

## Artículo de revisión

# Penfigoide ocular cicatrizal, enfoque diagnóstico y terapéutico integral entre el oftalmólogo y el reumatólogo



Ariana Ringer<sup>a,\*</sup>, German Daniel Grossi<sup>b</sup>, Carlos Siegrist<sup>c</sup>, Nadia Cuadranti<sup>a</sup>, Juan Pablo Ruffino<sup>a</sup>, María Cecilia Argento<sup>a</sup>, María Florencia Martínez<sup>a</sup>, Dianela Carbone<sup>a</sup>, Serenela Chulibert<sup>a</sup> y Marcelo Abdala<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Provincial del Centenario, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina

<sup>b</sup> Servicio de Oftalmología, Hospital Provincial del Centenario, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina

<sup>c</sup> Clínica de Medicina y Laboratorio Bioquímico e Inmunológico (CM/LABI Clínica de Medicina y Bioquímica Especializadas), Rosario, Argentina

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 5 de agosto de 2020

Aceptado el 30 de diciembre de 2020

On-line el 4 de abril de 2021

#### Palabras clave:

Penfigoide benigno de la membrana mucosa

Penfigoide mucomembranoso benigno

Penfigoide cicatrizal

Síndromes de ojo seco

Conjuntivitis

Técnicas de diagnóstico oftalmológico

Terapéutica

Fármacos inmunosupresores inmunomodulación

### R E S U M E N

El penfigoide ocular cicatrizal (POC) es una enfermedad crónica, inmunomediada ampollar, mucosinequante, comprendida dentro del espectro de penfigoides membranosos mucocutáneos (PMM). El diagnóstico es, con frecuencia, oftalmológico, pero debido al carácter autoinmune de la patología, requiere el abordaje en conjunto con reumatólogos e inmunólogos. El objetivo de esta revisión narrativa fue explorar la evidencia disponible en la literatura, desde el año 2000 hasta el 2020, en lo que respecta a sus manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. La presentación clínica varía ampliamente, desde casos leves con progresión lenta de años de evolución hasta casos severos con evolución tórpida y rápidamente progresiva a la fibrosis, refractarios a múltiples tratamientos. Una evaluación completa del paciente ayudará a guiar el diagnóstico. El estándar de oro diagnóstico es la biopsia conjuntival con inmunofluorescencia directa, si bien en ocasiones puede diagnosticarse por la clínica característica. El tratamiento es local y sistémico de acuerdo con su severidad y evolución. En los últimos 20 años, la evidencia sobre los tratamientos tópicos y sistémicos corresponde en su mayoría a estudios observacionales y experimentales no controlados. Los métodos de tratamiento inmunomoduladores han permitido preservar la visión y, en muchos casos, prevenir secuelas. La evolución está ligada al diagnóstico temprano y a los tratamientos disponibles, por lo que es fundamental el conocimiento de esta patología, los métodos diagnósticos y los tratamientos inmunomoduladores e inmunosupresores.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Aruris15151@gmail.com](mailto:Aruris15151@gmail.com) (A. Ringer).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.12.006>

0121-8123/© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Ocular cicatricial pemphigoid. From a rheumatology and ophthalmology point of view

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Pemphigoid, Benign mucous membrane  
Ocular cicatricial pemphigoid  
Benign mucosal pemphigoid  
Dry eye syndromes  
Conjunctivitis  
Diagnostic techniques  
ophthalmological  
Therapeutics  
Immunosuppressive agents  
immunomodulation

Ocular cicatricial pemphigoid (POC) is a chronic, immune-mediated, bullous, cicatricial disease within the spectrum of mucocutaneous membranous pemphigoids (PMM). Although the diagnosis is often ophthalmological, due to the autoimmune nature of the pathology, it requires a joint approach with rheumatologists and immunologists. The objective of this narrative review was to explore the evidence available in the literature from 2000 to 2020 with respect to clinical manifestations, diagnosis, and treatment. The clinical presentation varies widely, from mild cases with slow progression of years of progression, to severe cases with a torpid and rapidly progressive evolution to fibrosis, refractory to multiple treatments. A complete evaluation of the patient will help guide the diagnosis. The gold standard for diagnosis is conjunctival biopsy with direct immunofluorescence, although on occasions it can be reached if the symptoms are characteristic. Treatment is local and systemic according to its severity and evolution. The evidence on topical and systemic therapeutics is obtained mainly from uncontrolled observational and experimental studies. Immunomodulatory therapy has made it possible to preserve vision and, in many cases, prevent sequelae. The evolution is linked to the early diagnosis and immunosuppressive treatment, so it is essential to be aware of this disease, the diagnostic methods, as well as the immunomodulating and immunosuppressive therapies available.

© 2021 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El penfigoide ocular cicatrizal (POC) es una enfermedad crónica, inmunomediada ampollar, comprendida dentro del espectro de penfigoides membranosos mucocutáneos (PMM). En el PMM cualquier membrana mucosa puede estar afectada, como la tráquea, la laringe, el esófago, la vagina, el ano o la uretra, mientras que cuando el compromiso es fundamentalmente de la conjuntiva ocular recibe el nombre de POC, el cual se evidencia en un 32-48% de los PMM<sup>1-5</sup>.

Afecta a aproximadamente 1,3 a 2 personas por millón de habitantes, con una incidencia mayor entre los 50-60 años, si bien se han reportado variaciones de edad entre los 20 y los 80 años y una predominancia femenina 2-3:1. Distintas series estiman una incidencia anual de 1 entre 15.000 y 46.000 pacientes oftalmológicos. La prevalencia estimada en Estados Unidos fue de 1/20.000 a 1/60.000 en consultas oftalmológicas, y en población hispana el número de pacientes reportados es escaso, por lo que se sospecha una baja prevalencia o un subdiagnóstico o subreporte de la patología<sup>3-13</sup>.

Si bien la etiopatogenia del POC no se conoce con exactitud, se plantea que podrían estar involucrados factores genéticos y ambientales, produciéndose una respuesta de hipersensibilidad tipo II. Se caracteriza por autoanticuerpos dirigidos a los sitios de anclaje entre las células epiteliales y la membrana basal, siendo el sitio principal de afectación la membrana basal epitelial, a diferencia de otras enfermedades ampollasas como los pénfigos. La relación antígeno-anticuerpo da como resultado la iniciación de la cascada inflamatoria, de modo que se produce una inflamación aguda y crónica con formación de cicatrices. Existe un depósito en la membrana basal

epitelial de IgA, IgG, IgM y c3 (IgG e IgA con mayor frecuencia) y fragmentos del complemento. Este depósito es lineal, a diferencia de otras entidades que tienen un depósito granular. Se han descrito como antígenos involucrados en las proteínas hemidesmosómicas, lamininas, integrinas y colágenas<sup>3,4,6-8</sup>.

En la fase aguda se observan eosinófilos y neutrófilos, mientras que en la fase crónica se detectan predominantemente linfocitos y fibroblastos a nivel subepitelial. Diversas citoquinas se han observado en cantidades abundantes en la conjuntiva, tales como IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-17, TNF $\alpha$ , TNF $\gamma$  y factores de crecimiento de colonias. La IL-13, el TNF $\alpha$  y el factor de crecimiento  $\beta$ 1 presentan un efecto profibrótico y proinflamatorio, activando y perpetuando la sobrevida de fibroblastos con el consecuente depósito de colágeno. En muestras de lágrimas se han detectado niveles elevados de IL-8, metaloproteinasas y mieloperoxidasas<sup>9-11</sup>.

