

ORIGINALES

Remisión clínica completa prolongada en pacientes con pénfigo vulgar grave después del tratamiento con ciclos intravenosos de ciclofosfamida

A. España^a, C. Panizo^b, S. Fernández^c, M. Marquina^a, M. Pretel^a, L. Aguado^a y A. Sánchez-Ibarrola^d

^aDepartamento de Dermatología. ^bDepartamento de Hematología. ^cDepartamento de Otorrinolaringología. ^dDepartamento de Inmunología. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

Resumen. *Introducción.* Los corticosteroides son el tratamiento sistémico de elección en los pacientes con pénfigo vulgar (PV). Su administración crónica produce efectos secundarios. La administración de ciclofosfamida (CF) intravenosa puede mejorar las manifestaciones clínicas del PV.

Material y método. Estudiamos prospectivamente 8 pacientes diagnosticados de PV. Seis de los pacientes presentaban PV cutáneo-mucoso (PVCMM) y 2 casos PV mucoso (PVM). El tratamiento consistió en 10 ciclos quincenales de CF en dosis de 10-15 mg/kg, manteniendo la dosis inicial de corticosteroides y de inmunosupresor. Se evaluó la eficacia clínica y la evolución del título de anticuerpos anti-sustancia intercelular epidérmica (SIE) (inmunofluorescencia indirecta) y específicamente anti-desmogleína (Dsg) 1 y 3 (ELISA).

Resultados. Todos los pacientes con PV presentaron una excelente respuesta al tratamiento. Cinco de los 8 pacientes presentaron una remisión completa de las lesiones de PV después de los 10 ciclos de CF. En los otros 3 pacientes las lesiones cutáneas desaparecieron unas semanas después del último ciclo de CF. En todos los pacientes se redujo de forma importante la dosis de inmunosupresores. Además, en todos los casos se observó una mejoría en la respuesta inmunológica después del tratamiento con CF, con disminución en el título de anticuerpos frente a las Dsg 1 y 3, así como del título de anticuerpos circulantes frente a la SIE. Tras un seguimiento medio de 15,1 meses (1-25 meses) ningún paciente ha presentado nuevas lesiones de PV. A su vez, no se han observado efectos secundarios por la CF.

Conclusiones. La administración de pulsos quincenales de CF intravenosa puede ser una opción terapéutica útil en pacientes con PV grave. Este esquema terapéutico permite disminuir la dosis de corticosteroides con una menor dosis acumulada de CF que en la administración oral diaria. Además, nuestros resultados muestran que este esquema terapéutico se acompaña de una remisión clínica e inmunológica en la mayoría de los pacientes.

Palabras clave: autoanticuerpos, ciclofosfamida, desmogleína, fármacos inmunosupresores, pénfigo vulgar.

PROLONGED COMPLETE CLINICAL REMISSION IN PATIENTS WITH SEVERE PEMPHIGUS VULGARIS AFTER CYCLES OF INTRAVENOUS CYCLOPHOSPHAMIDE

Abstract. *Background.* Corticosteroids are the systemic treatment of choice in patients with pemphigus vulgaris, but chronic administration is associated with side effects. Intravenous treatment with cyclophosphamide can improve the clinical signs of pemphigus vulgaris.

Material and methods. We prospectively studied 8 patients diagnosed with pemphigus vulgaris. Six of these had mucocutaneous pemphigus vulgaris and 2 had mucosal pemphigus vulgaris. Treatment consisted of 10 cycles of cyclophosphamide at a dose of 10-15 mg/kg separated by 15 days, while maintaining the initial corticosteroid and immunosuppressant dose. Clinical efficacy was assessed and the anti-epidermal intercellular substance (EIS) and anti-desmoglein (DSG) 3 and 1 antibody titers were monitored (by indirect immunofluorescence and enzyme-linked immunosorbent assay, respectively).

Results. All patients with pemphigus vulgaris responded excellently to treatment. Five of the 8 patients achieved complete remission of pemphigus lesions after 10 cycles of cyclophosphamide. In the other 3 patients, the skin lesions disappeared a few weeks after the last cycle of cyclophosphamide. A substantial reduction in immunosuppressant dose was possible in all patients. Furthermore, an improved immunologic response was observed in all cases

Correspondencia:
Agustín España Alonso.
Departamento de Dermatología.
Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina.
Universidad de Navarra.
Apartado 4209.
31080 Pamplona. Navarra. España.
aespana@unav.es

Aceptado el 3 de abril de 2008.

after cyclophosphamide treatment, with decreased anti-DSG1 and anti-DSG3 antibody titers and well as decreased circulating anti-EIS antibody titers. During the mean 15.1 month follow-up (range, 1-25 months), no new lesions appeared and no side effects of cyclophosphamide therapy were reported.

