

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

EVALUACION DE LA EFECTIVIDAD A TRATAMIENTO CON
AZATIOPRINA Y/O PREDNISONA EN PACIENTES CON
PENFIGO VULGAR Y SEBORREICO EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:

DERMATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA FLORES AGUILAR

No. De Registro: 2005-3501-001

ASESORES:

DRA. MARIA MAGDALENA LOPEZ IBARRA

DRA. MONICA IVETTE RIVERA GOMEZ



MEXICO, D.F.

2005

0348082



Universidad Nacional
Autónoma de México



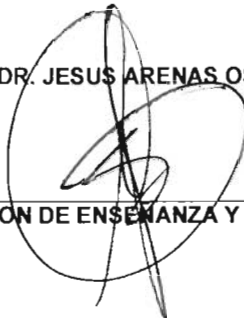
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JESUS ARENAS OSUNA



JEFE DE DIVISION DE ENSEÑANZA Y EDUCACION MEDICA



DRA. MAGDALENA LOPEZ IBARRA

TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE LA ESPECIALIZACION



DRA. CLAUDIA FLORES AGUILAR

RESIDENTE DE 5to. AÑO DE DERMATOLOGIA

PROCOLO No. PROCOLO No. 2005-3501-001

ASESORES DE TESIS



DRA. MARIA MAGDALENA LOPEZ IBARRA

JEFE DE SERVICIO DE DERMATOLOGIA



DRA. MONICA IVETTE RIVERA GOMEZ

MEDICO DE BASE ADSCRITA AL HE CMNR



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE LA HABANA

**A mis padres: Refugio y Daniel; hermanas: Mónica,
Maricela por estar siempre conmigo.**

A Luis Lozano con cariño por apoyarme.

**A mis maestras de dermatología.
Al Dr. Edmundo Velázquez González por sus enseñanzas.**

INDICE

RESUMEN	6
INTRODUCCION	8
OBJETIVOS	10
DISEÑO	11
RESULTADOS.....	12
DISCUSION.....	21
CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFIA.....	25

Resumen

Objetivo: Evaluar la efectividad a tratamiento con azatioprina y/o prednisona en pacientes con pénfigo vulgar y seborreico en el departamento de dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.

Material y métodos: Se realizó revisión de expedientes de todos los pacientes de la clínica de pénfigo en el periodo comprendido entre enero del 2000 a enero del 2005 que recibían tratamiento con prednisona y/o azatioprina para determinar la remisión clínica posterior a tratamiento y evolución actual.

Resultados. Durante el periodo referido recabamos los datos de los expedientes de 63 pacientes de la clínica de pénfigo, de los cuales 40 cumplieron con los criterios de inclusión: 22 varones y 18 mujeres, el 90% correspondió a penfigo vulgar (70% a la variedad mucocutánea y 20% a la variedad mucosa) y un 10% a pénfigo seborreico, encontrándose un 62.5% en el grupo comprendido entre los 36 a 55 años de edad y con evolución de la enfermedad para pénfigo mucoso de 30 meses, mucocutáneo: 50 meses y seborreico de 40 meses, recibieron una dosis inicial media de prednisona de 50 mg y de azatioprina de 100 mg, observándose una remisión inicial postratamiento (primeras 8 semanas) parcial en un 55% de los pacientes de la variedad mucosa y en un 56% de la mucocutánea no hubo respuesta satisfactoria, esta se observó 6 meses después de iniciadas ambas terapias, manteniéndose en estadio leve un 62.5% de la población, moderado el 12.5%.

No hubo correlación estadísticamente significativa entre la dosis administrada y el control de la actividad de la enfermedad (p 0.07)

Palabras clave: prednisona, azatioprina, pénfigo vulgar, pénfigo seborreico.

ABSTRACT

Objective: Evaluate the electivity at treatment with azathioprine and/or prednisone in patients with pemphigus vulgaris and seborrheic in dermatology department in the *National Medical Center La Raza*

Material y Methods: To carry out to clinical files of all patient of "pemphigus clinical" since January 2000 to January 2005 for determine the remission clinic later to treatment and present evolution.