Con frecuencia el diagnóstico es oftalmológico, pero debido al carácter autoinmune de la patología requiere el abordaje en conjunto con reumatólogos e inmunólogos. La comprensión del POC ha cambiado en forma significativa en las últimas décadas. El aporte de las ciencias básicas ha sido clave en la descripción de los procesos que participan en la respuesta inmune. La terapéutica inmunomoduladora ha permitido preservar la visión y, en muchos casos, prevenir las consecuencias fatales para esta en el curso de la enfermedad. La evolución está ligada al diagnóstico temprano y oportuno y al tratamiento inmunosupresor<sup>3,4,6-8</sup>, por lo que es sustancial el conocimiento de esta patología y de la evidencia disponible. La progresión de la enfermedad puede llevar a discapacidad funcional, como la ceguera corneal, con afectación de la calidad de vida. Por su parte, los costos socioeconómicos de pacientes con discapacidad, sumados a los tratamientos inmunosupresores,

refuerzan la necesidad de un diagnóstico y un tratamiento precoces<sup>14-16</sup>.

Este artículo tiene como objetivo realizar una revisión de la evidencia publicada en los últimos 20 años, desde el 2000 al 2020, en relación con las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y los tratamientos disponibles en pacientes con penfigoide ocular cicatricial en diferentes estadios evolutivos, con el fin de actualizar y familiarizar a médicos en general sobre el tema.

## Materiales y métodos

Revisión narrativa de la literatura. Se realizó una búsqueda de literatura en PubMed, Cochrane Library, Lilacs, Epistemonikos y SciELO sobre la evidencia disponible en los últimos 20 años, desde el 2000 al 2020 en relación con las manifestaciones clínicas, el diagnóstico y los tratamientos disponibles en pacientes con penfigoide ocular cicatricial, en diferentes estadios evolutivos. Se incluyeron artículos completos, con diseños de estudio experimentales, observacionales, revisiones, series de casos y reportes de casos. Se excluyeron resúmenes, artículos repetidos y en idiomas diferentes al español y al inglés. La estrategia de búsqueda consistió en la búsqueda de términos controlados en la Biblioteca Virtual de Salud, Descriptores de Salud (DeCS) o Medical Subject Readings, en inglés y en español, con operadores booleanos:

[Penfigoide Benigno de la Membrana Mucosa / Pemphigoid, Benign Mucous Membrane / Penfigoide Mucomembranoso Benigno / Ocular cicatricial pemphigoid / Penfigoide ocular cicatricial / Síndromes de Ojo Seco / Dry Eye Syndromes] AND [Terapéutica / Therapeutics OR Dapsona / Dapsone OR Sulfasalazina / Sulfasalazine OR Pentoxifilina / Pentoxifylline OR Hidroxicloroquina / Hydroxychloroquine OR Metotrexato / Methotrexate OR Azatioprina / Azathioprine OR Leflunamida / Leflunomide OR Tacrolimus / Tacrolimus Ácido Micofenólico / Mycophenolic Acid OR Ciclofosfamida / Cyclophosphamide OR Rituximab / Rituximab OR Inmunoglobulinas Intravenosas / Immunoglobulins, Intravenous OR Adalimumab / Adalimumab OR Etanercept / Etanercept OR Infliximab / Infliximab OR Certolizumab Pegol / Certolizumab Pegol OR golimumab/golimumab].

[Penfigoide Benigno de la Membrana Mucosa / Pemphigoid, Benign Mucous Membrane / Penfigoide Mucomembranoso Benigno / Ocular cicatricial pemphigoid / Penfigoide ocular cicatricial] AND Diagnóstico / Diagnosis OR Técnicas de Diagnóstico Oftalmológico / Diagnostic Techniques, Ophthalmological.

[Penfigoide Benigno de la Membrana Mucosa / Pemphigoid, Benign Mucous Membrane / Penfigoide Mucomembranoso Benigno / Ocular cicatricial pemphigoid / Penfigoide ocular cicatricial] AND Manifestaciones Oculares / Eye Manifestations.

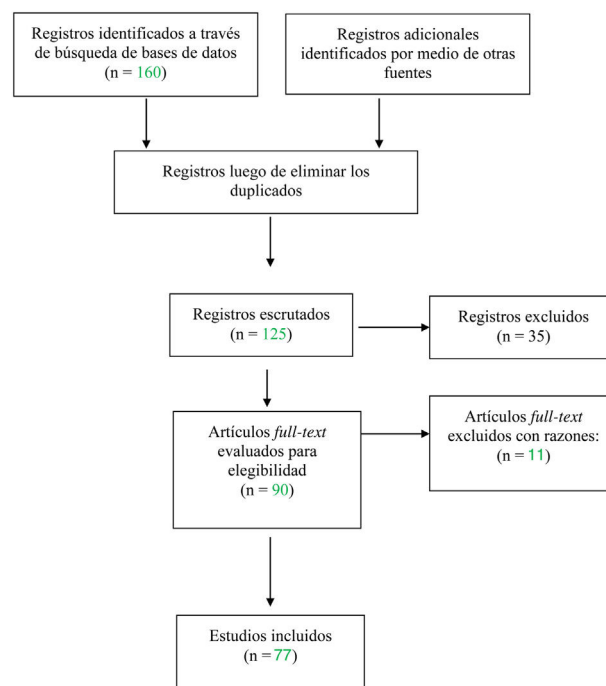
Se amplió la búsqueda con términos no controlados en la literatura gris mediante Google Scholar y OpenGray, tales como: tofacitinib, baricitinib, tocilizumab, ciclosporina a, tacrolimus y guías. En estos casos se incluyeron dos resúmenes.

La evaluación de la evidencia se basó en *Lancet* 2002<sup>17</sup>, donde se estipula, de acuerdo con el diseño de estudio, que la calidad de evidencia I es la proveniente de al menos un estudio clínico aleatorizado, controlado, bien diseñado; la II-1 es

aquella obtenida de un estudio clínico controlado no aleatorizado; la II-2 es la obtenida de un estudio de casos y controles o de cohorte bien diseñado, preferentemente de más de un centro o grupo de estudio; la II-3 es la obtenida de múltiples series de casos con o sin intervención y de resultados importantes de estudios experimentales no controlados; y la III es la obtenida de opinión de expertos, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos o reportes de comités de expertos.

## Resultados

### Flujograma de búsqueda y selección



### Manifestaciones clínicas

La presentación clínica varía ampliamente, desde casos leves con progresión lenta de años de evolución hasta casos severos con evolución tórpida y rápidamente progresiva a la fibrosis, refractarios a múltiples tratamientos. La mayoría de los pacientes presenta una evolución lenta, con exacerbaciones ocasionales<sup>3,4,6-8</sup>.

El comienzo puede ser unilateral o bilateral; generalmente, compromete ambos ojos. Cuando es unilateral, el ojo contralateral suele afectarse dentro de los 2 años. El POC suele manifestarse inicialmente como conjuntivitis recurrente, ojo rojo o hiperemia, ardor, dolor, prurito, lagrimeo, fotofobia y sensación de cuerpo extraño. Puede evolucionar a una queratopatía progresiva con neovascularización y conjuntivalización de la córnea, posteriormente aparece el simbléfaron, definido como una adherencia cicatricial que se produce entre la conjuntiva del párpado y el globo ocular, adherencia que es posible visualizar deprimiendo el párpado inferior y observando pliegues verticales en la conjuntiva. En estadios más avanzados evoluciona a anquilobléfaron, que es la fusión de los bordes de los párpados, generalmente en la zona más

próxima al canto externo y con desaparición del saco conjuntival. En el POC se observa ojo seco, de severidad variable de acuerdo con el estadio. Las tres capas de la película lagrimal se ven alteradas (mucinoso, acuoso y lipídica). En formas tardías disminuyen o desaparecen las células caliciformes del epitelio conjuntival, las cuales secretan mucina y contribuyen a mantener la capa lagrimal. Por otro lado, la cicatrización conduce a la disfunción de las glándulas de Meibomio, fibrosis de sus orificios y consecuente alteración de la capa lipídica, siendo esta la que más afecta la evaporación y estabilidad de la lágrima<sup>3,4,6-8,11-13,18</sup>.