Conclusions. Fortnightly cycles of intravenous cyclophosphamide may be a useful therapeutic option in patients with severe pemphigus vulgaris. A reduction of corticosteroid dose was possible with this therapeutic approach and the cumulative cyclophosphamide dose was lower than with daily oral administration. Our findings also show that the therapeutic approach induces clinical and immunologic remission in most patients.

Key words: autoantibodies, cyclophosphamide, desmoglein, immunosuppressants, pemphigus vulgaris.

Introducción

El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad ampollosa autoinmune mediada por autoanticuerpos tipo inmunoglobulina G (IgG) dirigidos frente a las desmogleínas (Dsg) de los desmosomas de los queratinocitos de piel y mucosas¹. Se reconocen dos formas clínicas: PV cutáneo-mucoso (PVCVM) y PV mucoso (PVM). La mortalidad de esta enfermedad era elevada hasta la introducción de los corticosteroides como tratamiento de elección, estimándose actualmente en el 5-15%². En muchos de estos casos la causa de la muerte se debe a los efectos secundarios resultantes de la administración prolongada de corticosteroides y no propiamente al PV³⁻⁵.

Son muchos los fármacos que pueden ser utilizados de forma eficaz en el PV, permitiendo además reducir la dosis acumulada de corticosteroides sistémicos. Entre ellos destacan los fármacos antiinflamatorios, los fármacos inmunomoduladores o fármacos inmunosupresores, tales como la azatioprina, micofenolato mofetilo, ciclosporina o ciclofosfamida (CF). Con la combinación de corticosteroides y fármacos inmunosupresores se ha conseguido disminuir la morbilidad y la mortalidad en el PV^{5,6}.

El objetivo principal en el tratamiento del PV es conseguir una eficacia clínica alta con una morbilidad terapéutica baja. En la literatura existen varios trabajos que muestran la eficacia clínica de la administración de ciclos intravenosos de CF⁷⁻¹¹. Mediante esta vía de administración la morbilidad disminuye en comparación con la administración de CF diaria por vía oral, manteniéndose la eficacia terapéutica^{12,13}. Siguiendo las indicaciones establecidas para la administración de CF por vía intravenosa^{10,11}, llevamos a cabo este trabajo en 8 pacientes con PV grave, en los que añadimos este agente alquilante en ciclos cada quince días, asociados al tratamiento previo con prednisona y azatioprina o micofenolato mofetilo por vía oral. El objetivo principal del presente estudio fue evaluar la eficacia clínica e inmunológica en los pacientes, y conocer cómo la administración quincenal de CF intravenosa podría favorecer la disminución de corticosteroides e inmunosupresores.

Pacientes y métodos

Este estudio prospectivo incluye 8 pacientes diagnosticados de PV grave durante el período comprendido entre 2002 y 2007. Todos los pacientes fueron atendidos en el Departamento de Dermatología de la Clínica Universitaria de Navarra. El diagnóstico de PV se basó en los hallazgos de la biopsia cutánea de las lesiones activas, de los estudios de inmunofluorescencia directa de la piel perilesional, así como en la detección de anticuerpos circulantes frente a las Dsg 1 y 3 mediante técnica de ELISA (MBL Naka-Ku, Nagoya, 460-002, Japan), y de anticuerpos frente a la sustancia intercelular epidérmica (SIE) mediante inmunofluorescencia indirecta (Movaco-Grifols, Spain). La información clínica y epidemiológica de cada paciente está incluida en la tabla 1. De los 8 pacientes, 6 presentaban PVCVM y 2 PVM.

Los pacientes incluidos en el protocolo fueron aquellos con PV grave o moderado según la escala propuesta por Fleischli et al¹¹, cuando presentaban brotes de lesiones nuevas o lesiones antiguas que no curaban a pesar de recibir tratamiento adecuado, y aquellos pacientes que presentaron efectos secundarios por la administración de dosis elevada de prednisona necesaria para controlar las lesiones de PV. Los fármacos inmunosupresores que habían recibido previamente los pacientes fueron anticuerpo anti-CD20, plasmaféresis, metotrexato, Ig intravenosa y CF oral (tabla 1).

Inicialmente, los ciclos intravenosos de CF se administraron mensualmente, tal y como se ha descrito en la literatura⁸. No obstante, en el primer paciente que tratamos pudimos apreciar que con este intervalo aparecían rebotes de lesiones activas antes de realizar la siguiente infusión. Por este motivo decidimos pautar los ciclos de CF cada quince días. Este primer paciente recibió 10 ciclos. A partir de entonces, todos los pacientes incluidos en este protocolo recibieron el mismo número de ciclos con la misma periodicidad.

