



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
C.M.N 20 de NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E**

***ESTUDIO CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO EN PACIENTES  
CON PÉNFIGO Y SU ASOCIACIÓN CON VIRUS***

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA  
P R E S E N T A  
DRA. DORALVA EDITH MUÑOZ LÓPEZ**

**ASESOR DE TESIS:  
DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO  
C.M.N 20 NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E**

**JEFE DE SERVICIO Y TITULAR DEL CURSO DE  
POSGRADO:  
DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO**

Nº DE REGISTRO: 157.2010

**MÉXICO, D. F. FEBRERO 2011**



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.

**DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO  
JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA**

**DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO  
ASESOR**

**DRA. DORALVA EDITH MUÑOZ LÓPEZ  
MÉDICO RESIDENTE DE DERMATOLOGÍA**

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar quiero agradecer a Dios por darme la oportunidad de lograr mis metas.

A mi amiga incondicional, mi cómplice, mi apoyo quien disfruta mis logros y quien llora conmigo mis desfortunas pero sobre todo por ser la mejor mamá.

A mi padre quien a veces preocupado o tras temeroso de lo que pudiera pasarme fuera de casa, pero siempre pendiente con un ¿Se te ofrece algo hija? gracias por estar ahí.

A dos personas muy importantes en mi vida que empezaron esta aventura conmigo y ahora ya no están para ver mis logros, pero sin embargo forman parte de ellos. A mí amada mamá Cuca y mamá Guty, gracias por su inmenso amor, por sus sabios consejos y por su gran ejemplo de vida, siempre están en mi corazón.

A mis maestros Dra. Hierro, Dr. Jaimes, Dra. Achell por todo lo aprendido en la dermatología y por sus enseñanzas de vida los recordare siempre con aprecio y profundo respeto.

A mis hermanos José y Fernando, a mis sobrinas Julia y Fernanda, a todos mis tíos, primos, sobrinos gracias por estar ahí por confiar en mí, han sido parte importante de mi motivación para salir adelante.

A mis amigos y compañeros muchas gracias por compartir el camino recorrido, en las buenas y las malas.

## INDICE

Resumen.....	2
Introducción.....	3
Definición del problema.....	10
Justificación.....	11
Hipótesis.....	11
Objetivo general y específicos.....	11
Material y métodos.....	12
Resultados.....	13
Discusión.....	16
Conclusiones.....	16
Bibliografía.....	27
Anexos.....	17

## RESUMEN

Los pénfigos son un grupo de enfermedades ampollosas de piel y mucosas que histológicamente presentan ampollas intraepidérmicas por acantólisis y anticuerpos fijos y circulantes dirigidos contra la superficie celular de los queratinocitos.

Objetivo: Estudiar el incremento de valores de inmunoglobulinas como marcadores virales en pacientes con pénfigo resistente a tratamiento convencional o altos consumidores de esteroides, estudiar la asociación de presencia viral y pénfigo vulgar, asociación de actividad de la enfermedad y títulos elevados de carga viral, y comportamiento de enfermedad posterior a tratamiento antiviral.

Material y métodos: Se revisaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de pénfigo del CMN 20 de Noviembre en 14 años, estudiando aspectos clínicos y epidemiológicos de todos estos, y además se selecciono otro grupo con la finalidad de investigar la asociación viral en donde el criterio de inclusión fue contar con al menos una determinación de títulos de TORCH.

Resultados: Se reviso un total de 31 expedientes con diagnostico de pénfigo, de estos 74.19% (n=23) se les tomo al menos un TORCH, de los cuales el 56.5% fueron mujeres y el 43.5% hombres, la media de edad fue de 56.1 años, el Pénfigo Vulgar fue el más frecuente con el 73.9% de los casos, el 65.2% tenían enfermedad activa. Dentro de los resultados serológicos del TORCH, el 95.7% de los pacientes con pénfigo resultaron positivos a la IgG del citomegalovirus, y 8.7% para la IgM. Para el Epsitein BAAR, el 81.3% de los pacientes fueron positivos para la IgG. El porcentaje de positividad para los virus del herpes fue de 91.3% para la IgG y del 4.3% para la IgM. Para el virus de la rubéola se encontró positivo la IgG en el 69.6%, para el toxoplasma la IgG se encontró elevada en el 26.1% de los casos. El 8.7% de los pacientes presentaron consumo alto de esteroides

La actividad de la enfermedad después de un tratamiento antiviral se evaluó en el en 9 pacientes encontrando que el 53.8% de los pacientes respondieron positivamente al tratamiento.

Conclusión: En nuestro estudio no se encontró asociación estadísticamente significativa de infección viral activa y pénfigo vulgar, así como actividad de la enfermedad y consumidores altos de esteroides, sin embargo en los pacientes donde se evaluó la enfermedad después de un tratamiento antiviral respondieron positivamente al tratamiento en más de la mitad de los casos, por lo que se debe considerar infecciones virales como parte de la evaluación y del manejo de pacientes con recaída o persistencia de pénfigo.

## INTRODUCCIÓN

Los pénfigos son un grupo de enfermedades ampollas de piel y mucosas que histológicamente presentan ampollas intraepidérmicas por acantólisis y anticuerpos fijos y circulantes dirigidos contra la superficie celular de los queratinocitos.