La cicatrización conjuntival puede llevar a entropión (inversión del párpado), triquiasis y distriquisis (eversión y crecimiento anormal de las pestañas, secundarios a la cicatrización del margen del párpado) y lagofthalmos (imposibilidad de cerrar completamente los párpados, con dificultad de distribución de la lágrima por la superficie ocular). La exposición ocular a su vez lleva al daño corneal, con erosiones que junto a la sequedad, la distriquisis y los lagofthalmos fomentan la aparición de pannus, pseudopterigión y una mayor cicatrización con alteración de la visión en grado variable e incluso ceguera. A su vez, la sobreinfección bacteriana también es frecuente. En casos muy severos puede ocurrir una perforación corneal. En la práctica oftalmológica, el cuadro que se presenta inicialmente con mayor frecuencia y que hace sospechar el diagnóstico es una conjuntivitis crónica, con sequedad ocular, pequeñas cicatrices conjuntivales, distriquisis y estrechamiento u oclusión de los puntos lagrimales<sup>3,4,6-8,10-13,18-20</sup>.

Se ha sugerido que aun en casos en los que la conjuntiva se observa blanca y sin inflamación, pueden existir infiltrados inflamatorios subyacentes no observables (*inflamación blanca, inflamación escondida*), lo que podría continuar estimulando el proceso fibrótico<sup>11,20,21</sup>.

Existen diversas clasificaciones: la de Foster<sup>1</sup> se basa en signos clínicos de progresión, mientras que la de Mondino y Brown<sup>2</sup> se basa en la evaluación de la profundidad del fórnix inferior. El compromiso suele ser asimétrico, pueden observarse distintos estadios en ambos ojos (tabla 1).

También es importante la clasificación de acuerdo con la severidad: se considera leve la presencia de cicatrización y fibrosis subconjuntival; *moderada*, el acortamiento del fondo de saco inferior del ojo; *grave*, la presencia de simbléfaron con compromiso horizontal; y *muy grave*, la observación de anquilobléfaron. La actividad se evalúa por la presencia de fotofobia, dolor ocular, vascularización e hiperemia conjuntival, edema y cicatrización progresiva<sup>7</sup>.

#### Descripción oftalmológica detallada de los distintos estadios<sup>1,2</sup>

Estadio 1: incluye inflamación conjuntival, secreciones, sectores epiteliales que tiñen con Rosa de Bengala y fibrosis subepitelial. Esta fibrosis es muy sutil y se observa únicamente con lámpara de hendidura, aparecen como estrías muy finas que rodean los vasos, y estas estrías de tejido conectivo anormal son las que finalmente se contraen y van a causar la retracción conjuntival.

Estadio 2: se caracteriza por la retracción conjuntival y el acortamiento del fondo de saco conjuntival, se reduce el ángulo que forma la conjuntiva desde el párpado al fórnix, y

**Tabla 1 – Clasificación**

Clasificación de Foster	
Estadio 1	Presencia de fibrosis subepitelial e inflamación conjuntival
Estadio 2	Presencia de retracción de la conjuntiva con acortamiento de los fórnices
Estadio 3	Presencia de simbléfaron
Estadio 4	Presencia de anquilobléfaron
Clasificación de Mondino y Brown	
Estadio 1	Pérdida de la profundidad del fórnix entre 0 y 25%
Estadio 2	Pérdida de la profundidad del fórnix entre 25 y 50%
Estadio 3	Pérdida de la profundidad del fórnix entre 50 y 75%
Estadio 4	Pérdida de la profundidad del fórnix entre 75 y 100%

Fuente: Foster<sup>1</sup>, Mondino y Brown<sup>2</sup>.

se utilizan las letras para describir el grado de acortamiento del fórnix: a) 0-25%, b) 25-50%, c) 50-75% y d) 75-100%.

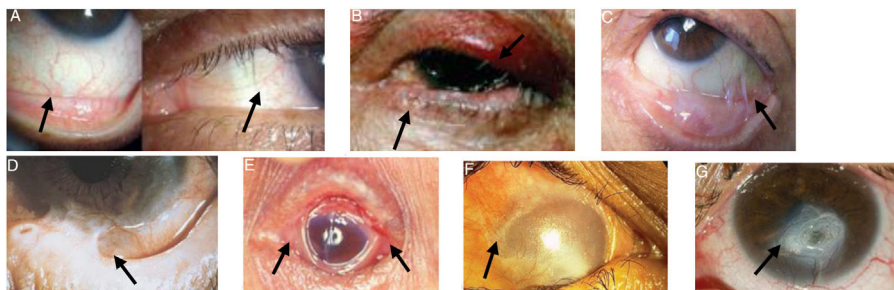
Estadio 3: se le suman bandas de tejido conectivo que dan lugar al simbléfaron. También se utilizan las letras para determinar el porcentaje de compromiso horizontal del simbléfaron: a) 0-25%, b) 25-50%, c) 50-75% y d) 75-100%. Con la retracción conjuntival progresiva aparece triquiasis, distriquisis y disminución de la producción de lágrimas.

Estadio final o 4: aparece un síndrome de ojo seco severo, queratinización de la superficie ocular y anquilobléfaron.

En la figura 1 se presentan imágenes de pacientes con los signos clínicos de los diversos estadios de la enfermedad.

#### Diagnóstico

Una evaluación completa del paciente, con anamnesis y examen físico, ayudará a guiar el diagnóstico. El estándar de oro es la *biopsia conjuntival*, luego de la cual en la inmunofluorescencia directa (ID) se observa un depósito lineal de Ig o complemento a nivel de la membrana basal conjuntival. La histopatología puede poner de manifiesto otras entidades como, por ejemplo, granulomas en la sarcoidosis o granulomatosis con poliangieítis. La biopsia debe incluir dos muestras de tejido adyacente a un sitio inflamado, una para el estudio anatomopatológico habitual y otra para la ID. En pacientes que presentan compromiso de otras mucosas (PMM), las biopsias iniciales no deben tomarse de la conjuntiva ocular. La muestra obtenida se tiñe con hematoxilina-eosina y con giemsa alcalina. La conjuntiva inflamada muestra infiltración de neutrófilos, macrófagos, células plasmáticas, linfocitos, eosinófilos y células de Langerhans. En etapas avanzadas de la enfermedad, es notable la disminución o ausencia de células caliciformes. Sin embargo, estos hallazgos no son patognomónicos de POC y varían de acuerdo con el estadio de la enfermedad y el sector de toma de muestra. El diagnóstico de certeza se realiza con la ID de la biopsia. Para ello, se deben observar depósitos lineales de IgG, IgM e IgA y c3 en la membrana basal. La positividad de la biopsia varía según las series entre el 20 y 67%. El uso de inmunoperoxidasa



**Figura 1 – Manifestaciones oculares en POC.**

**A) Enantema conjuntival, estadio 1 (Foster). B) Entropión y distiquiasis. C) Fibrosis subepitelial, acortamiento del fórnix inferior y simbléfaron conjuntival, estadios 2-3 (Foster). D) Simbléfaron más avanzado, estadio 3 (Foster). E) Anquilobléfaron, estadio 4 (Foster). F) Crecimiento epidérmico total sobre superficie ocular. G) Perforación corneal. Figuras adaptadas de López Gamboa et al.<sup>75</sup>, Espino-Barros Palau et al.<sup>12</sup>, Chan et al.<sup>4</sup>, Feizi y Roshandel<sup>76</sup>, Dart<sup>36</sup> y Chirinos-Saldana et al.<sup>77</sup>.**

en las biopsias con ID negativas de pacientes sospechosos aumentaron la sensibilidad del 52 al 83%<sup>6-10,22,23</sup>.