Results: We obtain the information of clinical files of 63 patients of the pemphigus clinical, to carry out forty patients the inclusion criterion: 22 male and 18 women, and 90% are correspond a pemphigus vulgaris (70% to variety mucocutaneous and 20% to variety mucosus) and 10 per cent a pemphigus seborrheic, finding a 62.5% in a group 36 and 55 years old and a evolution the illness for pemphigus mucosus to thirty months, and pemphigus mucocutaneous from fifty and pemphigus seborrheic from forty months. All them to receive a initial dose middle to prednisone 50 mg, and azathioprine of 100 mg, the outcome is a remission initial post-treatment (first 8 weeks) as partial outcomes in 55% with patients variety mucosus. The variety mucocutaneous not observe response satisfactory. The response in these groups is evident to six month later to treatment initial, keeping in phase light in 62.5%, and moderate phase in 12.5% patients. Don't has correlation statistic between the dose to manage and the control of illness (P= 0.07).

Keys words: prednisone, azathioprine, pemphigus vulgaris, pemphigus seborrheic.

INTRODUCCION

El pénfigo es un término que implica a un grupo de enfermedades ampollosas autoinmunes crónicas que afectan piel y membranas mucosas, se caracterizan histológicamente por ampollas intraepidérmicas debidas a acantólisis e inmunopatológicamente por el hallazgo de anticuerpos fijos y circulantes dirigidos contra la superficie celular de los queratinocitos.(1)

La presencia de autoanticuerpos en el pénfigo se describió por primera vez en 1964 por Beutner y Jordon. (2)

Esta entidad se ha clasificado en tres subgrupos principales:

a. Pénfigo vulgar.

Vegetante: localizado

b. Pénfigo foliáceo.

Pénfigo eritematoso: localizado

Fogo selvagem: endémico

Pénfigo inducido por drogas

c. Pénfigo paraneoplásico. (3)

Robinson et al. describen otras dos variantes (reportadas desde 1970): pénfigo herpetiforme y pénfigo IgA, que han sido consideradas variantes atípicas y poco comunes. (4)

La etiología del pénfigo es desconocida. El pénfigo vulgar tiene una incidencia global de 0.1 a 0.5 casos/10,000 habitantes/año. La tasa de mortalidad es entre 5 y 10%. (3)

Las lesiones orales se observan en pacientes con pénfigo vulgar pero no en los del foliáceo. Los pacientes con pénfigo foliáceo poseen sólo anticuerpos anti-Dsg1, los pacientes con el tipo mucoso dominante del pénfigo vulgar presentan solo IgG anti-Dsg3, aquellos con el tipo mucocutáneo de pénfigo vulgar poseen tanto IgG anti-Dsg1 como anti-Dsg3 (5)

Clinicamente el pénfigo vulgar se caracteriza por ampollas y zonas exulceradas en piel y mucosas generalmente en cabeza y cuello.(6,7,8). Las lesiones localizadas son frecuentes como formas de inicio (9). En el pénfigo foliáceo o seborreico las lesiones ocurren solo en la piel, las ampollas son muy superficiales, predominan las erosiones con costra, rodeadas de una base eritematosa con una distribución seborreica. (7,10)

La severidad de la enfermedad clínica puede determinarse mediante el empleo de un sistema de evaluación que determina la severidad de la enfermedad tanto en piel como en mucosas:

0: Sin actividad

1: Actividad menor (menos de cinco lesiones)

2: Actividad moderada (más de cinco pero menos de veinte lesiones)

3: Severa (mas de veinte lesiones pequeñas ó extensas, áreas confluentes de piel exulcerada). (11)

El pénfigo paraneoplásico es una enfermedad ampollar autoinmune asociada a neoplasia, generalmente maligna y de tipo linfoproliferativa. (11,12,14)

Son pocos los estudios controlados en cuanto a tratamiento de pénfigo vulgar y seborreico, la mayoría son confinados a casos reportados debido a la poca frecuencia de estas entidades.(15)

La mayoría de pacientes son tratados con esteroides y fármacos adyuvantes con el objetivo de incrementar su eficacia. (16)

Se sugieren regimenes con prednisona de acuerdo con la severidad de la enfermedad:

Enfermedad leve: dosis iniciales de 40-60 mg/día; casos severos: 60-100 mg/día

Otros tratamientos que han sido recomendados son:

1. Azatioprina. Es un antimetabolito purínico, profármaco de la 6-mercaptopurina, interfiere en la vía de recuperación de la síntesis de puina de novo. (17)

Posee un efecto ahorrador de esteroide, su empleo como monoterapia para inducir remisión debe reservarse para casos leves. Las dosis empleadas de 1 a 3 mg/kg deben ser determinados de acuerdo a la actividad de tiopurina metiltransferasa (TPMT). Toxicidad: leucopenia, trombocitopenia, efectos tóxicos gastrointestinales; hepatotoxicosis (colestasis), problemas generales de inmunosupresión, con mayor peligro de infecciones. (15)

2. Pulsos de esteroides intravenosos (metilprednisolona 250-1000 mg), cidofofamida (18), metotrexate, ciclosporina (19), micofenolato de mofetil(17-26), inmunoglobulina intravenosa.(15)

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la efectividad a tratamiento con azatioprina y/o prednisona en pacientes con pénfigo vulgar y seborreico en el departamento de dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Determinar periodo de remisión, exacerbación en pacientes que han recibido tratamiento con prednisona/azatioprina en el departamento de dermatología del Centro Médico Nacional La Raza.