Fue descrita por primera vez por Hipócrates 460 AC creando la palabra *pemhigus* refiriéndose a “elevaciones llenas de humor seroso que aparecen acompañadas de fiebre, padeciéndolas sobre todo mujeres y niños durante calores del verano”. En 1791, Wichmann agrupa bajo el nombre de pénfigo todas las enfermedades ampollas de etiología no infecciosa. Posteriormente Robert Willian en 1808 particulariza por primera vez al pénfigo como una entidad denominándole *pompholix diutinus* distinguiéndola de *pompholix benignus* (actual impétigo ampollar) y de *pompholix solitarius* entidad rara que aparecía según el autor, en mujeres afectadas de lepra y artritis. En 1840, Stanislas Gilibert escribe una monografía sobre la enfermedad, abandonando la terminología de *pompholix* y retornando a la de *pénfigo*, clasificándolos en dos modalidades: crónico y agudo, en donde el primero corresponde al actual pénfigo vulgar, mientras que el segundo corresponde a erupciones ampollares de causas infecciosas. Jean Louis Brocq en 1919 describe al pénfigo vulgar como “una enfermedad ampollar crónica, progresiva, mortal, con inicio de las lesiones en mucosa oral en muchos de los casos”. Auspitz, en 1880 describió que en la ampolla del pénfigo predominaba la acantólisis, describiendo los hallazgos histológicos de la enfermedad. Nikolski, fue el primero en describir el signo clínico característico que lleva su nombre, notando que a la presión del dedo sobre la piel ocurre el despegamiento de la misma. En 1947, el libro de Civatte, Darier y Tzanck, *Précis de Dermatologie*, presenta la primera clasificación del pénfigo, basada en los aspectos clínicos: pénfigo vulgar, vegetante, foliáceo y eritematoso. El Pénfigo paraneoplásico fue descrito por primera vez en 1990 por Anhalt y colaboradores, aunque había sido descrita previamente en la literatura médica bajo designaciones diversas como casos atípicos de Pénfigo vulgar, eritema multiforme con anticuerpos tipo pénfigo, o enfermedad paraneoplásica ampollas.<sup>1,2</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

El pénfigo se considera una enfermedad poco frecuente, la incidencia varía de 0.5 a 3.2 casos por 100,000 habitantes por año. Se presenta principalmente entre los 30 a 40 años de edad. Afecta igualmente al hombre y a la mujer. Se presenta en todas las razas, aunque existe un aumento de prevalencia en la población judía. En un estudio realizado durante 20 años en Centro Dermatológico Pascua de la ciudad de México se encontró incidencia de 3.3 a 9.5 casos por 10, 000 pacientes por año.<sup>3-5</sup>

## PATOGENIA

Existen múltiples factores implicados en la patogenia entre ellos antígenos y anticuerpos del pénfigo, inmunidad celular y algunos otros mecanismos propuestos para la aparición de acantolisis.

### Antígenos del pénfigo

Se ha demostrado que los autoanticuerpos en el Pénfigo foliáceo (PF) reconocen a la desmogleína 1 de 160 kDa, y en el Pénfigo vulgar (PV) a la desmogleína 3 de 130 kDa . El PV con predominio de lesiones mucosas tiene anticuerpos contra la desmogleína 3 y cuando aparecen lesiones cutáneas, presenta también anticuerpos contra la desmogleína 1. Los estudios sobre la distribución en la piel normal de la desmogleína 1 y 3 han demostrado que la desmogleína 1 se expresa en la totalidad del espesor de la epidermis, siendo mínima su expresión en mucosas. La desmogleína 3 se expresa únicamente en las capas más profundas de la epidermis, mientras que en la mucosa se expresa en todo su espesor. Se ha propuesto la hipótesis compensatoria para explicar los hallazgos clínicos: en el PV de afección única a mucosas los anticuerpos contra la desmogleína 3 condicionarían las lesiones en mucosas mientras que en piel no presentarían lesiones por la compensación de la desmogleína 1 existente en la piel. La presencia de anticuerpos contra la desmogleína 1 en el PV hace que la compensación no sea posible, ocasionando las lesiones cutáneas. En el PF los anticuerpos contra la desmogleína 1 no causan lesiones mucosas debido al efecto compensador de la desmogleína 3, pero al encontrarse sólo en la capa basal epidérmica no podría evitar la aparición de lesiones cutáneas.

## Anticuerpos del pénfigo

Los enfermos con PV poseen autoanticuerpos en la piel lesionada y en el suero frente a estructuras epidérmicas. Se ha demostrado una correlación entre el título de autoanticuerpos y la actividad de la enfermedad. Los estudios experimentales *in vitro* han demostrado que el suero de enfermos con pénfigo es capaz de inducir acantolisis en la piel humana cultivada. El autoanticuerpo responsable es de clase IgG. Los anticuerpos policlonales del PV son principalmente del tipo IgG<sub>4</sub> aunque pueden observarse otros subtipos de inmunoglobulinas. En el PV mucoso los anticuerpos IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>4</sub> reaccionan con un epítipo conformacional de la desmogleína 3. En el PV cutáneo y mucoso aproximadamente el 50 % de los enfermos se observan anticuerpos IgG contra la desmogleína 1, además de los anticuerpos antidesmogleína 3. En el PV generalizado los anticuerpos IgG<sub>1</sub> parecen reconocer un epítipo lineal en el ectodominio de la desmogleína 3. En contraste, la IgG<sub>4</sub> reconoce tanto epítopos conformacionales como lineales en la desmogleína 3. Además de los autoanticuerpos IgG, los autoanticuerpos IgA y ocasionalmente los IgE reactivos frente a la desmogleína 3 están presentes en las fases aguda y crónica del PV.