En ocasiones, la biopsia puede no ser concluyente y la ID ser negativa. El Grupo para Estudio del Penfigoide Membrano-Mucoso considera que si se cumplen los criterios oftalmológicos de PMM, pero con biopsia no concluyente, se podría definir el caso como PMM con inmunofluorescencia negativa<sup>23,24</sup>.

Con respecto a los estudios de laboratorio, se han detectado algunos anticuerpos presentes en ciertos casos de PMM, tales como antilaminina 5 y 6, anti antígeno 168kd, anti b4-integrina y anti antígeno de pénfigo bulloso 1 y 2 y anticógeno tipo VII, entre otros. Es necesario contar con mayor evidencia de su utilidad en los diferentes casos. Por otro lado, no son muy accesibles en la práctica diaria y sus costos son muy elevados. Hasta la fecha, no se dispone de estudios de laboratorio sensibles ni específicos para el diagnóstico y el seguimiento de la respuesta terapéutica del POC<sup>7,9,10,18,22-24</sup>.

Otros hallazgos oftalmológicos, como sequedad ocular y alteraciones del epitelio corneal, pueden evaluarse mediante diversos test. Entre ellos, el tiempo de rotura lagrimal o *tear break-up time* (TBUT) es el más utilizado para evaluar la estabilidad de la película lagrimal (tiempo entre un parpadeo completo y la aparición de la primera rotura de la película lagrimal). Se considera anormal un TBUT menor de 10 segundos. Por su parte, el test de Schimer evalúa la producción de lágrimas mediante la colocación de una tira de papel milimetrado entre la mitad externa del párpado inferior y la conjuntiva bulbar de cada ojo, manteniendo los ojos cerrados por 5 minutos. Los valores anormales propuestos varían entre  $\leq 5$  mm y  $\leq 10$  mm. Otras medidas correspondientes a ojo seco son la hiperosmolaridad lagrimal, considerada anormal por encima de 308 mOsm/L. Para valorar defectos del epitelio corneal se pueden utilizar las tinciones de fluoresceína y su derivado, el verde de lisamina, que tiñen las células dañadas y los filamentos de mucina lagrimal. Finalmente, existen pruebas analíticas como la citología de impresión y la detección de mediadores inflamatorios como citoquinas, metaloproteinasas y factor de necrosis tumoral en las lágrimas<sup>25,26</sup>.

Dentro de los diagnósticos diferenciales de conjuntivitis cicatrizal (el POC corresponde al 61% de las conjuntivitis cicatrizales) se encuentran las posteriores a quemaduras químicas, procedimientos quirúrgicos oculares, traumas,

síndrome de Stevens-Johnson, queratoconjuntivitis epidémica por adenovirus, estreptococo beta hemolítico, tracoma, difteria, dermatitis herpetiforme, queratoconjuntivitis atópicas y medicamentosas (fármacos de uso en glaucoma), rosácea ocular, pénfigo vulgar, entre otras. Existen patologías reumatológicas que pueden manifestarse como conjuntivitis cicatrizal, tal es el caso de la granulomatosis con poliangeítis, el síndrome de Sjögren, la esclerodermia, el liquen plano y la sarcoidosis. Se ha reportado ocasionalmente asociado a otras enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante y tiroiditis autoinmune, entre otras.<sup>27-29</sup> El POC también puede ser una manifestación paraneoplásica<sup>30,31</sup>. Por otro lado, algunos fármacos tópicos y sistémicos pueden causar la aparición de pseudopenfigoides, como consecuencia de la exposición de antígenos tras un daño tisular. Entre tales fármacos se citan la pilocarpina, la epinefrina y el ecotiofato tópicos, así como el practolol sistémico<sup>9,18,22,32-34</sup>.

La media de retraso diagnóstico se ha reportado de 2 años y medio, con una variación de hasta más de 10 años<sup>18,22</sup>.

### Tratamiento

El POC es una enfermedad sistémica, por lo que requiere tratamiento local y sistémico de acuerdo con su severidad y evolución. El objetivo está dirigido a controlar la inflamación, facilitar la reparación y prevenir la cicatrización. Dentro del espectro de penfigoides mucosos, aquellos con compromiso ocular se consideran severos y de alto riesgo (al igual que el traqueal o el genital, entre otros), por lo que requieren tratamiento sistémico en todos los casos<sup>7,10,18,20,35</sup>.

La terapéutica tópica se utiliza de forma adicional al tratamiento sistémico. Los esquemas de formulación se adaptan a las necesidades del paciente y al juicio clínico del oftalmólogo. En el consenso español para las enfermedades de ojo seco, se recomiendan las modificaciones en las condiciones ambientales, dieta y fármacos que podrían alterar la humedad ocular, junto al uso de sustitutos lagrimales de base acuosa o lipídica. En ocasiones, los sustitutos lagrimales son biológicos, como es el caso del suero autólogo y el plasma rico en factores de crecimiento. Pueden adicionarse tratamientos tópicos antiinflamatorios e inmunomoduladores, tales como corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, fenilefrina, formulaciones

**Tabla 2 – Tratamiento tópico**

Opciones de tratamiento según función	Tipos
Sustitutos lagrimales	Lágrimas artificiales de base acuosa o de base lipídica
Estimulación lagrimal <sup>a</sup>	Dicuafofol sódico y rebamipida N-acetilcisteína
Sustitutos lagrimales biológicos	Suero autólogo y plasma rico en factores de crecimiento
Terapia antiinflamatoria e inmunomoduladora de uso tópico	Corticosteroides tópicos: hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, dexametasona, fluorometolona Ciclosporina A Tacrolimus Antiinflamatorios no esteroideos Fenilefrina
Antibióticos tópicos	Tetraciclina y análogos (minociclina y doxiciclina) Macrólidos como azitromicina
Agentes regeneradores tópicos	Polisulfato de carboximetilglucosa Ácido retinoico (vitamina A o tretinina)

La dosificación suele variar de acuerdo con la necesidad del paciente y el criterio del oftalmólogo.

<sup>a</sup> Opción oral: pilocarpina.

tópicas de ciclosporina A y tacrolimus. También se utilizan estimulantes lagrimales como dicuafofol sódico, rebamipida y N-acetilcisteína<sup>3,15,25,26,32</sup>.

Se puede recurrir a la oclusión de puntos lagrimales con dispositivos o cauterizándolos si tales dispositivos no son tolerados, de manera que se retengan las lágrimas y se genere alivio. La distriquiiasis puede causar queratitis punteada, úlceras y complicar con sobreinfección bacteriana. La depilación se recomienda cada 2 o 3 semanas. Se pueden utilizar lentes de contacto terapéuticos o, en casos avanzados, recurrir a tratamientos quirúrgicos. Sin embargo, dichas intervenciones pueden generar más inflamación y progresión del cuadro. La bléfar-conjuntivitis es frecuente por la colonización microbiana de la conjuntiva y los bordes palpebrales, de modo que se estimula una mayor inflamación y queratitis. Se ha encontrado una prevalencia de estafilococos en pacientes con penfigoide. Es aconsejable realizar una higiene palpebral diaria y tratar las disfunciones de las glándulas de Meibomio, utilizando antibióticos locales y orales cuando el cuadro lo requiera. De sospecharse sobreinfección, se debe incorporar tratamiento antibiótico<sup>3,15,25,26,32</sup>. En la **tabla 2** se detallan los tratamientos tópicos.