DISEÑO

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal para determinar la efectividad a tratamiento con prednisona y/o azatioprina en pacientes con pénfigo vulgar y seborreico leve, moderado, severo en el periodo comprendido de enero del 2000 a enero del 2005 que cumplieran con los criterios de inclusión: pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad, con criterios clínicos e histopatológicos que confirmaran el diagnóstico; con expediente clínico del HE CMNR, que recibieran tratamiento con prednisona sola o en combinación con azatioprina.

Se incluyeron pacientes que recibieron otros tratamientos para pénfigo siempre y cuando cumplieran con los demás criterios de inclusión.

Los criterios de exclusión fueron: que no hubieran recibido tratamiento con prednisona/azatioprina; los criterios de eliminación: mal apego a tratamiento, irregularidad en la asistencia a sus citas (2 ocasiones), embarazadas.

Los datos fueron recopilados en formatos especiales que incluyeron: nombre del paciente, número de afiliación, sexo, edad, tipo de pénfigo, tiempo de evolución, superficie corporal afectada y número de lesiones en mucosas, número de biopsia, diagnóstico inicial, dosis inicial y actual de ambos tratamientos, tiempo transcurrido entre la dosis inicial y la remisión de la enfermedad, otros tratamientos recibidos, número de remisiones y exacerbaciones por año.

El análisis estadístico se realizó por medio de medidas de tendencia central y estadística descriptiva. Empleamos programas SPSS-12, windows, excel.

RESULTADOS

Se recabaron 63 expedientes de pacientes pertenecientes a la clínica de pénfigo del departamento de dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, de los cuales 40 cumplieron con los criterios de inclusión. Un 55% (22 pacientes) fueron varones y 45% (18) mujeres; de éstos 29 correspondieron al grupo de pénfigo vulgar mucocutáneo (70%), 8 al grupo vulgar mucoso (20%) y 3 al grupo seborreico (10%); el grupo de edad mayormente afectado fue el comprendido entre los 36 a 55 años (62.5%) y la media de edad para cada grupo fue de 55 años para pénfigo vulgar mucoso (PVM), 45 años para pénfigo vulgar mucocutáneo (PVMC) y 50 años para pénfigo seborreico (PS).

Tiempo de evolución en meses: PVM: 30 meses, PVMC 50 meses, pénfigo seborreico: 40 meses.

La respuesta clínica a las 8 semanas de inicio del tratamiento fue sin remisión 17 pacientes: 16 del grupo vulgar mucocutáneo (PVMC) y 1 del mucoso (PVM)

Parcial 15 (9 pacientes de grupo PVMC y 5 de PVM, 1 del grupo seborreico (PS)

Completa: 8 (4 de PVMC, 3 de PVM y 1 de PS)

La respuesta en relación al tipo de pénfigo fue:

PVMC: sin remisión 55%, parcial 31%, completa 14%

PVM: sin remisión 11%, remisión parcial 56%, remisión completa 33%

Pénfigo seborreico (PS): completa 50%, parcial 50%

La dosis media inicial para prednisona fue de 50 mg (IC 20-125), para azatioprina 100 mg (IC 50-100). Encontramos la siguiente relación entre la

dosis de prednisona y el tipo de remisión en nuestros pacientes: completa a dosis de 60 mg (IC 20-80), parcial con 50 mg (IC 20-125), sin remisión 50 mg (IC 30-100) y para azatioprina: completa a una dosis media de 75 mg, parcial a 50 mg, sin remisión a dosis de 100 mg; no encontrándose una relación estadísticamente significativa (p 0.07)

Las dosis inicial y actual que recibieron cada grupo de pacientes fue:

Dosis inicial media de prednisona: PVM 60 mg, PVMC 70 mg, PS 50 mg

Dosis actual de prednisona: PVM 70 mg, PVMC 50 mg, PS 60 mg

Dosis inicial media de azatioprina: PVM 50 mg, PVMC 100 mg

Dosis actual de azatioprina: PVM 100 mg, PVMC 50 mg

Encontramos mayor número de exacerbaciones por año en el grupo de pénfigo mucoso: hasta 10/año, seguido de PVMC: 7/año.

