compared to prednisone alone. *Br J Dermatol* 2015; 172 (3): 760-8. <https://doi.org/10.1111/bjd.13350>
46. Caso F, Iaccarino L, Bettio S, Ometto F, et al. Refractory pemphigus foliaceus and Behçet's disease successfully treated with tocilizumab. *Immunol Res* 2013; 56 (2-3): 390-7. <https://doi.org/10.1007/s12026-013-8411-1>
47. Moore AY, Hurley K. Dupilumab monotherapy suppresses recalcitrant pemphigus vulgaris. *JAAD Case Rep* 2022; 31: 16-8. <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2022.10.035>
48. Novartis Pharmaceuticals. A randomized, partial-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy, safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of VAY736 in the treatment of patients with pemphigus vulgaris; 2021. Report No.: NCT01930175.
49. Puviani M, Marconi A, Cozzani E, Pincelli C. Fas ligand in pemphigus sera induces keratinocyte apoptosis through the activation of caspase-8. *J Invest Dermatol* 2003; 120 (1): 164-7. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12014.x>
50. Lotti R, Shu E, Petrachi T, Marconi A, et al. Soluble fas ligand is essential for blister formation in pemphigus. *Front Immunol* 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00370>
51. Lee J, Lundgren DK, Mao X, Manfredo-Vieira S, et al. Antigen-specific B cell depletion for precision therapy of mucosal pemphigus vulgaris. *Am Soc Clin Invest* 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI138416>

52. Ellebrecht CT, Bhoj VG, Nace A, Choi EJ, et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease. *Science* 2016; 353 (6295): 179-84. <https://doi.org.10.1126/science.aaf6756>
53. Alexion. A phase 1B/2, multicenter, open-label, safety, and dose-finding study of SYNT001 in subjects with pemphigus (vulgaris or foliaceus); 2020. Report No.: NCT03075904.
54. Goebeler M, Bata-Csorgo Z, De Simone C, Didona B, et al. Treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus with efgartigimod, a neonatal Fc receptor inhibitor: a phase II multicentre, open-label feasibility trial - Goebeler - 2022. *Br J Dermatol* 2023. <https://doi.org.10.1111/bjd.20782>
55. Iraj F, Yoosefi A. Healing effect of pilocarpine gel 4% on skin lesions of pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 2006; 45 (6): 743-6. <https://doi.org.10.1111/bjd.2078210.1111/j.1365-4632.2006.02766.x>
56. Nguyen VT, Arredondo J, Chernyavsky AI, Pittelkow MR, et al. Pemphigus vulgaris acantholysis ameliorated by cholinergic agonists. *Arch Dermatol* 2004; 140 (3): 327-34. <https://doi.org.10.1111/bjd.2078210.1001/arch-derm.140.3.327>

EVALUACIÓN

1. ¿Cuál es el principal componente extracelular de los desmosomas, estructuras de unión celular importantes en la patogénesis del pénfigo?
 - a) desmogleínas
 - b) filamentos intermedios
 - c) desmoplaquina
 - d) placofilina
2. ¿Qué tipo de autoanticuerpos están implicados en la patogénesis del pénfigo?
 - a) IgA
 - b) IgM
 - c) IgG
 - d) IgE
3. ¿Cuál es la diferencia histopatológica decisiva entre el pénfigo vulgar y el foliáceo?
 - a) localización de las ampollas
 - b) neoplasia
 - c) autoanticuerpos
 - d) gravedad de los síntomas
4. ¿Cuál es la principal variante de pénfigo encontrada en América del Sur, relacionada con la picadura de la mosca negra?
 - a) pénfigo vulgar
 - b) pénfigo endémico o *fogo selvagem*
 - c) pénfigo paraneoplásico
 - d) pénfigo foliáceo
5. ¿Cuál es la función principal de la Dsg 1 y 3 en la piel?
 - a) proteger contra infecciones bacterianas
 - b) mantener la conexión entre queratinocitos vecinos
 - c) regular la síntesis de queratina
 - d) modificar la respuesta inmunitaria
6. ¿Qué vías de señalización celular están relacionadas con eventos que alteran la señalización celular en pénfigo?
 - a) P38MAPK, MK2, Myc
 - b) JAK-STAT, NF-κB, PI3K-Akt
 - c) TGF-β, Wnt, Hedgehog
 - d) MAPK, ERK, JNK
7. ¿Cuál de los siguientes elementos está altamente expresado en las células T cooperadoras autorreactivas?
 - a) CD20
 - b) CD25
 - c) CD19
 - d) CD28

8. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea recomendado para pacientes con pénfigo moderado a grave?
- a) azatioprina
 - b) rituximab
 - c) metotrexato
 - d) ciclofosfamida
9. ¿Cuál es el principal efecto secundario de la terapia inmunosupresora prescrita en el tratamiento del pénfigo?
- a) hipertensión
 - b) náuseas y vómitos
 - c) infecciones
 - d) dolor muscular
10. ¿Cuál es el objetivo principal de la terapia con células T con receptor de autoanticuerpo quimérico (CAAR-T) en el tratamiento del pénfigo?
- a) estimular la producción de autoanticuerpos
 - b) inhibir la activación de las células B
 - c) eliminar células T autorreactivas
 - d) agotar las células B específicas de Dsg 3

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2025 a la siguiente dirección electrónica: articulos@nietoeditores.com.mx

Cada evaluación debe ser personalizada y única.

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2026