Establecimos los siguientes criterios para excluir a los pacientes de este protocolo: embarazo o mujeres lactantes; administración de fármacos citotóxicos un mes antes; evi-

Tabla 1. Información clínica de los pacientes con pénfigo vulgar antes del tratamiento con ciclos quincenales de ciclofosfamida

Pacientes	Sexo/ edad	Tipo de PV	Tratamiento previo	Efectos secundarios después del tratamiento con prednisona	Actividad del PV	Tiempo de evolución clínica del PV
1	V/54	PVCM	P-Az	Ninguno	C: grave, Mu: grave	6 meses
2	M/40	PVM	P-Az	Ninguno	Mu: grave	2 años
3	V/52	PVCM	P-Az	Alteración metabólica	C: grave, Mu: moderada	1 año
4	M/47	PVCM	P-Az-MM-R-PF-MT-II	Ninguno	C: moderada, Mu: grave	2 años
5	V/34	PVCM	P-Az-PF-II-R	Alteración metabólica	C: grave, Mu: grave	18 meses
6	V/38	PVM	P-Az	Miopatía grave	Mu: grave	8 meses
7	V/42	PVCM	P-Az-R-PF	Diabetes mellitus	C: grave, Mu: grave	2,5 años
8	V/34	PVCM	P-Az-CF	Rotura de cabeza de fémur	C: grave, Mu: moderada	9 meses

Actividad cutánea de la enfermedad: leve, menos de 20 ampollas; moderada, 20-40 ampollas; grave, más de 40 ampollas; sin lesiones.

Actividad de la enfermedad en las mucosas: leve, 1-5 erosiones pequeñas; moderada, 5-10 erosiones; grave, más de 10 erosiones o erosiones grandes. Tomada de Fleischli ME et al¹¹. Az: azatioprina; C: cutáneo; CF: ciclofosfamida; II: inmunoglobulinas intravenosas; MM: micofenolato mofetilo; MT: metotrexato; Mu: mucosa; P: prednisona; PF: plasmaféresis; PVCM: pénfigo vulgar cutáneo-mucoso; PVM: pénfigo vulgar mucoso; R: rituximab; V: varón.

dencia de infección grave; historia de neoplasias; consumo importante de alcohol o de sustancias tóxicas; úlcera péptica activa; historia de disfunción hepática (transaminasa glutámico pirúvica [GPT] > 70 UI/l) o insuficiencia renal (creatinina sérica > 1,5 mg/dl); leucocitos < 2.000/ μ l; o insuficiencia cardíaca (*New York Heart Association* [NYHA] clase III o IV). Los efectos secundarios potenciales debidos a la CF, tales como supresión de médula ósea, inmunosupresión, disfunción hepática o cistitis hemorrágica, se evaluaron periódicamente tanto clínica como analíticamente. Todos los pacientes fueron informados acerca de los riesgos y beneficios del tratamiento con CF y en todos los casos se obtuvo el consentimiento informado.

Los pacientes incluidos fueron tratados de forma ambulatoria en el Hospital de Día de nuestro centro. En cada caso se administraron 10-15 mg/kg de CF por vía intravenosa, diluida en 500 ml de suero salino, durante 90 minutos. Las sesiones de CF se administraron cada dos semanas. Los pacientes recibieron una hidratación adecuada con 500 ml de suero salino dos horas antes de recibir la CF. Se realizó profilaxis antiemética mediante la administración de dos dosis de ondansetrón (8 mg) cada 8 horas, seguido de granisetron (1 mg) cada 12 horas durante tres días. La primera dosis de ondansetrón se pautó 1 hora antes de administrar la CF. Este tratamiento se complementó con omeprazol para prevenir las alteraciones gastroduodenales secundarias a la CF. La administración de CF fue suspendida si la cifra de neutrófilos disminuía por debajo de 1.500/ μ l antes de cada sesión. El protocolo inicial fue de 10 sesiones de CF, aunque en cada paciente el número final de ciclos dependió de la respuesta clínica e inmunológica.

Además de los ciclos de CF, los pacientes recibieron dosis altas de prednisona (0,9-1 mg/kg/día), azatioprina (1,5-2 mg/kg/día) o micofenolato mofetilo (2-3 g/día) (tabla 1). La dosis de prednisona fue bajándose 5-15 mg/día mensualmente desde el inicio de los ciclos de CF en función de la respuesta clínica y el título de anticuerpos circulantes frente a las Dsg 1 y 3. Cuando los pacientes alcanzaron la dosis de 10 mg/día de prednisona, la dosis de inmunosupresores (azatioprina o micofenolato mofetilo) fue disminuyéndose lentamente. Este tratamiento se complementó con alendronato (70 mg semanales). En varios pacientes aparecieron efectos secundarios debidos a la administración de corticosteroides sistémicos (tabla 1).