Otros tratamientos concomitantes fueron encontrados solo en 4 pacientes del grupo de PVMC severo durante el transcurso del estudio correspondiendo al empleo de metilprednisolona en pulsos IV (1 paciente), inmunoglobulina IV (2 pacientes) y ciclofosfamida IV (1 paciente), no influyendo en la respuesta clínica ni en los resultados finales puesto que solo se administraron en una ocasión.

La evolución clínica actual de nuestra población es: con actividad leve 62.5%, moderada 12.5%, sin actividad 12.5%

Encontramos que la respuesta clínica en las primeras 8 semanas posterior al inicio de tratamiento fue 56% sin respuesta para el grupo mucocutáneo y 55% con respuesta parcial para el grupo mucoso lográndose un control de la enfermedad a los 6 meses después del inicio de ambas terapias.

Grafico 1

Distribución por sexos

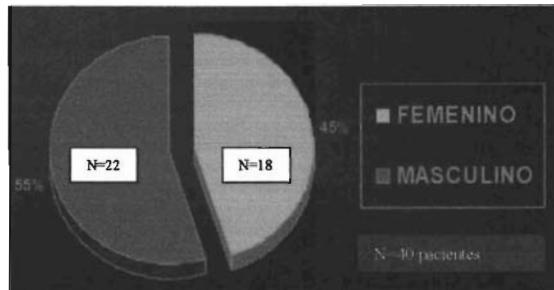


Grafico 2

Distribución por edades de pacientes con pénfigo

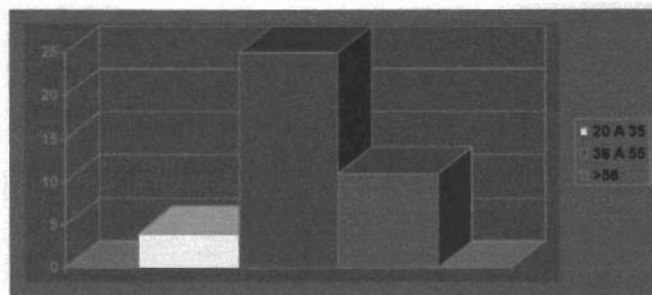


Grafico 3

Tipos de pénfigo y frecuencia.

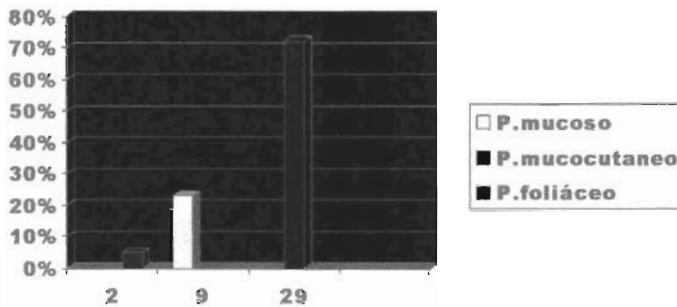


Grafico 4

Tipo de penfigo y edad.

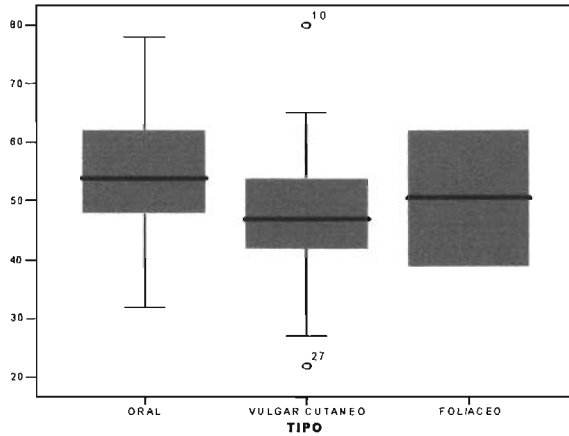


Gráfico 5

Tiempo de evolución (meses)