En el PF el análisis de anticuerpos revela que los autoanticuerpos IgG<sub>4</sub> e IgG<sub>1</sub> son los isotipos más frecuentes frente a la antidesmogleína 1 mientras que sólo el 7 % de los pacientes muestra actividad frente a la desmogleína 3. Los epítopos reconocidos por los anticuerpos del PF son conformacionalmente sensibles y dependientes del calcio.

## Inmunidad celular

Los linfocitos T tienen un papel importante en la inducción y regulación de los niveles plasmáticos de anticuerpos en el pénfigo. Los estudios realizados *in vitro* y en animales han demostrado la necesaria colaboración entre los linfocitos T CD4 estimulados por la desmogleína 3 y las células B para inducir la producción de anticuerpos. En pacientes con PV se han detectado tanto linfocitos Th1 como Th2 específicos contra la desmogleína 3, con niveles constantes aumentados de Th2 en las distintas fases y predominio de los Th1 en la fase activa crónica.

La proporción de células Th1/Th2 condiciona una respuesta inmunológica policlonal de anticuerpos IgG1 e IgG4 frente a tres fragmentos antigénicos del ectodominio de la desmogleína 3.

#### Mecanismos implicados en la acantolisis

Aún no están bien establecidos los acontecimientos que tienen lugar en el pénfigo después de la unión del anticuerpo con la desmogleína 1 y 3 para provocar acantolisis. Se especula que la ruptura final de las uniones intercelulares pueda ser debida a la acción directa de los anticuerpos sobre las desmogleínas del queratinocito que puede condicionar el deterioro estérico de la desmogleína 3 y, como consecuencia, interferir en la función de adhesión intercelular o con su papel de ensamblaje de los desmosomas. La IgG del PV condiciona la activación del inositol trifosfato intracelular, aumento del calcio intracelular, el incremento de la actividad de la proteína C cinasa y la fosforilación de la desmogleína 3.<sup>6</sup>

#### CLASIFICACIÓN

Clásicamente el pénfigo se ha dividido en dos grandes grupos, el pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo, y las variantes clínicas de pénfigo vegetante y pénfigo eritematoso, respectivamente. En los últimos años se han descrito nuevas formas de pénfigo: el pénfigo paraneoplásico, el pénfigo IgA, y el pénfigo herpetiforme.<sup>7</sup>

#### **Pénfigo y asociación a virus**

Dentro de los factores etiológicos se ha involucrado factores endógenos (genéticos) y exógenos (ambientales). Los factores genéticos HLA II, HLA DR4, HLA DR14, HLA DQ1 y HLA-DQ3 se han reportado como fuerte asociación a Pénfigo Vulgar. Factores ambientales incluyen fármacos del grupo tiol, quemaduras, radiación ultravioleta, rayos X, infecciones virales, neoplasias, hormonas, embarazo condiciones nutricionales y psicológicas.<sup>8</sup>

Existen múltiples reportes de asociación a pesticidas como factor desencadenante como el caso reportado por Fisher KR et al, en el que presenta un hombre de 40 años de edad, que desarrolló PV pocos días después de una fuerte exposición única a los humos de la quema de glifosato, un plaguicida de amplio espectro no selectivo.<sup>9</sup>

En un estudio realizado en 31 pacientes con pénfigo Los factores anteriores a la aparición de PV fueron más a menudo infecciones virales (38.7%) e infecciones bacterianas (35.5%), infecciones dentales (25.8%), estrés (16.1%), y el contacto con sustancias químicas (16.1%), 6 pacientes (19,4%) no indicaron ningún factor desencadenante.<sup>10</sup>

En 1974, Krain reportó por primera vez un caso de pénfigo acompañado de infección por herpes simple. A partir de entonces, se describen varios informes de casos de pénfigo asociados con la infección de otros herpes virus, como el virus varicela-zoster, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y el virus del herpes humano (HHV)-6. Algunas de estas asociaciones fueron confirmados por la detección de virus secuencial de ADN en muestras de biopsia de las lesiones de la piel y / o en células mononucleares de sangre periférica.<sup>11</sup>

En 1983 *Ogilvie y cols.* Publicaron un artículo en el que reportaron cuatro casos de exacerbación de pénfigo en pacientes con infección por virus de herpes simple.<sup>12</sup>

*Wang y cols.* Investigaron la asociación de pénfigo con HHV-8 en 58 pacientes valorando células mononucleares en sangre periférica, secuencias de DNA HHV-8 por reacción de cadena de polimerasa y anticuerpos IgG específicos para HHV-8. Reportando secuencias de DNA HHV-8 36.1% en piel lesionada, y 30.8% en células mononucleares de sangre periférica y anticuerpos IgG específico HHV-8 en 34.5% comparado con controles sanos <8%. Estos autores concluyen que HHV- 8 pueden contribuir en el desarrollo de la enfermedad.<sup>13</sup>