Resultados

Todos los pacientes incluidos en este estudio mostraron una respuesta clínica e inmunológica excelente (según los criterios publicados en la literatura¹¹), después de la administración de los 10 ciclos de CF cada 15 días. Globalmente, las lesiones curaron de forma completa en una media de 5,1 meses (rango entre 3 y 7 meses) (tabla 2). La respuesta clínica a la CF en los pacientes se observó en una de estas dos fases: o en una fase inicial, en la que algunos pacientes presentaron una resolución completa de las lesiones durante los ciclos de CF, o en una fase retardada, en la que los pacientes continuaron mejorando a pesar de suspender los ciclos de CF y de ir disminuyendo progresivamente la dosis de prednisona y de inmunosupresores.

Tabla 2. Respuesta al tratamiento con bolos quincenales de ciclofosfamida

Pacientes	N.º de ciclos	CF Dosis inicial Dosis más alta Dosis total (mg)	Efectos adversos	Tratamiento inmunosupresor adyuvante	Dosis de prednisona antes del primer ciclo de CF	Dosis de prednisona después del último ciclo de CF	Actividad del PV después del último ciclo de CF	SIE Dsg 1 Dsg 3 antes del primer ciclo de CF	SIE Dsg 1 Dsg 3 después del último ciclo de CF
1	10	1.200 1.200 12.000	Náuseas y neutropenia	P + Az (100 mg/día)	70 mg/día	15 mg/día	Sin lesiones después del séptimo ciclo de CF	1:20 168 190	1:10 neg 90
2	10	1.100 1.100 10.100	Náuseas	P + MM (3 g/día)	60 mg/día	10 mg/día	Sin lesiones después del décimo ciclo de CF	1:20 neg 75	1:10 neg neg
3	10	900 1.500 14.100	Ninguno	P + MM (3 g/día)	100 mg/día	60 mg/día	Leve	1:20 180 120	1:20 160 60
4	10	1.500 1.500 15.000	Náuseas	P + MM (3 g/día)	60 mg/día	20 mg/día	Leve	1:80 99 160	1:20 neg neg
5	10	1.800 1.800 18.000	Náuseas	P + MM (3 g/día) + 3 PF	60 mg/día	20 mg/día	Leve	1:1.280 182 253	1:80 135 226
6	10	1.000 1.000 10.000	Náuseas	P + MM (3 g/día)	60 mg/día	20 mg/día	Sin lesiones después del sexto ciclo de CF	1:20 neg 45	neg neg neg
7	10	1.800 1.800 18.000	Ninguno	P + MM (3 g/día) + 3 PF	90 mg/día	50 mg/día	Sin lesiones después del décimo ciclo de CF	1:320 178 248	1:10 89 190
8	10	1.700 1.700 17.000	Ninguno	P + MM (3 g/día)	40 mg/día	15 mg/día	Sin lesiones después del décimo ciclo de CF	1:10 229 151	1:40 178 29

Respuesta al tratamiento con ciclofosfamida: excelente, indica pacientes con enfermedad grave o moderada en los que desaparecen las lesiones cutáneas; buena, enfermedad grave que mejora a moderada o leve; mínima, enfermedad moderada que mejora a enfermedad leve; y sin cambios, no aparecen cambios o la enfermedad empeora. Respuesta clínica completa: indica ausencia de lesiones cutáneas o mucosas activas del pénfigo vulgar (negativo). Actividad cutánea de la enfermedad: leve, menos de 20 ampollas; moderada, 20-40 ampollas; grave, más de 40 ampollas; no lesiones. Actividad de la enfermedad en las mucosas: leve, 1-5 erosiones pequeñas; moderada, 5-10 erosiones; grave, más de 10 erosiones o erosiones grandes. Tomada de Fleischli ME et al¹¹. Az: azatioprina; CF: ciclofosfamida; Dsg: desmogleína; MM: micofenolato mofetilo; neg: negativo; P: prednisona; PF: plasmaféresis; SIE: título de anticuerpos anti-sustancia intercelular epidérmica mediante inmunofluorescencia indirecta.

Respuesta inicial

En 5 pacientes (62,5%) observamos una respuesta completa al terminar el décimo ciclo de CF, con curación total de las lesiones de PV en una media de 4,4 meses (rango entre 3 y 5 meses) (pacientes 1, 2, 6, 7 y 8) (tabla 2). Solamente en 3 casos encontramos algunas lesiones activas al terminar los 10 ciclos (pacientes 3, 4 y 5). Además, en todos los pacientes la dosis de prednisona pudo reducirse en más del 50% en ese momento (tabla 2). Es interesante observar que en todos los casos se detectó una disminución

importante en el título de anticuerpos anti-Dsg 1 y 3, así como del título de los anticuerpos anti-SIE. En un paciente (paciente 6) no encontramos datos de respuesta inmunológica del PV, y en dos casos (pacientes 2 y 4) no se encontraron anticuerpos circulantes frente a las Dsg 1 y 3, a pesar de que los anticuerpos circulantes anti-SIE eran ligeramente positivos (tabla 2). Durante el tiempo de seguimiento registrado, ningún paciente ha presentado lesiones activas de PV, ni en la piel ni en las mucosas. Por tanto, la respuesta clínica puede ser considerada excelente (tabla 3).