El *tratamiento sistémico* inmunosupresor se ha establecido clásicamente, de acuerdo con la severidad y de manera escalonada<sup>3,7,8,13,36,37</sup>. Los cambios o adiciones terapéuticas se han propuesto cada 3 meses si persiste la actividad inflamatoria<sup>36,38</sup>. Así, en POC leve a moderado (estadios 1-2) se sugiere iniciar con tratamiento tópico más dapsona<sup>11,18,37,39-41</sup>, sulfasalazina (SSZ)<sup>11,18,37,39-41</sup> o metotrexato (MTX)<sup>11,18,31,37,39-42</sup>, y posteriormente considerar azatioprina (AZA)<sup>7,11,18,37,43</sup> o mofetil micofenolato

(MMF)<sup>11,18,37,39,40,44,45</sup> para casos moderados o moderados severos (estadios 2 o 2-3). Pueden utilizarse combinados (dapsona y SSZ en combinación con MMF, MTX, AZA o ciclofosfamida<sup>18,37</sup>, o MTX más AZA<sup>7</sup>). En casos severos (estadios 3-4), MMF o ciclofosfamida<sup>18,37,40,41,44,46,47</sup>, y en casos muy severos, resistentes (recalcitrantes) o ante efectos adversos, anti-TNF (etanercept e infliximab)<sup>40,48-51</sup>, rituximab<sup>39,40,52-56</sup> o IGIV<sup>7,22,39,40,57-63</sup>. Otros tratamientos reportados son la pentoxifilina<sup>64</sup>, la hidroxiclороquina<sup>65</sup>, el baricitinib y la ciclosporina A<sup>66-69</sup> en POC y en PMM. Además de los estadios, es importante considerar en cada caso la actividad de la enfermedad y las características clínicas del paciente<sup>7</sup>. En la **tabla 3** se describen los tratamientos sistémicos y la evidencia disponible de acuerdo con la estrategia de búsqueda, según diseño de estudio.

En cuanto a la utilización de *corticoides*, esta se reserva para el control agudo de la enfermedad y mientras se aguarda el efecto completo de los demás fármacos inmunosupresores. Las dosis y la vía de administración se basan en la severidad del caso. Si la actividad es moderada-severa, se debe considerar prednisona 1 mg/kg/día o pulsos de metilprednisolona 500 mg/día por 3 días, con posterior descenso paulatino de la dosis. En casos leves o leves-moderados, dosis variables entre 5-40 mg de prednisona podrían ser suficientes para acompañar temporalmente a los demás fármacos inmunosupresores. Se sugiere utilizar la mínima dosis y por el menor tiempo posible que logre controlar los síntomas<sup>7,36,37,40</sup>.

El *tratamiento inmunosupresor* debe ser continuado por al menos un año después de la estabilización de la enfermedad, y posteriormente se debe considerar un descenso escalonado<sup>7,13,18,36,37,39,40</sup>. Saw et al.<sup>37</sup> observaron que un 41% de los ojos evaluados (92/223) presentaron progresión de la cicatrización, continuando con actividad inflamatoria mínima o leve, no posible de eliminar a pesar de la inmunosupresión, o tras la discontinuación del tratamiento. Otros reportaron cicatrización aun en ausencia de actividad inflamatoria detectable<sup>18,36</sup>. Estos hallazgos sugieren que el proceso cicatrizal puede continuar a pesar del control de la actividad inflamatoria visible clínicamente y que los tratamientos inmunosupresores actuales pueden no llegar al control completo de la patología. Uno de cada 3 pacientes recae en el transcurso de los años posteriores a la disminución o suspensión de la inmunosupresión, por lo que es necesario un seguimiento estrecho a pesar de la remisión<sup>18,36,37,39,40,68</sup>.

Las respuestas a los tratamientos se clasifican de la siguiente manera: *exitoso*, cuando la enfermedad se mantiene quiescente, con ojo blanco por al menos 3 meses desde el inicio de la inmunosupresión; *parcialmente exitoso*, cuando hay control parcial de la inflamación, pero persiste inflamación residual; *falla*, ante respuesta insuficiente al fármaco, continuando con inflamación o ante suspensión del medicamento por efectos adversos<sup>37</sup>. Otras definiciones en la literatura corresponden a: *remisión*, ante la ausencia de cicatrización progresiva y de actividad ocular inflamatoria por  $\geq 2$  meses; *remisión parcial*, cuando hay mejoría clínica y control de la enfermedad por  $\geq 2$  meses; y *remisión a largo plazo*, cuando ante la suspensión del tratamiento inmunosupresor por  $\geq 1$  año, no hay signos clínicos detectables de progresión de acuerdo con los estadios de Foster<sup>70,71</sup>.

Tabla 3 – Tratamientos sistémicos

Tratamientos	Dosis, indicación y comentarios
Dapsona <sup>6,11,18,37,39-41</sup>	1 mg/kg/día (máximo 200 mg/día) POC leve a moderado. Estadios 1-2. Solo o en combinación Dosaje de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) previamente a su administración Se han reportado efectos adversos frecuentes y baja eficacia
Sulfasalazina (SSZ) <sup>11,18,37,39-41</sup>	1-4 g/día, según tolerancia, con aumentos progresivos de 500 mg/día POC leve a moderado. Estadios 1-2. Solo o en combinación
Metotrexato (MTX) <sup>11,18,31,37,39-42</sup>	Dosis recomendadas entre 10 y 25 mg/semanales, acompañados de ácido fólico 48 h después POC leve a moderado. Estadios 1-2. Solo o en combinación Altas tasas de respuesta en POC leves a moderados, con pocos efectos adversos
Azatioprina (AZA) <sup>6,7,11,12,18,37,43</sup>	Dosis recomendada 1-3 mg/kg/día POC leve a moderado. Estadios 1-2. O como terapia de inicio, o ante tratamiento insuficiente de los fármacos mencionados anteriormente. Opción en estadio 3 Saw et al. <sup>37</sup> observaron menor efectividad que micofenolato y ciclofosfamida para casos moderados-severos
Mofetil micofenolato (MMF) <sup>6,11,18,37,39,40,44,45</sup>	1 g, 2 veces al día MMF se ha reportado como efectivo para el control de POC moderado a severo en diversos estudios no controlados, con menores reportes de efectos adversos en comparación con ciclofosfamida. Estadios 2-3 y 3-4 Saw et al. <sup>37</sup> reportaron tratamientos de POC severos exitosamente en un 59%
Ciclofosfamida <sup>6,18,37,40,41,46,47</sup>	Dosis recomendada de 1-2 mg/kg/día VO o EV a dosis de 1 g/m <sup>2</sup> (pacientes sin falla renal), también se describen esquemas con dosis reducidas de 500 mg cada 15 días por 3 meses o de 500 mg mensuales (sugerida en adultos mayores) Indicada en casos severos o ante respuesta insuficiente a los tratamientos anteriores. Estadios 3-4 Más efectos adversos reportados en comparación con micofenolato
Anti-TNF <sup>39,40,48-51</sup>	Estadios 3-4 La experiencia en la literatura corresponde a reportes de casos de POC y PMM insuficientemente tratados con otros inmunosupresores
Rituximab <sup>6,22,39,40,52-54</sup>	Esquema de 375 mg/m <sup>2</sup> semanales por 8 semanas consecutivas, luego mensual por 4 meses más. Otros esquemas posibles son RTX 1.000 mg, días 1 y 15, y repetido cada 6 meses o en dosis menores de 500 mg en casos seleccionados Beneficios tras la administración de RTX en la evolución de POC severos, refractarios a los escalones terapéuticos previos. Estadios 3-4
Rituximab más inmunoglobulina <sup>3,22,57,58</sup>	Rituximab se ha utilizado en combinación con IVIG en casos severos, refractarios, luego de respuesta insuficiente o efectos adversos a otros escalones terapéuticos a ciclofosfamida. Estadios 3-4 Rituximab más IVIG una vez al mes hasta que los niveles de linfocitos B lleguen al porcentaje normal, para posteriormente espaciar las infusiones de a 2 semanas
Inmunoglobulina endovenosa (IGIV) <sup>3,6,7,39,40,59-62</sup>	Dosis de 2-3 g/kg/ciclo dividida en 3-5 días consecutivos (según el autor). Habitualmente, las infusiones se realizan mensualmente, aunque hay reportes de casos severos con infusiones cada 15 días. La duración es variable, de acuerdo con la literatura, entre 3-6 ciclos como mínimo, llegando a terapias prolongadas de más de 3 años. Otro esquema reportado consiste en un ciclo de 2 g/kg en 2 días, seguido de 3 ciclos mensuales de 1 g/kg infundidos de la misma forma Se sugiere considerar su uso en pacientes con efectos adversos, contraindicaciones o resistentes a los fármacos anteriores. Estadios 3-4 Se podría reducir o espaciar la terapéutica ante evidencia de control total de enfermedad por al menos 3 semanas
Pentoxifilina <sup>64</sup>	Propusieron que este inhibidor de la fosfodiesterasa con efecto inhibidor del TNF sería un tratamiento efectivo, barato y con pocos efectos adversos como tratamiento adyuvante en POC