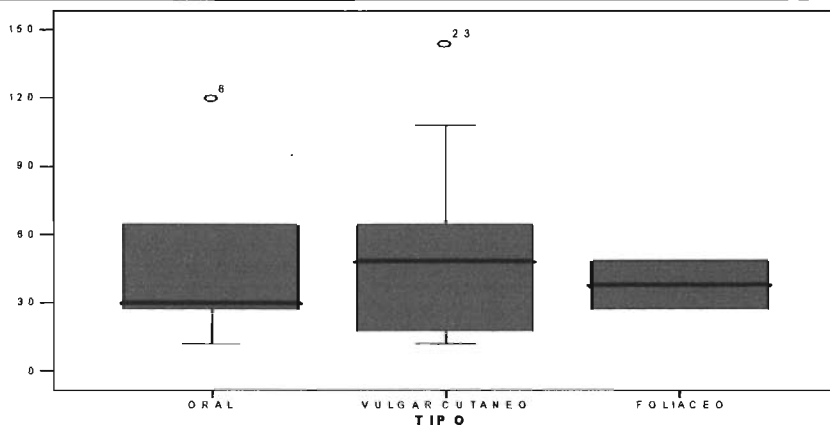


Gráfico 6

REMISIONES AL INICIO DEL TRATAMIENTO DE ACUERDO AL TIPO DE PENFIGO

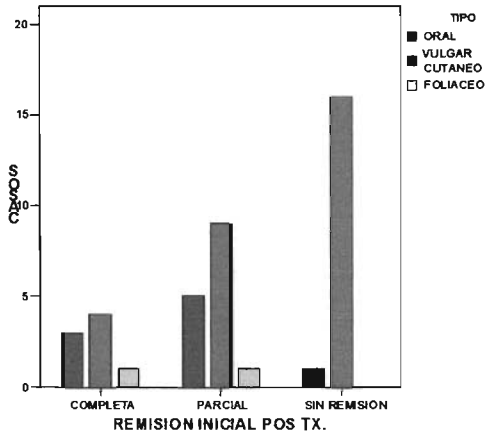


Gráfico 7

Relación entre dosis de prednisona y número de casos.

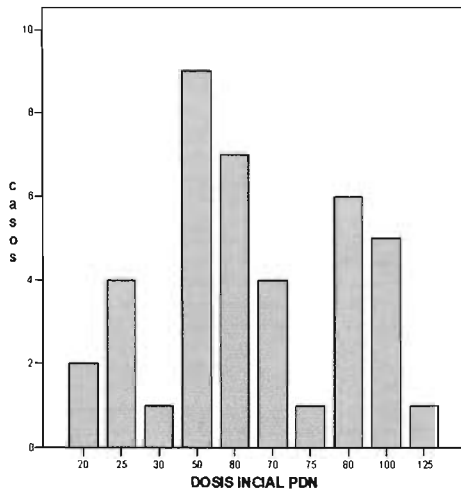


Gráfico 8

Relación entre dosis de azatioprina y número de casos.

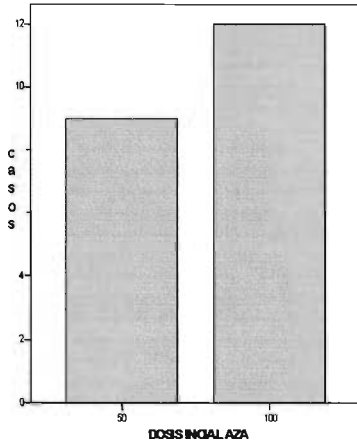


Gráfico 9

Remisión inicial en relación a dosis de prednisona.

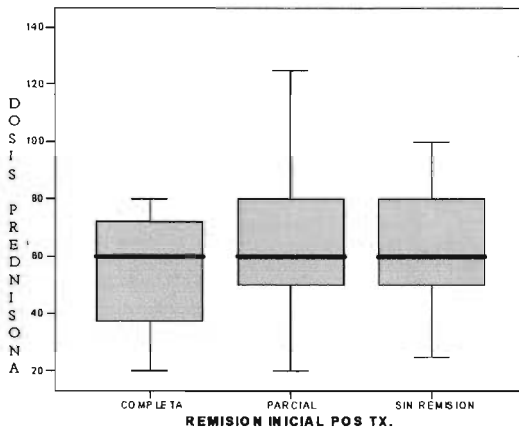


Gráfico 10

Remisión inicial en relación a dosis de azatioprina.

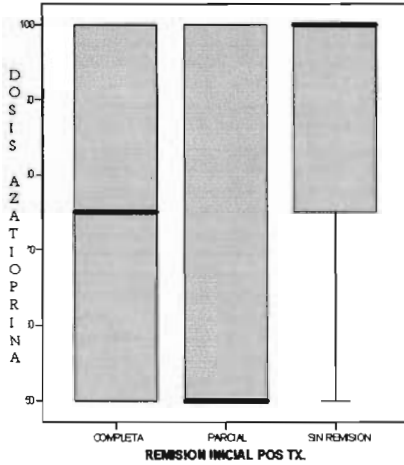


Gráfico 11

Dosis de prednisona y azatioprina en relación a tipo de pénfigo.