Tabla 3. Respuesta clínica prolongada a la administración de pulsos quincenales de ciclofosfamida

Pacientes	Tiempo de seguimiento después del último ciclo de CF (meses)	Dosis actual de prednisona	Tratamiento inmunosupresor adyuvante actual	Gravedad del PV actual	Niveles de autoanticuerpos SIE/Dsg 1/Dsg 3
1	5 m	10 mg/día	Az: 100 mg/día	Sin lesiones	neg/neg/83
2	5 m	15 mg/día	MM: 3 g/día	Sin lesiones	1:20/neg/neg
3	15 m	5 mg/día	MM: 2 g/día	Sin lesiones	neg/29/neg
4	23 m	2,5 mg/día	MM: 1,5 g/día	Sin lesiones	neg/neg/neg
5	25 m	2,5 mg/día	MM: 1,5 g/día	Sin lesiones	1:10/neg/57
6	25 m	2,5 mg/día	MM: 1 g/día	Sin lesiones	neg/neg/neg
7	22 m	30 mg/día	MM: 3 g/día	Sin lesiones	1:20/45/203
8	1 m	15 mg/día	MM: 3 g/día	Sin lesiones	1:40/178/29

Az: azatioprina; CF: ciclofosfamida; Dsg: desmogleína; m: meses; MM: micofenolato mofetilo; neg: negativo; PV: pénfigo vulgar; SIE: título de anticuerpos circulantes anti-sustancia intercelular epidérmica, mediante inmunofluorescencia indirecta.

Respuesta tardía

Los pacientes 3, 4 y 5 presentaron una resolución completa de las lesiones de PV en una media de 6,5 meses desde el inicio de los ciclos de CF, y en una media de 1,5 meses desde que completaron los 10 ciclos de CF. Fue interesante la observación de una mejoría clínica progresiva en cada uno de los pacientes a pesar de completar y parar los ciclos de CF, y de disminuir progresivamente la dosis de prednisona, hasta alcanzar la dosis de 10 mg/día. El tratamiento inmunosupresor adyuvante fue también reduciéndose de forma progresiva (tabla 2). Encontramos también una disminución progresiva en el título de anticuerpos circulantes (tabla 2). El título de anticuerpos anti-SIE fue ligeramente positivo sólo en 4 pacientes (pacientes 2, 5, 7 y 8). La determinación de anticuerpos anti-Dsg 1 y 3 mediante ELISA fue negativa en

3 pacientes (pacientes 2, 4 y 6); en 3 casos solamente uno de los dos autoanticuerpos fue positivo (pacientes 1, 3 y 5); mientras que en 2 pacientes (pacientes 7 y 8) ambos autoanticuerpos fueron positivos, a pesar de que ninguno de los dos presentaba lesiones activas después de 1 y 22 meses del último ciclo de CF. El paciente 5 recientemente ha presentado de nuevo un ligero aumento en el título de anticuerpos frente a las Dsg 1 y 3, pero no se han encontrado lesiones activas de PV. Estos pacientes deberán ser evaluados periódicamente por el riesgo de presentar nuevamente una elevación del título de anticuerpos circulantes asociado con lesiones activas de PV. Es interesante resaltar que la dosis inicial del tratamiento inmunosupresor se pudo reducir en 4 pacientes (pacientes 3, 4, 5 y 6) (tabla 3).

En las figuras 1A y 1B se muestran los resultados obtenidos con alguno de los pacientes.