## Discusión

En esta revisión narrativa, la evidencia sobre la clínica de presentación es abundante, con manifestaciones variadas. En relación con el diagnóstico, hay acuerdo en que el estándar de oro es la biopsia, pero si esta es negativa o se carece de inmunofluorescencia y la clínica es característica, también se puede sospechar el diagnóstico. Se destaca la demora en el diagnóstico y la clínica insidiosa y potencialmente atribuible a otras patologías más frecuentes al inicio de la enfermedad, generalmente con conjuntivitis a repetición, ojo rojo, sequedad ocular, entre otros. Sin embargo, la evidencia en la literatura

jerarquiza la necesidad de un diagnóstico y tratamiento oportuno para prevenir secuelas oftalmológicas.

En los últimos 20 años, la evidencia sobre el tratamiento sistémico proviene en su mayoría de estudios observacionales, con algunos experimentales. Sin embargo, se destacan ensayos clínicos aleatorizados realizados previamente a la fecha de búsqueda que demostraron la eficacia del uso de ciclofosfamida y prednisona en estadios avanzados de la enfermedad<sup>1,72,73</sup>, además de una revisión Cochrane sobre intervenciones en penfigoide mucocutáneo y epidermolisis bullosa<sup>74</sup>. No se han encontrado metaanálisis según la estrategia de búsqueda, solo se encontró un estudio clínico aleatorizado para pentoxifilina. De acuerdo con los diseños de

estudio, la literatura presentada corresponde en su mayoría a calidad II-III. Por otro lado, se observa una mayor cantidad de estudios en relación con rituximab e inmunoglobulina en comparación con otros utilizados en estadios previos.

En la actualidad los tratamientos se basan en la estrategia escalonada, pero la progresión con cicatrización irreversible y la presencia de inflamación blanca cuestionan si este abordaje es correcto en todos los casos, o si una mayor inmunosupresión debería ser iniciada precozmente en ciertos pacientes para prevenir la evolución a fibrosis. Aún no hay suficiente evidencia para predecir qué pacientes desarrollarán un curso agresivo de la enfermedad y si se beneficiarían de un tratamiento más intensivo desde el inicio, principalmente en aquellos cuya única manifestación es POC sin compromiso extraocular. En algunas oportunidades, las recomendaciones se extrapolan de la evidencia en el tratamiento de MMP, otras patologías oculares como uveítis, u otras enfermedades autoinmunes sistémicas, por lo que es necesario ampliar el conocimiento farmacocinético y farmacodinámico a nivel oftalmológico. Asimismo, es probable que en la literatura se encuentren predominantemente casos con evoluciones favorables y, por lo tanto, un subregistro de aquellos con desenlaces negativos. Existe una amplia variedad de tratamientos cuyas indicaciones varían de acuerdo con los hallazgos oftalmológicos, sin embargo, todavía no hay suficiente evidencia en cuanto a la mejor recomendación en cada caso.

Debido a que el comienzo del cuadro suele ser inespecífico, los pacientes tienden a deambular por distintas instituciones y profesionales, consultando con frecuencia a guardias solo ante aumentos de la sintomatología. El tiempo generalmente acotado de estas consultas, así como la imposibilidad de seguimiento por un mismo profesional, conducen a un mal seguimiento del cuadro. A su vez, la dificultad para la realización de la biopsia conjuntival (costos elevados, falta de cobertura por algunos sistemas de salud, necesidad de patólogos especializados en el tema, etc.) hace que el diagnóstico y el tratamiento se retrasen. En casos severos, diagnosticados y tratados tardíamente, la progresión de la enfermedad puede llevar a secuelas y pérdida de la visión, por lo que el gran desafío médico es el diagnóstico precoz y su correspondiente tratamiento.

## Conclusión

El POC es una patología poco frecuente en comparación con otras enfermedades autoinmunes, de severidad variable, en su mayoría casos leves a moderados. La presentación clínica muchas veces inespecífica y las dificultades en la realización de la biopsia conjuntival tienen como consecuencia un retraso en el diagnóstico y en la inmunosupresión, lo cual resulta en la progresión de la enfermedad con fibrosis. La evidencia disponible sobre los tratamientos inmunosupresores, principalmente en casos severos o refractarios a las terapéuticas iniciales, son limitados, con estudios en su mayoría no controlados, un número reducido de pacientes y seguimientos cortos.

La determinación de factores de riesgo para la progresión a enfermedad cicatrizal severa y de marcadores serológicos o en

biopsias conjuntivales constituye un desafío hacia el futuro, a fin de predecir qué pacientes van a desarrollar una enfermedad de progresión rápida y agresiva y cuáles van a tener una evolución lenta y muy raramente desarrollen una enfermedad mucosinequante.

En las últimas décadas el ser humano ha aumentado su expectativa de vida, lo cual hace que conviva con enfermedades crónicas. Un alto índice de sospecha y conocimiento sobre el tema es necesario para evitar secuelas oftalmológicas definitivas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se destaca el abordaje interdisciplinario entre oftalmólogos, reumatólogos e inmunólogos. Los hallazgos de la presente revisión narrativa exploran la evidencia disponible sobre las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas, siendo aplicables en su mayoría en la práctica diaria. La validez de los estudios debe ser interpretada con base en la calidad y el diseño de cada uno de ellos. Finalmente, es fundamental continuar el estudio de esta entidad, para mejorar la calidad de la evidencia disponible y de esta forma optimizar los abordajes diagnósticos y terapéuticos.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Financiación

Ninguna.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Foster C. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1986;84:527-663.
2. Mondino BJ, Brown SI. Ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology.* 1981;88:95-100, [http://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420\(81\)35069-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420(81)35069-6).
3. Wang K, Seitzman G, Gonzales JA. Ocular cicatricial pemphigoid. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018;29:543-51, <http://dx.doi.org/10.1097/ICU.0000000000000517>.
4. Chan L, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The First International Consensus on Mucous Membrane Pemphigoid Definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment and prognostic indicators. *Arch Dermatol.* 2002;138:370-9, <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.138.3.370>.
5. Srikumaran D, Akpek EK. Mucous membrane pemphigoid: recent advances. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23:523-7, <http://dx.doi.org/10.1097/ICU.0b013e328358bafd>.
6. Fremont F, Pelissier-Suarez C, Fournié P, Porterie M, Thevenin A, Astudillo L, et al. Clinical characteristics and outcomes of ocular cicatricial pemphigoid: a cohort study and literature review. *Cornea.* 2019;38:1406-11, <http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0000000000002080>.
7. Juri MC, Fernández Romero D, Devoto M, Gerogiett D, Zarate J, Malbran A. Tratamiento sistémico del penfigoide cicatrizal ocular. *Medicina (B Aires).* 2012;72:103-8.
8. Murrell DF, Marinovic B, Caux F, Prost C, Ahmed R, Wozniak K, et al. Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:168-74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.08.024>.