*Drago y cols.* Evaluaron la infección por herpes virus humano en 22 muestras de biopsia de piel de lesiones de pacientes con pénfigo ampolloso mediante reacción en cadena de la polimerasa, encontrando infección en seis especímenes (27%) los cuales correspondieron a ADN de citomegalovirus en tres pacientes, de virus de Epstein-Barr y de herpesvirus humano en dos pacientes.<sup>14</sup>

Marzano A et al. mencionan que en pacientes con predisposición genética, existen varios factores que se han formulado provocan o agravar el pénfigo, en los que incluyen de manera importante los virus del herpes simple (VHS). Por lo que realizaron un estudio para aclarar si la infección por el VHS representa un factor de etiopatogenia de pénfigo o una consecuencia del tratamiento inmunosupresor, se estudiaron 35 pacientes pénfigo vulgar o foliáceo tomando hisopos de la piel y / o mucosa para realizar pruebas de reacción de cadena a polimerasa para VHS. Veintitrés de estos pacientes fueron diagnosticados recientemente, mientras que el restante 12 había tenido un diagnóstico previo y estaban bajo tratamiento con corticoides a dosis bajas por vía oral. Repetidamente se tomaron muestras dos semanas después de iniciar el tratamiento inmunosupresor intensivo en 8 pacientes VHS negativos. Todos los hisopos de la piel (n = 27) resultó negativa para HSV-1 / 2, mientras que hisopos orales (n = 30) fueron positivos para el VHS-1 en 5 de los 12 pacientes que estaban siendo tratados con corticosteroides por vía oral, pero en ninguno (n = 19) del grupo sin tratamiento. Cinco de los 8 pacientes con hisopos de repetición se convirtieron en positivo para el VHS-1, por lo que los autores iniciaron terapia antiviral. Estos autores concluyen que es poco probable que el VHS sea un factor desencadenante de pénfigo, pero su presencia en las lesiones de pénfigo parece ser una complicación frecuente y precoz de la inmunosupresión.<sup>15</sup>

*Nikkels et al.* muestran un reporte de colonización por virus de herpes simple oculto tanto clínica como histológicamente puede ocurrir en algunos desordenes acantolíticos incluyendo pénfigo vulgar, pénfigo benigno familiar crónico, enfermedad de Darier y dermatosis con acantolisis transitoria como enfermedad de Grove así como otras.<sup>16</sup>

Se han reportando otras asociaciones virales con otros virus como VPH. *Ko y Chu* reportan el caso de un paciente masculino de 33 años de edad con pénfigo vulgar severo asociado con diseminación de infección de VPH- 11 en extremidades superiores, tronco y área genital confirmado por secuencia de DNA. Estos autores comentan que el estado de inmunosupresión, humedad constante, así como perdida extensa de barrera cutánea pueden contribuir a la diseminación de VHP- 11 en pacientes con Pénfigo Vulgar o necrolisis epidérmica toxica en asociación a verrugas anogenitales por lo que es importante hacer una

exploración física completa del área genital para detectar verrugas virales e iniciar tratamiento temprano agresivo para evitar diseminación.<sup>17</sup>

En nuestro país no existen estudios publicados relacionados a las infecciones virales en pacientes con pénfigo y su influencia sobre la enfermedad.

## DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

¿El pénfigo en pacientes con recaída y altos consumidores de corticoesteroides se relaciona con infección por virus?

## JUSTIFICACIÓN

La importancia de establecer relación del comportamiento del pénfigo con los virus y su posible relación en las recaídas y consumidores de altas dosis de esteroides.

La importancia radica de diagnosticar la infección viral y establecer tratamiento antiviral para disminuir recaídas y resistencia a tratamiento convencional, ya que siendo este un hospital de referencia se reciben aproximadamente 1.5% pacientes con pénfigo por año, los cuales están en control ya que pueden tener reactivación de la enfermedad.

## HIPOTESIS

Existe asociación de infección viral y pénfigo y su relación con la actividad de la enfermedad y falta de respuesta a tratamiento a corticoesteroides.

## OBJETIVO GENERAL

Estudiar el incremento de valores de inmunoglobulinas como marcadores virales en pacientes con pénfigo resistente a tratamiento convencional o altos consumidores de esteroides.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Existe asociación de presencia viral y pénfigo vulgar
2. Existe asociación de actividad de la enfermedad y títulos elevados de carga viral
3. Comportamiento de enfermedad posterior a tratamiento antiviral

## MATERIAL Y METODOS

Se revisaron todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de pénfigo del CMN 20 de Noviembre en 14 años, estudiando aspectos clínicos y epidemiológicos de todos estos, y además se selecciono otro grupo con la finalidad de investigar la asociación viral en donde el criterio de inclusión fue contar con al menos una determinación de títulos de TORCH.

Se excluyeron a todos los pacientes con otras enfermedades de compromiso viral como leucemias, linfomas, pacientes con inmunosupresión por padecimientos como cáncer y pacientes con tratamiento inmunosupresor por cualquier patología.

Se consideraban pacientes en recaída o actividad de pénfigo aquellos con presencia de lesiones ampollasas en cualquier parte de piel o mucosas que se encuentren o no con tratamiento con corticoesteroides.