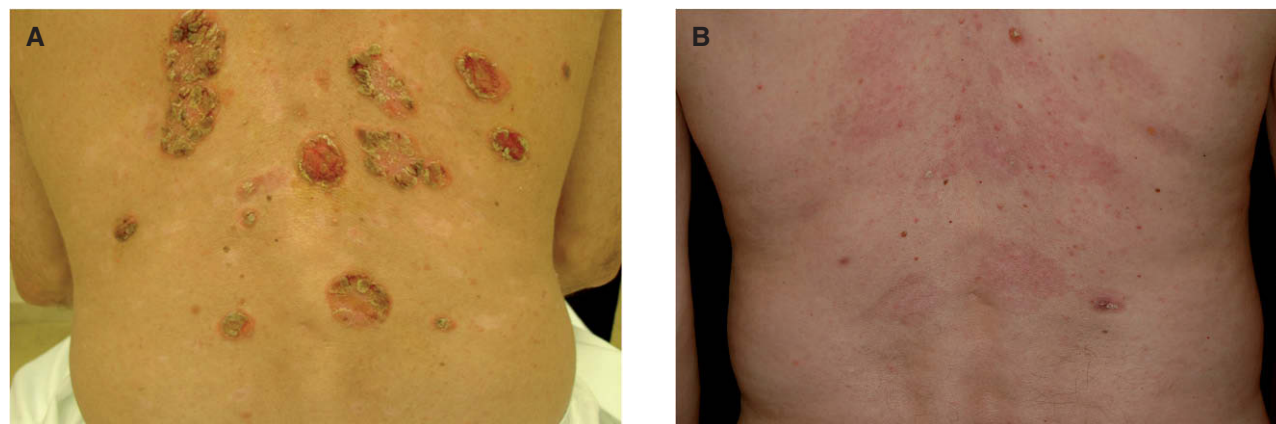


Figura 1. En estas fotografías pueden apreciarse las manifestaciones clínicas del paciente 1. A. Antes de comenzar los ciclos de ciclofosfamida asociados con corticosteroides y azatioprina. B. Un mes después de suspender el último ciclo de ciclofosfamida.

Efectos secundarios

No hemos observado efectos secundarios relevantes en los 8 pacientes durante el tratamiento quincenal con ciclos de CF. Cinco pacientes presentaron náuseas a pesar del tratamiento antiemético, que cedieron unos días después de cada ciclo. En un paciente se detectó una neutropenia transitoria ($800/\mu\text{l}$), que precisó la administración de factor estimulante de colonias, recuperando así la cifra de neutrófilos y no presentando nuevamente esta alteración en los ciclos posteriores (tabla 2). No se han observado hasta la fecha otros efectos secundarios debidos a la CF después de suspender este tratamiento. No hemos observado otros efectos secundarios derivados de la administración de azatioprina o micofenolato mofetilo. A su vez, no hemos encontrado infecciones secundarias derivadas de la inmunosupresión.

Discusión

La administración sistémica de corticosteroides es la forma de tratamiento más eficaz en las primeras fases del PV. Este tratamiento se suele complementar con la administración de fármacos inmunosupresores ahorradores de corticosteroides, como son la azatioprina y el micofenolato mofetilo⁴. La administración de CF ha demostrado ser eficaz también en los pacientes con PV. Su administración en dosis bajas por vía oral ha sido asociada con una mayor incidencia de efectos secundarios^{3,4,12-14} comparada con la administración en ciclos intravenosos de forma periódica¹⁵⁻¹⁹. Esta observación ha llevado a establecer varios esquemas terapéuticos con el fin de minimizar la toxicidad y la dosis acumulada del fármaco, y conseguir una mayor eficacia clínica en los pacientes con PV. Entre los esquemas propuestos destaca la administración de CF asociada a corticosteroides en ciclos mensuales¹² o semanales²⁰, la administración de CF mensualmente junto con dosis bajas de CF por vía oral^{8,11}, la administración de ciclos de CF junto con ciclos de dexametasona^{7,9,21}, la asociación de plasmaféresis con bolos de CF^{22,23}, el tratamiento conjunto de CF y vincristina²⁴ o las dosis ablativas de CF^{25,26}. Solamente en algún paciente aislado se han administrado bolos de CF asociados a azatioprina y prednisona¹¹.

En nuestro estudio, la respuesta clínica en los 8 pacientes con PV después de los pulsos quincenales de CF fue considerada excelente, consiguiendo una desaparición de las lesiones en una media de 5,1 meses. El 62,5 % de los pacientes no presentó lesiones cutáneas o mucosas activas en el momento de recibir el décimo ciclo de CF. El 37,5 % restante presentó una respuesta clínica completa después del décimo ciclo, en un período de tiempo medio de 6,5 meses, y en una media de 1,5 meses después de terminar el décimo ciclo de CF. En otros estudios en los que se

ha empleado la CF en ciclos intravenosos mensuales¹¹, el 66 % de los pacientes con PV presentó una respuesta clínica excelente, y el 22 % de ellos tuvo solamente una respuesta clínica mínima. El control de la enfermedad se observó en ese estudio entre los 2-5 meses en todos los casos que tuvieron una respuesta clínica al fármaco. Bhat et al¹⁰ encontraron, en su serie de pacientes con PV tratados con CF intravenosa mensualmente, una curación de las lesiones cutáneas de PV en una media de 2,1 meses, y de 3,6 meses en las lesiones de las mucosas. No obstante, los autores incluyeron en su estudio solamente a pacientes con menos del 10 % de la superficie corporal afectada. Pasricha et al⁷ observaron una curación completa de las lesiones de PV en el 32 % de sus pacientes tratados con una combinación de dexametasona y CF en pulsos junto con CF en dosis bajas por vía oral, pudiendo así suspender todo tipo de tratamiento. Este mismo grupo, unos años después, ha observado que el 72 % de sus pacientes con PV entra en remisión completa dentro del primer año de iniciar el esquema terapéutico propuesto por ellos, mientras que el 48,5 % lo hacen dentro de los 6 meses, y el 23,5 % entre los 7-12 meses²⁷.