9. Bose T. Role of immune cells in the ocular manifestations of pemphigoid diseases. *Ther Adv Ophthalmol.* 2019;11:1-9, <http://dx.doi.org/10.1177/2515841419868128>.
10. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet.* 2013;381:320-32, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61140-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61140-4).
11. Taurone S, Spoletini M, Ralli M, Gobbi P, Artico M, Imre L, et al. Ocular mucous membrane pemphigoid: a review. *Immunol Res.* 2019;67:280-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s12026-019-09087-7>.
12. Espino-Barros Palau A, González-González LA, Rodríguez-García A. Presentación clínica y manejo del penfigoide cicatrizal ocular en México. *Rev Mex Oftalmol.* 2010;84:10-8.
13. Chiganer EH, Albera P. Penfigoide ocular cicatricial: hallazgos de biopsia conjuntival y su relación con la inflamación y cicatrización ocular. *Rev Mex Oftalmol.* 2017;91:134-41.
14. Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and future therapeutic strategies. *Front Immunol.* 2019;10:1418, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.01418>.
15. Rauz S, Koay S-Y, Foot B, Kaye SB, Figueiredo F, Burdon MA, et al. The Royal College of Ophthalmologists guidelines on serum eye drops for the treatment of severe ocular surface disease: full report. *Eye (Lond).* 2017, <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2017.209>.
16. Williams GP, Radford C, Nightingale P, Dart JK, Rauz S. 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;25:1207-18, <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2011.175>.
17. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: The lay of the land. *Lancet.* 2002;359:57-61, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07283-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07283-5).
18. Georgoudis P, Sabatino F, Szentmary N, Palioura S, Fodor E, Hamada S, et al. Ocular mucous membrane pemphigoid: current state of pathophysiology, diagnostics and treatment. *Ophthalmol Ther.* 2019;8:5-17, <http://dx.doi.org/10.1007/s40123-019-0164-z>.
19. Malbran A, Devoto MH. Penfigoide cicatrizal ocular. *Medicina (B Aires).* 2006;66:154.
20. Buonavoglia A, Leone P, Dammacco R, Di Lernia G, Petruzzi M, Bonamonte D, et al. Pemphigus and mucous membrane pemphigoid: An update from diagnosis to therapy. *Autoimmunity Rev.* 2019;18:349-58, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2019.02.005>.
21. Neumann R, Tauber J, Foster CS. Remission and recurrence after withdrawal of therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology.* 1991;98:858-62, [http://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420\(91\)32209-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420(91)32209-7).
22. Malbran A, Juri MC, Brunzini R, Devoto M, Georgiotti D, Larrauri B, et al. Conjuntivitis cicatrizal recalcitrante. Tratamiento de nueve pacientes con rituximab. *Medicina (B Aires).* 2019;79:299-302.
23. Dart J, Setterfield J, Groves RW, Mee JB, Diercks GFH, Pas HH, et al. Autoantibody detection for diagnosis in direct immunofluorescence-negative mucous membrane pemphigoid: ocular and other sites compared. *Ophthalmology.* 2021;128:372-82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.07.052>.
24. Ong HS, Setterfield JF, Minassian DC, Dart JK, Booth D, Reid E, et al. Mucous membrane pemphigoid with ocular involvement: the clinical phenotype and its relationship to direct immunofluorescence findings. *Ophthalmology.* 2018;125:496-504, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.10.004>.
25. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de práctica clínica. Abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con síndrome de ojo seco. Catálogo maestro de guías de práctica clínica [Internet]. 2010. [consultado 1 ago 2020]. Disponible en: [www.cenetec.salud.gob.mx](http://www.cenetec.salud.gob.mx).
26. Orobía AJM. Guías Españolas para el tratamiento de la enfermedad de ojo seco. Documento de Consenso. 2017 [consultado 1 ago 2020]. Disponible en [http://www.lasuperficieocular.com/resources/documents/guias\\_ojo\\_seco\\_SESOC.THEA.pdf](http://www.lasuperficieocular.com/resources/documents/guias_ojo_seco_SESOC.THEA.pdf)
27. Tarabishy AB, Schulte M, Papaliodis GN, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: Clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol.* 2010;55:429-44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2009.12.003>.
28. Thorne JE, Jabs DA, Nikolskaia O, Anhalt G, Nousari HC. Case report discoid lupus erythematosus and cicatrizing conjunctivitis: clinicopathologic study of two cases. *Ocul Immunol Inflamm.* 2002;13707:287-92, <http://dx.doi.org/10.1076/ocii.10.4.287.15595>.
29. O'Donnell JJ Jr, Karakus S, Doroslovacki P, Akpek EK. Sarcoidosis presenting with cicatrizing conjunctivitis. *Optom Vis Sci.* 2015;92:173-5, <http://dx.doi.org/10.1097/OPX.0000000000000636>.
30. Wittenberg M, Worm M. Severe refractory paraneoplastic mucous membrane pemphigoid successfully treated with rituximab. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:6-11, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2019.00008>.
31. McCluskey P, Chang JH, Singh R, Wakefield D. Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology.* 2004;111:796-801, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.07.010>.
32. Kirzhner M, Jakobiec FA. Ocular cicatricial pemphigoid: A review of clinical features, immunopathology, differential diagnosis, and current management. *Semin Ophthalmol.* 2011;26:270-7, <http://dx.doi.org/10.3109/08820538.2011.588660>.
33. Chan LS. Ocular and oral mucous membrane pemphigoid (cicatricial pemphigoid). *Clin Dermatol.* 2012;30:34-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.03.007>.
34. Machín YF. Aspectos epidemiológicos y opciones de tratamiento para las complicaciones oftalmológicas de las enfermedades mucosinequiantes. *Rev Habanera Ciencias Médicas.* 2016;15:431-42.
35. Kourosh AS, Yancey KB. Therapeutic approaches to patients with mucous membrane pemphigoid. *Dermatol Clin.* 2011;29:637-41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2011.06.022>.
36. Dart JK. The 2016 Bowman lecture conjunctival cures: scarring conjunctivitis 30 years on. *Eye (Lond).* 2017;31:301-32, <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2016.284>.
37. Saw VPJ, Dart JKG, Rauz S, Ramsay A, Bunce C, Xing W, et al. Immunosuppressive therapy for ocular mucous membrane pemphigoid. *Ophthalmology.* 2008;115:253-61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.04.027>.
38. Saadoun D, Bodaghi B, Bienvenu B, Wechsler B, Sene D, Trad S, et al. Autoimmunity reviews biotherapies in inflammatory ocular disorders: interferons, immunoglobulins, monoclonal antibodies. *Autoimmun Rev.* 2013;12:774-83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.02.002>.
39. Queisi MM, Zein M, Lamba N, Meese H, Foster CS. Update on ocular cicatricial pemphigoid and emerging treatments. *Surv Ophthalmol.* 2016;61:314-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2015.12.007>.
40. Sobolewska B, Deuter C, Zierhut M. Current medical treatment of ocular mucous membrane pemphigoid. *Ocul Surf.* 2013;11:260-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2013.02.003>.
41. Brunner M, Lacoste KJ, Bernauer W. Control of ocular disease in mucous membrane pemphigoid. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2014;231:331-4, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1368290>.