Se definió como pacientes altos consumidores de esteroides lo que recibían más de 1 mg/kg peso durante diez días sin remisión de la enfermedad y con carga viral positiva cuando los niveles sean superiores a los siguientes: Citomegalovirus IgG  $\geq$  0.6 UI/ml, IgM  $\geq$  30 UA/ml; Epstein BAAR IgG  $\geq$  20 UI/ml, IgM  $\geq$  40 UA/ml; Herpes IgG  $\geq$  1.1 UI/ml, IgM  $\geq$  1.1 UA/ml; Rubeola IgG  $\geq$  10 UI/ml, IgM  $\geq$  25 UA/ml; Toxoplasma IgG  $\geq$  8.8 UI/ml, IgM  $\geq$  8 UA/ml.

La mejoría en el pénfigo se evaluó con la desaparición de lesiones ampollasas posterior a un mes con terapia antiviral.

## RESULTADOS

Se estudiaron en total 31 pacientes con diagnóstico de Pénfigo en el período comprendido de 1996 al año 2010, de los cuales 58% (n=18) corresponden al sexo femenino y 42% (n=13) al sexo masculino. La edad promedio al momento de diagnóstico de pénfigo fue de 51.5 años siendo la edad menor al momento del diagnóstico de 28 años y la mayor de 80 años. El 41.9% (n=13) son originarios del Distrito Federal, 16.1% (n=5) al estado de Hidalgo, 6.5 % (n=2) al estado de Michoacán y 3.2% (n=1) para cada uno de los estados de Chiapas, San Luis Potosí, Durango, Aguascalientes, Guerrero, Morelos, Querétaro, Tlaxcala, Coahuila y estado de México.

En cuanto a la escolaridad 35.49% (n= 11) cursaron a nivel licenciatura, 19.35% (n=6) solo había cursado hasta primaria, 16.13% (n=5) bachillerato, 16.13% (n=5) carrera técnica y 12.9% (n=4) secundaria.

El pénfigo vulgar se observó en 74.2 % (n=23), pénfigo foliáceo 22.6% (n=7), seborreico 3.2% (n=1).

El 54.84% (n=17) de los pacientes requirieron al menos una hospitalización por exacerbación de pénfigo, de estos 58.82% (n=10) sólo una ocasión, 23.53 % (n=4) dos ocasiones, 11.76 % (n=2) tres ocasiones y 5.88 (n=1) 4 ocasiones.

El 29% (n=9) tenían antecedentes de tabaquismo positivo, 32.26% (n=10) antecedente de ingesta de alcohol y 3.23% (n=1) de consumo de cocaína.

Dentro de las comorbilidades asociadas 41.94% (n=13) tenían hipertensión arterial sistémica, 25.81% (n=8) diabetes mellitus, 16.13% (n=5) cataratas secundario a uso de esteroides, 16.13% (n=5) alguna infección viral; tres pacientes herpes simple, uno varicela y otro más herpes zoster. El 19.35% (n=6) presentaron infección por candida y 19.35% (n=6) presentaron alguna infección bacteriana.

Un 22.58 % (n=7) al interrogatorio referían algunas alergia medicamentosas, (n=6) alergia a penicilina, (n=2) a sulfas, (n=1) cextriaxona, (n=1) vitaminas del complejo B.

Actualmente se encuentran en seguimiento el 87% de los pacientes (n=27) ya que se presentaron 2 defunciones, uno por infarto agudo al miocardio y otro por falla orgánica

múltiple como complicación de pénfigo, 2 pacientes se dieron de alta por mejoría para continuar con en su clínica de adscripción.

## PACIENTES CON PENFIGO Y AL MENOS UNA DETERMINACIÓN DE TORCH

A un 74.19% (n=23) de estos pacientes se le tomo al menos un TORCH, de los cuales el 56.5% fueron mujeres y el 43.5% en hombres, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos. (Gráfica 1)

La media de edad de estos pacientes con Pénfigo fue de 56.1 años, con un rango de 36 a 84 años y una desviación estándar de 10.7 años. (Tabla 1)

La edad por sexo las mujeres presentaron una media de 54 años, desviación estándar de 13 años con un rango de 36 a 84 años, mientras que los hombres presentaron un media de 60 años con una desviación estándar de 7 años y rango de 50 a 74 años. (Gráfica 2)

La distribución por tipo de pénfigo se describe en la (Tabla 2). El Pénfigo Vulgar fue el más frecuente con el 73.9% de los casos, el pénfigo Foliáceo en el 21.7% y el Seborreico en el 4.3% de los casos.

Se realizó una prueba de hipótesis Chi cuadrada para valorar la diferencia entre la proporción de casos por tipo de pénfigo encontrando una diferencia estadísticamente significativa con un valor de  $p < 0.000$ , con un  $\alpha = 95\%$ , por lo que podemos concluir que la proporción de pacientes es distinta por tipo de pénfigo, siendo el más frecuente el vulgar.