En la literatura se recomienda la utilización de CF en ciclos mensuales. Este hecho se basa en la observación de que tras su administración por vía intravenosa produce un descenso progresivo en la cifra de leucocitos, que comienza en el segundo o tercer día y es máximo a los 10-12 días^{8,28}. Es en ese momento donde la producción de autoanticuerpos se ve más afectada, produciéndose un incremento en su producción nuevamente 1 ó 2 semanas más tarde, siendo en ese punto donde la nueva administración de CF podría tener más efecto. A pesar de estos datos, nuestra experiencia inicial nos hizo ver que los pacientes presentaban un brote importante al cumplirse las 4 semanas desde el último ciclo de CF, justo antes del siguiente ciclo. Este hecho, y los hallazgos en pacientes con linfomas tratados con CF en los que se obtenía una mejor respuesta clínica cuando la «densidad» o «concentración» de este fármaco era mayor en el tiempo, nos llevó a evaluar la respuesta clínica en pacientes con PV administrando la CF quincenalmente en lugar de mensualmente. Una pauta similar a la nuestra ha sido propuesta también por Pasricha et al⁷, al proponer ciclos de CF cada 2-3 semanas en pacientes con PV grave, con el fin de inducir una remisión clínica más precoz y un tiempo de duración de la fase activa de la enfermedad más corto. Por tanto, los ciclos de CF cada dos semanas deberían estar indicados solamente en aquellos pacientes en quienes podamos encontrar una actividad clínica importante del PV.

No hemos observado rebrotes de lesiones de PV en nuestros pacientes hasta este momento. Además, los niveles de anticuerpos anti-SIE y de anti-Dsg 1 y 3 han mostrado un importante y progresivo descenso durante el tratamiento con CF que ha continuado una vez se han completado y suspendido los ciclos de CF. El paciente 5

presentó nuevamente una ligera elevación de los anticuerpos anti-Dsg 1 y 3 dos años después de permanecer estos anticuerpos negativos. No obstante, este incremento no se ha acompañado hasta el momento de nuevas lesiones cutáneas o mucosas de PV. A pesar de ello, este paciente debe ser evaluado más frecuentemente por el riesgo de presentar un nuevo rebrote de la enfermedad. Además, 3 pacientes (pacientes 1, 7 y 8) estaban asintomáticos unos pocos meses después de suspender los ciclos de CF, a pesar de continuar todavía con anticuerpos anti-Dsg 1 y 3 positivos. En los demás pacientes no hemos observado tampoco nuevos rebrotos de la enfermedad. Por el contrario, Fleischli et al¹¹, después de tratar a sus pacientes con ciclos mensuales de CF, encontraron rebrotos en casi el 50% de los casos, y en el estudio de Bhat et al¹⁰ esta cifra fue del 34,6% entre las 3 semanas y los 8 meses desde el último ciclo de CF mensual. Pandya y Sontheimer⁸ encontraron también resultados similares a estos trabajos. Por tanto, nuestros resultados muestran que, en pacientes con PV grave, la administración de CF en ciclos quincenales sin suprimir los inmunosupresores ahorradores de esteroides puede eliminar los clones patógenos de linfocitos B de una forma más eficaz que cuando se administran mensualmente. Algunos pacientes pueden mantener anticuerpos circulantes frente a las Dsg 1 o 3, aunque quizá tengan un papel patógeno muy bajo o ausente para producir lesiones activas de PV.

Los efectos secundarios relacionados con la CF fueron escasos o casi nulos en nuestros pacientes. Se han descrito hallazgos similares en pacientes tratados con ciclos mensuales de CF^{7,10,11}. No obstante, no podemos descartar la posibilidad de complicaciones tardías y, por tanto, estos pacientes deben seguir siendo evaluados periódicamente.

En la mayoría de los pacientes, la dosis de prednisona pudo ser reducida en un 50% respecto de la dosis inicial o incluso más. A su vez, la dosis de los fármacos inmunosupresores ha podido disminuirse en un porcentaje importante de pacientes. En la actualidad, solamente el paciente 7 presenta una dosis moderada de prednisona. Por tanto, la administración quincenal de CF también permite disminuir la dosis de inmunosupresores en un plazo de tiempo corto, consiguiendo así disminuir de forma importante el riesgo de efectos secundarios sin perder eficacia clínica.