42. Shi Y, Xie C, He Y, Liu H, Zhu B, Zhu J. Efficacy and adverse reactions of methotrexate in the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e12338, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000012338>.
43. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, Liesegang TL, Pujari SS, Rosenbaum JT, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:500-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2009.05.008>.
44. Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, Pujari SS, Kaçmaz RO, Levy-Clarke GA, et al. Mycophenolate mofetil for ocular inflammation. *Am J Ophthalmol*. 2010;149:423-32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2009.09.026>.
45. Doycheva D, Deuter C, Blumenstock G, Stuebiger N, Zierhut M. Long-term results of therapy with mycophenolate mofetil in ocular mucous membrane pemphigoid. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011;19:431-8, <http://dx.doi.org/10.3109/09273948.2011.624288>.
46. Thorne JE, Woreta FA, Jabs DA, Anhalt GJ. Treatment of ocular mucous membrane pemphigoid with immunosuppressive drug therapy. *Ophthalmology*. 2008;115:2146-52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.08.002>.
47. Durrani K, Papaliadis GN, Foster CS, Pulse IV. cyclophosphamide in ocular inflammatory disease: Efficacy and short-term safety. *Ophthalmology*. 2004;111:960-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.08.034>.
48. Prey S, Robert PY, Drouet M, Sparsa A, Roux C, Bonnetblanc JM, et al. Treatment of ocular cicatricial pemphigoid with the tumour necrosis factor alpha antagonist etanercept. *Acta Derm Venereol*. 2007;87:74-5, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-0132>.
49. Sacher C, König C, Scharffetter-Kochanek K, Krieg T, Hunzelmann N, Rubbert A. Treatment of recalcitrant cicatricial pemphigoid with the tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonist etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:113-5, <http://dx.doi.org/10.1067/mjd.2001.119100>.
50. Heffernan MP, Bentley DD. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with infliximab. *Arch Dermatol*. 2006;142:1268-70, <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.142.10.1268>.
51. Canizares MJ, Smith DI, Connors MS, Maverick KJ, Heffernan MP. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with etanercept in 3 patients. *Arch Dermatol*. 2006;142:1457-61, <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.142.11.1457>.
52. Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Alexandre M, Caux F, Pascal F, Doan S, et al. Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2011;147:843-9, <http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2011.54>.
53. Rüksam A, Stefaniak R, Worm M, Pleyer U. Rituximab preserves vision in ocular mucous membrane pemphigoid. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15:927-33, <http://dx.doi.org/10.1517/14712598.2015.1046833>.
54. Lamberts A, Euverman HI, Terra JB, Jonkman MF, Horváth B. Effectiveness and safety of rituximab in recalcitrant pemphigoid diseases. *Front Immunol*. 2018;9:1-9, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00248>.
55. Ross AH, Jaycock P, Cook SD, Dick AD, Tole DM. The use of rituximab in refractory mucous membrane pemphigoid with severe ocular involvement. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:421-3, <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2007.129510>.
56. Tony HP, Burmester G, Schulze-Koops H, Grunke M, Henes J, Kötter I, et al. Safety and clinical outcomes of rituximab therapy in patients with different autoimmune diseases: Experience from a national registry (GRAID). *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R75, <http://dx.doi.org/10.1186/ar3337>.
57. Foster CS, Chang PY, Ahmed AR. Combination of rituximab and intravenous immunoglobulin for recalcitrant ocular cicatricial pemphigoid. A preliminary report. *Ophthalmology*. 2010;117:861-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.09.049>.
58. You C, Lamba N, Lasave AF, Ma L, Diaz MH, Foster CS, et al. Rituximab in the treatment of ocular cicatricial pemphigoid: a retrospective cohort study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255:1221-8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-017-3603-3>.
59. Sami N, Letko E, Androudi S, Daoud Y, Foster CS, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in patients with ocular-cicatricial pemphigoid: A long-term follow-up. *Ophthalmology*. 2004;111:1380-2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.11.012>.
60. Letko E, Miserocchi E, Daoud YJ, Christen W, Foster CS, Ahmed AR. 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;11:303-10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2003.11.002>.
61. Ma L, You C, Hernandez M, Maleki A, Lasave A, Schmidt A, et al. Management of ocular cicatricial pemphigoid with intravenous immunoglobulin monotherapy management of ocular cicatricial pemphigoid with intravenous immunoglobulin monotherapy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27:636-42, <http://dx.doi.org/10.1080/09273948.2018.1433302>.
62. Leuci S, Amato M, Calabria E, Piscopo R, Tranfa F, Spagnuolo G, et al. Long-term follow-up after intravenous immunoglobulin therapy in patients with severe ocular mucous membrane pemphigoid unresponsive to conventional therapy. 2018;2018:8372146, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/8372146>.
63. Ahmed AR, Dahl MV. Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Arch Dermatol*. 2003;139:1051-9, <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.139.8.1051>.
64. El Darouti MA, Fakhry Khattab MA, Hegazy RA, Hafez DA, Gawdat HI. Pentoxifylline (anti-tumor necrosis factor drug): Effective adjuvant therapy in the control of ocular cicatricial pemphigoid. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21:529-37, <http://dx.doi.org/10.5301/EJO.2011.6294>.
65. Goldich Y, Ziai S, Artornsombudh P, Avni-Zauberman N, Elbaz U, Rootman DS, et al. Characteristics of patients with ocular cicatricial pemphigoid referred to major tertiary hospital. *Can J Ophthalmol*. 2015;50:137-42, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjo.2014.11.012>.
66. Alonso A, Bignone ML, Brunzini M, Brunzini R. Ocular autoimmune pemphigoid and cyclosporin A. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2006;34:113-5, <http://dx.doi.org/10.1157/13088180>.
67. Kaçmaz RO, Kempen JH, Newcomb C, Daniel E, Gangaputra S, Nussenblatt RB, et al. Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology*. 2010;117:576-84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.08.010>.
68. Miserocchi E, Baltatzis S, Roque MR, Ahmed AR, Foster CS. The effect of treatment and its related side effects in patients with severe ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology*. 2002;109:111-8, [http://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420\(01\)00863-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420(01)00863-6).
69. Sarny S, Hucke M, El-Shabrawi Y. Treatment of mucous membrane pemphigoid with janus kinase inhibitor baricitinib. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136:1420-2, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.3789>.
70. You C, Anesi SD, Foster CS. Pemphigoid off immunomodulatory therapy. *Eur J Ophthalmol*. 2018;28:157-62, <http://dx.doi.org/10.5301/ejo.5001050>.
71. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of

- anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*. 2014;121:785-96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.09.048>.
72. Elder MJ, Lightman S, Dart JK. Role of cyclophosphamide and high dose steroid in ocular cicatricial pemphigoid. *Br J Ophthalmol*. 1995;79:264-6, <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.79.3.264>.
73. Foster CS, Wilson LA, Ekins MB. Immunosuppressive therapy for progressive ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology*. 1982;89:340-53, [http://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420\(82\)34791-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0161-6420(82)34791-0).
74. Kirtschig G, Murrell D, Wojnarowska F, Khumalo N. Interventions for mucousmembrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;1:CD004056, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004056>.
75. López Gamboa VR, Castaño MB, Videla I, Rossello VE, Van Caester R, Sambuelli G, et al. Penfigoide cicatrizal ocular. *Dermatol Argent*. 2018;24:128-32.
76. Feizi S, Roshandel D. Ocular manifestations and management of autoimmune bullous diseases. *J Ophthalmic Vis Res*. 2019;14:195-210, <http://dx.doi.org/10.4103/jovr.jovr.86.18>.
77. Chirinos-Saldaña P, Zúñiga-González I, Hernández-Camarena JC, Navas A, Ramírez-Luquin T, Robles-Contreras A, et al. Cicatricial changes in ocular pemphigus. *Eye (Lond)*. 2014;28:459-65, <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2014.3>.