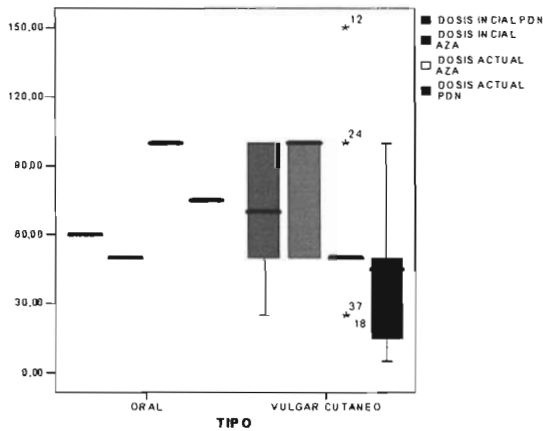


Gráfico 14

Grado de severidad de la enfermedad y tipo de pégfigo.

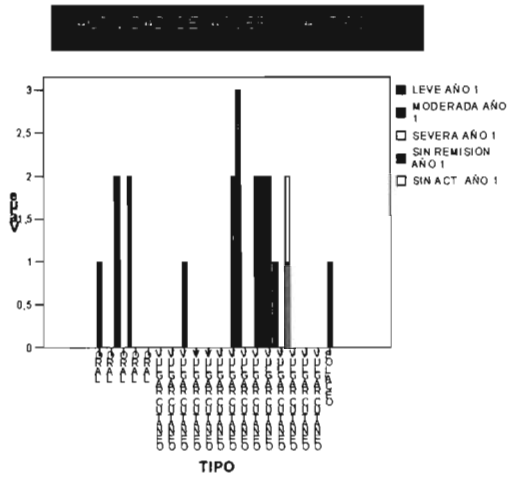
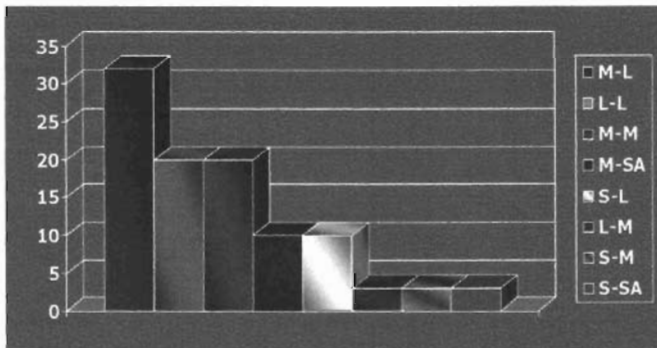


Gráfico 15

Evolución clínica de acuerdo a grado de actividad.



DISCUSIÓN.

El grupo de pacientes que nosotros estudiamos en cuanto al tipo de pénfigo es similar a lo reportado en la literatura predominando el vulgar mucocutáneo: 70% (de éstos un 75% con manifestaciones iniciales a nivel mucoso), seguido por el grupo vulgar mucoso (20%) y seborreico en un 10%.

Asimismo, la media de edad fue de 45 años para el tipo vulgar mucocutáneo y de 50 años para el seborreico, similar al reportado por Vega-Memije y cols.

El mayor número de exacerbaciones fue observado en el grupo mucocutáneo (con afección no solo a orofaringe, sino además a nivel de laringe, genital).

Estas entidades por su localización en mucosas representan un problema diagnóstico (inicial) cuando no encontramos manifestaciones cutáneas que la acompañen.

El tratamiento esteroideo ha sido la base de tratamiento con el cual se ha logrado un descenso en la mortalidad empleándose a dosis de 1-2 mg/kg/día, en muchos de los pacientes a pesar de ello esta monoterapia no basta requiriéndose de la combinación de un inmunosupresor o ahorrador de esteroides dentro de los cuales el más empleado ha sido la azatioprina con resultados favorables reportándose una remisión dentro de las primeras 6 a 8 semanas permitiendo un descenso gradual en la dosis de prednisona.