El tratamiento de CF en ciclos intravenosos quincenales podría estar indicado en los pacientes con PV grave que no responden al tratamiento inmunosupresor convencional, cuando los pacientes empiezan a presentar efectos secundarios por la medicación, principalmente por los corticosteroides, o cuando presentan brotes de lesiones aun con dosis elevadas de corticosteroides. Sin embargo, son necesarios más estudios controlados para poder determinar el papel real de este fármaco en el manejo del PV y su seguridad a largo plazo. Por otra parte, deberían establecerse unas pautas de actuación claras y saber cuándo debemos emplear fármacos alquilantes como la CF intravenosa, u otros fár-

macos como los anticuerpos anti-CD20²⁹⁻³¹ asociados a otros inmunosupresores en pacientes con PV grave.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Sánchez-Pérez J, García-Díez A. Pénfigo. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:329-56.
2. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol.* 2006;142:1447-54.
3. Bystryń JC. Adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol.* 1984;120:941-51.
4. Bystryń JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol.* 1996;132:203-8.
5. Toth GG, Jonkman MF. Therapy of pemphigus. *Clin Dermatol.* 2001;19:761-7.
6. Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: Pharmacology and therapeutic. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51:859-77.
7. Pasricha JS, Khan UK. Intermittent high-dose dexamethasone-cyclophosphamide therapy for pemphigus. *Br J Dermatol.* 1988;119:73-7.
8. Pandya AG, Sontheimer RD. Treatment of pemphigus vulgaris with pulse intravenous CF. *Arch Dermatol.* 1992;128: 1626-30.
9. Pasricha JS, Khaitan BK, Raman RS, Chandra M. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy for pemphigus. *Int J Dermatol.* 1995;34:875-82.
10. Bhat R, Sharma VK, Ramam M, Kumar A. Cyclophosphamide pulses with oral prednisolone in the treatment of pemphigus: a pilot study. *Dermatol Online J.* 2005;11:4.
11. Fleischli ME, Valek RH, Pandya AG. Pulse intravenous cyclophosphamide therapy in pemphigus. *Arch Dermatol.* 1999;135:57-61.
12. Werth VP. Pulse intravenous cyclophosphamide for treatment of autoimmune blistering diseases: Is there an advantage over the oral route? *Arch Dermatol.* 1997;133: 229-30.
13. Fellner MJ, Sapadin AN. Current therapy of pemphigus vulgaris. *Mt Sinai J Med.* 2001;68:268-78.
14. Cummins DL, Mimouni D, Anhalt GJ, Noursari CH. Oral cyclophosphamide for treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:276-80.
15. Frasier LH, Kanekal S, Kehrer JP. Cyclophosphamide toxicity: characterizing and avoiding the problem. *Drugs.* 1991; 42:781-95.
16. Ho VC, Zloty D. Immunosuppressive agents in dermatology. *Dermatol Clin.* 1993;11:73-85.
17. Baker GL, Kahl LE, Zee BC, Stolzer BL, Agarwal AK, Medsger TA Jr. Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. *Am J Med.* 1987;83:1-9.
18. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1996;124:477-84.

19. Ahmed AR, Hombal SM. Cyclophosphamide (Cytoxan): A review on relevant pharmacology and clinical uses. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11:1115-26.
20. Jia CQ, Chen ZQ, Li HL, Cui PG, Xu WY. [Weekly CF pulse therapy combined with corticosteroids in the treatment of pemphigus]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2001;23:173-5.
21. Kanwar AJ, Kaur S, Thami GP. Long-term efficacy of dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus. *Dermatology.* 2002;204:228-31.
22. Euler HH, Loffler H, Christophers E. Synchronization of plasmapheresis and pulse cyclophosphamide therapy in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol.* 1987;123:1205-10.
23. Turner MS, Sutton D, Sauder DN. The use of plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:1058-64.
24. Citarrella P, Gebbia V, Di Marco P, Tambone Reyes M, Noto G, Arico M. Cyclophosphamide plus vincristine and prednisone in the treatment of severe pemphigus vulgaris refractory to conventional therapy. *J Chemother.* 1992;4:56-8.
25. Hayag MV, Cohen JA, Kerdel FA. Immunoablative high-dose cyclophosphamide without stem cell rescue in a patient with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:1065-9.
26. Nousari CH, Brodsky R, Anhalt GJ. Evaluating the role of immunoablative high-dose cyclophosphamide therapy in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:148-50.
27. Pasricha JS. Pulse therapy in pemphigus and other diseases. 2nd ed. New Delhi: Pulse therapy and pemphigus Foundation; 2000.
28. TanLim R, Bystryk JC. Effect of plasmapheresis therapy on circulating levels of pemphigus antibodies. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:35-40.
29. España A, Fernández-Galar M, Lloret P, Sánchez-Ibarrola A, Panizo C. Long-term complete remission of severe pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody therapy and immunophenotype correlations. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:974-6.
30. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med.* 2007;357:545-52.
31. Pitarch G, Sánchez-Carazo JL, Pardo J, Torrijos A, Roche E, Fortea JM. Tratamiento de pénfigo vulgar grave resistente con rituximab. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:48-51.