Respecto a la actividad de la enfermedad o que se encuentren en recaída (presencia de lesiones ampollas en cualquier parte de piel o mucosas), se encontró que el 65.2% de los casos estaban. Sin encontrar diferencia estad en actividad/recaída. Sin diferencia estadísticamente significativas. (Tabla 3, Gráfica 3)

Por sexo la enfermedad activa /recaída se distribuyó en el 69% de las mujeres y en el 60% de los hombres y por tipo de pénfigo en el 64.7% de los pacientes con pénfigo vulgar, y el 80% del pénfigo foliáceo. (Tablas 4-5)

Dentro de los resultados serológicos del TORCH, el 95.7% de los pacientes con pénfigo resultaron positivos a la IgG del citomegalovirus, y 8.7% para la IgM. Para el Epsitein BAAR, el 81.3% de los pacientes fueron positivos para la IgG. El porcentaje de positividad para los virus del herpes fue de 91.3% para la IgG y del 4.3% para la IgM. Para el virus de la rubéola se encontró positivo la IgG en el 69.6%, para el toxoplasma la IgG se encontró elevada en el 26.1% de los casos. (Tabla 6)

El 52.2% de los pacientes presentaron tratamiento con antiviral, el 61.5% de las mujeres y el 66.6% de los hombres. Por tipo de pénfigo el 64.7% de los pacientes con pénfigo vulgar recibieron tratamiento antiviral, y el 20% con pénfigo Foliáceo. El paciente con pénfigo seborreico no recibió tratamiento antiviral. (Tabla 7)

El 8.7% de los pacientes presentaron consumo alto de esteroides, con una diferencia estadísticamente significativa entre la proporción de pacientes de consumo alto de esteroides y la proporción de pacientes que no tienen consumo alto de esteroides, con un valor de  $p < 0.000$ . (Gráfica 4)

Respecto al consumo de medicamentos del grupo tiol, se observó que el 30.4% de los pacientes presentaron dicho consumo. (28.6% Enalapril y 71.4% Captopril). (Tabla 8, Gráfica 5)

Se realizó un análisis bivariado en busca de asociación de infección viral activa y pénfigo vulgar, así como actividad de la enfermedad y consumo de esteroides, sin encontrar asociación, estadísticamente significativa. (Tabla 9)

La actividad de la enfermedad después de un tratamiento antiviral se evaluó en el en 9 de los 12 pacientes con tratamiento antiviral que corresponde 82.6% de los pacientes con tratamiento, encontrando que el 53.8% de los pacientes respondieron positivamente al tratamiento. (Tabla 10)

## **DISCUSIÓN**

Existen otros estudios citados con anterioridad en este trabajo donde se ha correlacionado el involucro de la enfermedad a la presencia de infecciones virales por medio de la determinación de PCR viral de lesiones de piel y mucosas, detección de virus secuencial de ADN en muestras de biopsia de las lesiones de la piel y / o en células mononucleares de sangre periféricas. Sin embargo no existen otros trabajos en la literatura mundial hasta esta fecha donde se haya estudiado los títulos de TORCH como medida de asociación.

En nuestro servicio se inicio a tomar determinación de carga viral a partir del año 2000 donde se atendió a una paciente con diagnóstico de pénfigo en recaída posterior a infección por VVZ (varicela) que tuvo una respuesta adecuada a tratamiento antiviral, encontrando en pacientes subsecuentes títulos elevados de determinación de TORCH.

Es necesario realizar más estudios para establecer adecuadamente si la asociación viral juega un papel precedente, desencadenante o acompañante de esta enfermedad o bien como oportunistas ante los tratamientos inmunosupresores utilizados en esta patología.

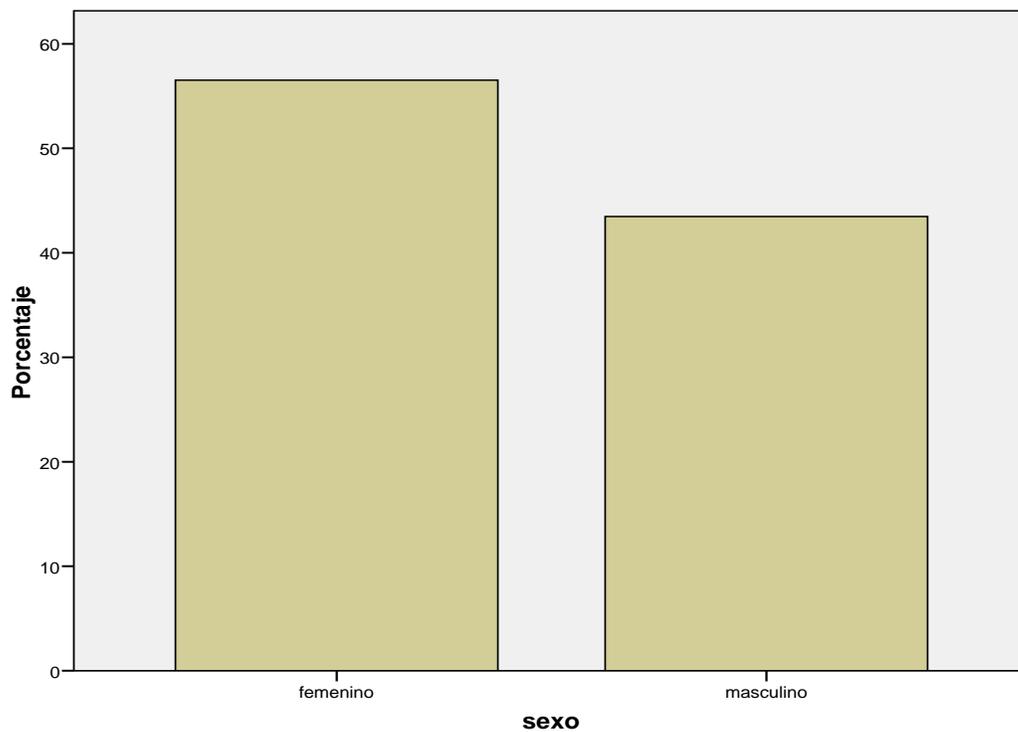
## **CONCLUSIONES**

En nuestro estudio no se encontró asociación estadísticamente significativa de infección viral activa y pénfigo vulgar, así como actividad de la enfermedad y consumidores altos de esteroides, sin embargo en los pacientes donde se evaluó la enfermedad después de un tratamiento antiviral respondieron positivamente al tratamiento en más de la mitad de los casos, por lo que se debe considerar infecciones virales como parte de la evaluación y del manejo de pacientes con recaída o persistencia de pénfigo.