Al realizar el presente estudio observamos que la respuesta clínica de los pacientes si bien había sido favorable, no había controlado la actividad de la enfermedad dentro de las primeras 8 semanas sino hasta inclusive 6 meses posteriores a su inicio cursando muchos pacientes con exacerbaciones y remisiones e inclusive un 11% de éstos sin remisión de la enfermedad durante el primer año, manteniéndose en un estadio leve a moderado que para el paciente que lo padece es incapacitante tanto física, psicológica como laboralmente.

Es por ello que tenemos que tomar en cuenta que si bien la entidad es de tipo autoinmune, existen tal vez algunos otros factores que influyen en la severidad, el

curso clínico y por tanto en la pobre respuesta terapéutica observada en algunos pacientes como ya lo ha descrito Harman, Vega-Memije en relación al HLA, las diferencias raciales y un fenotipo más severo; factores dietéticos, fármacos.

Con el inicio de ambas terapias consideramos que todos los pacientes recibían prednisona y solo 21 azatioprina y que si bien el incremento de la dosis fue en relación a la actividad de la enfermedad no hubo significancia estadística entre dosis y severidad.

La mayor parte de nuestra población se encuentra en estadio leve (62.5%), seguido por actividad moderada (12.5%) sin embargo aún cuando no son formas severas que requieran de hospitalización y se tratan de pacientes ambulatorios es importante tomar en cuenta los procesos de morbilidad tanto asociados a la patología de base en sí como a los efectos secundarios ya conocidos de los esteroides que en nuestros pacientes fueron por orden de frecuencia: cushing (18 pacientes), diabetes secundaria a esteroides (15 pacientes), osteoporosis (8 pacientes). Ninguno desarrolló efectos secundarios severos a azatioprina que obligaran a interrumpirla.

Consideramos necesario más estudios en cuanto al comportamiento de esta entidad en la población mexicana, HLA relacionados y el empleo de otras terapias para lograr una menor morbilidad en la población y menos efectos colaterales.

El empleo de otros tratamientos pueden ayudar a reducir el grado de actividad de la enfermedad e inclusive lograr el control de la misma con una dosis mínima necesaria así como disminuir el tiempo de remisión postratamiento inicial, número de exacerbaciones por año. Entre otros fármacos adyuvantes encontramos: pulsos de dexametasona o de metilprednisolona, ciclofosfamida, inmunoglobulina IV, micofenolato de mofetilo por lo que será conveniente emplearlos y hacer estudios de casos control que puedan apoyar su eficacia.

CONCLUSIONES

- 1.- El pénfigo vulgar en sus dos variedades: mucoso y mucocutáneo representan la mayoría de casos en nuestra población: (70 y 20% respectivamente) solo un 10% correspondió a la variedad seborreica.
2. El grupo de edad mayormente afectado fue el de 36 a 55 años con un 62.5% seguido del grupo mayor de 56 años con el 27.5% y un 10% para el de 20 a 35 años.
3. La media de edad fue de 55 años para PVM, 45 años para PVMC y 50 años para el seborreico.
4. Todos los pacientes recibieron prednisona y solo 21 azatioprina inicialmente a dosis media de 50 mg y 100 mg respectivamente que se fueron incrementando en relación a la actividad de la enfermedad.
5. Durante el transcurso de las primeras 8 semanas de tratamiento un 56% de los pacientes del grupo mucocutáneo no había tenido respuesta clínica y 55% del grupo mucoso tenía una respuesta parcial.
6. Observamos control de la enfermedad a los 6 meses de inicio de ambas terapias, solas o en combinación.
7. El número de exacerbaciones por año fue mayor en el grupo de pénfigo vulgar mucoso: 10/año, seguido del grupo mucocutáneo: 7/año
8. En cuanto a la severidad de la enfermedad un 62.5% de pacientes se encuentra actualmente en un estadio leve, 12.5% en moderado y 12.5% sin actividad.
9. El tratamiento con prednisona y/o azatioprina resulta efectiva para el control de la actividad de la enfermedad en nuestros pacientes ya que como se

menciono previamente la mayoría se encuentra en un estadio leve aunque idealmente esperaríamos que el mayor porcentaje se encontrara sin actividad.

10. Es necesario el empleo de otras terapias en combinación que permitan al paciente un menor número de exacerbaciones por año e idealmente un control total de la enfermedad con los efectos mínimos secundarios lo cual no se ha logrado con la terapia esteroidea en combinación con azatioprina.

11. Se requieren mas estudios sobre el comportamiento del pénfigo en pacientes mexicanos para determinar si otros factores asociados influyen en la respuesta terapéutica y severidad clínica como son HLA, predisposición genética así como la determinación de anticuerpos antidesmogleína circulantes para evaluar la respuesta terapéutica.