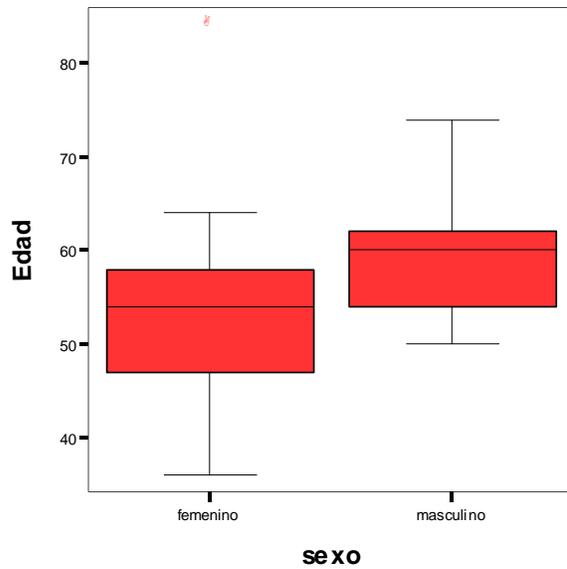
# ANEXOS

## GRAFICAS

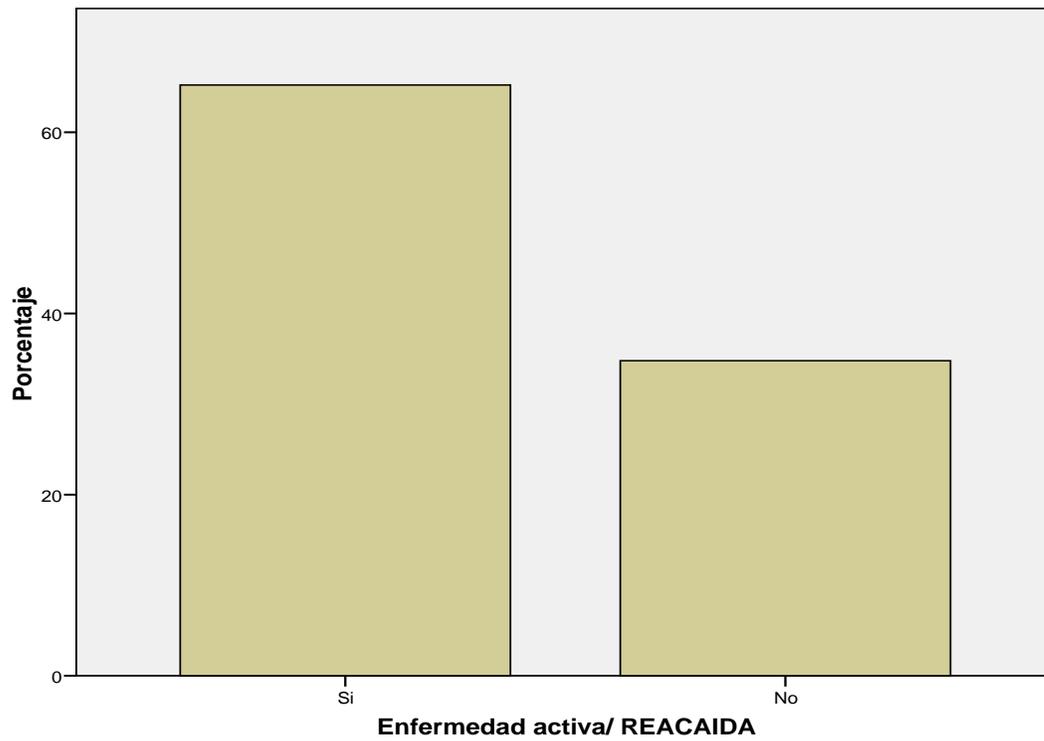
**Gráfica 1. Distribución por sexo de pacientes con Pénfigo**