BIBLIOGRAFIA

1. Vega-Memije M, Sáenz M, Cortés R, et al. Análisis de HLA-DR en pacientes mexicanos con pénfigo. *Gac Méd Méx* 2001;137:535-40.
2. Amagai M. La desmogleína es una diana en procesos autoinmunes e infecciosos. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:244-52.
3. Magaña JF, Nellen H, Halabe J. Pénfigo. *Med Int Méx* 2001;17(5):230-35
4. Robinson N, Hashimoto T, Amagai M, et al. The new pemphigus variant *J Am Acad Dermatol* 1999;40(5):649-67.
5. Pizarro A. Patogenia del pénfigo: dos teorías, una polémica y un caso clínico. *Piel* 2001;141:296-99.
6. Ablin R.J. Pénfigo. Tratado de dermatología. Doyma, 4a. ed. Vol 2. Barcelona, España. Pp. 1776-84.
7. Freedberg I, Elsen AZ, Wolff K, et al. Fitzpatrick Dermatología en medicina general. Ed. Panamericana. Vol I, Argentina 2001. Pp. 691-703.
8. Hale EK, Bystryk JC. Laryngeal and nasal involvement in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:609-11.
9. Del Pozo J, Almagro M, Martínez W, et al. Pénfigo localizado de presentación atípica. *Actas Dermosifiliogr* 2002;93(9):561-63.
10. Inaoki M, Kaki K, Furuse S, et al. Pemphigus foliaceus developing after metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma to regional lymph nodes. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:767-70.
11. Harman KE, Seed P, Gratian M, et al. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatology* 2001;144:775-80
12. Mascaró JF, Mascaró JM. Pénfigo paraneoplásico. Un cuadro dermatológico específico de neoplasia linfóide. *Piel* 2002;17(1):27-32.
13. Harman KE, Gratian M, Bhogal B, et al. A study of desmoglein 1 autoantibodies in pemphigus vulgaris: racial differences in frequency and the association with a more severe phenotype. *Br J Dermatol* 2000;143(2):343-48
14. Joly P, Richard C, Gilbert D, et al. Sensibilidad y especificidad de las características clínicas, histológicas e inmunológicas en el diagnóstico del pénfigo paraneoplásico. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:619-26
15. Harman KE, Albert S, Black M. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003;149:926-37

16. Nousari C, Brodsky R, Anhalt GJ. Evaluating the role of immunoablative high-dose cyclophosphamide therapy in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003;49(1):148-50
17. Goldmann, Gildman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Panamericana. 3a. ed. 1999. Pp. 1379-82
18. Cummins D, Mimouni D, Anhalt G, et al. Oral cyclophosphamide for treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:276-80.
19. Demetris I, Fotis C, Bystryk JC. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2000;136(7):868-72.
20. Massry SG, Glasscock RJ. Textbook of nephrology. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 4a. ed. USA 2001. Pp. 1636-40.
21. Powell A, Fares A, Harman K, et al. An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus. *Br J Dermatol* 2003;49:138-45.
22. Alexander E, Jurgen K. Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999;135(1):54-56.
23. Mimouni D, Anhalt G, Gummis D, et al. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2003;139:739-42
24. Katz KH, Marks JG, Helm KF, et al. Pemphigus foliaceus successfully treated with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:514-15.
25. Marcella GK, Peter K, Ulrike L, et al. Treatment of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil monotherapy. *Arch Dermatol* 1999;135(6):724-25
26. Williams J, Marks J, Billingsley E. Use of mycophenolate mofetil in the treatment of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2000;142(3):506-08
27. Ljubojevic S, Lipozencic J, Brenner S, et al. Pemphigus vulgaris: a review of treatment over a 19-year period. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(6):599-603.
28. Mourellou O, Chaidemenos GC, Koussidou T, et al. The treatment of pemphigus vulgaris. Experience with 48 patients seen over an 11-year period. *Br J Dermatol.* 1995;133(1):83-7.
29. Fine JD, Appell ML, Green LS, et al. Pemphigus vulgaris. Combined treatment with intravenous corticosteroid pulse therapy, plasmapheresis, and azathioprine. *Arch Dermatol.* 1988;124(2):236-9.
30. Aberer W, Wolff-Schreiner EC, Stingl G. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. A long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16:527-33

31. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Treatment of pemphigus vulgaris. Results obtained in 84 patients between 1961 and 1982. Arch Dermatol. 1984 ;120(1):44-7.