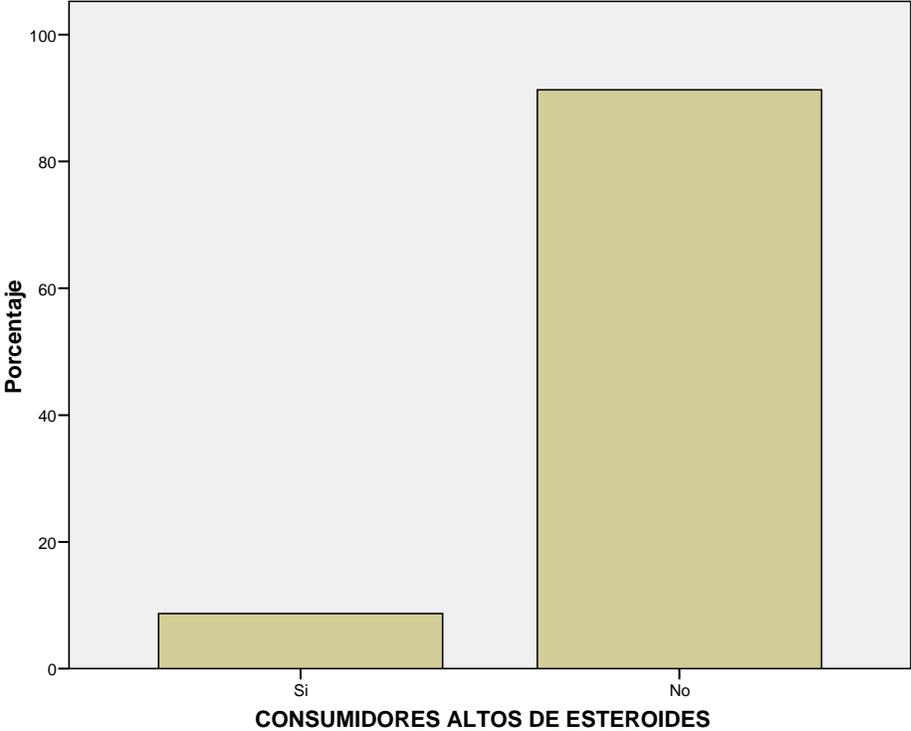
**Gráfica 2. Distribución de la edad por sexo en pacientes con Pénfigo**



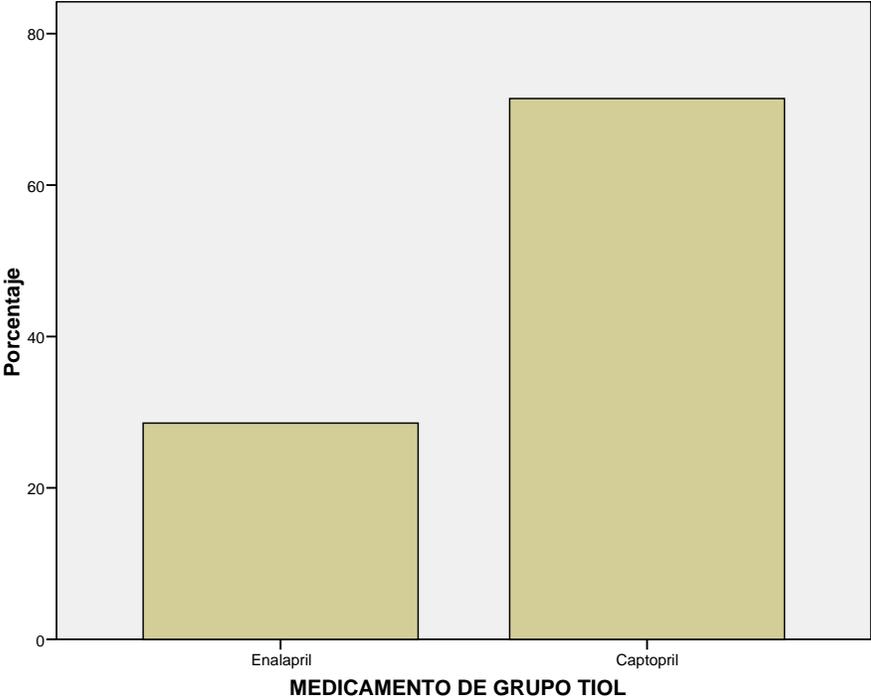
**Gráfica 3. Porcentaje de Enfermedad activa/ REACAIDA en pacientes con Pénfigo**



**Gráfica 4. Porcentaje de consumo alto de esteroides.**



**Gráfica 5. Distribución del consumo de medicamentos del grupo tiol.**



## TABLAS

**Tabla 1. Media, Rango y DE, de la Edad de los pacientes con Pénfigo.**

Variable	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estandar
Edad	23	36	84	56.1	10.7

**Tabla 2. Frecuencia y Porcentaje por Tipo de Pénfigo**

Tipo de Pénfigo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
Vulgar	17	73.9	73.9
Foliacio	5	21.7	95.7
Seborreico	1	4.3	100.0
Total	23	100.0	

**Tabla 3. Frecuencia y Porcentaje de Enfermedad activa/ REACAIDA**

Enfermedad activa/ REACAIDA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
Si	15	65.2	65.2
No	8	34.8	100.0
Total	23	100.0	

**Tabla 4. Frecuencia de la Enfermedad activa/ REACAIDA por Sexo**

		sexo		Total
		Femenino	Masculino	
Enfermedad activa/ REACAIDA	Si	9	6	15
	No	4	4	8
Total		13	10	23

**Tabla 5. Frecuencia de la Enfermedad activa/ REACAIDA por Tipo de Pénfigo**

		Tipo de Pénfigo			Total
		Vulgar	Foliáceo	Seborreico	
Enfermedad activa/ REACAIDA	Si	11	4	0	15
	No	6	1	1	8
Total		17	5	1	23

**Tabla 6. Frecuencia de Inmunoglobulinas positivas por tipo de virus, en pacientes con Pénfigo**

		Frecuencia	%
CMV IgG	Positivo	22	95.7%
	Negativo	1	4.3%
CMV IgM	Positivo	2	8.7%
	Negativo	21	91.3%
Epistein BAAR IgG	Positivo	21	91.3%
	Negativo	2	8.7%
Epistein BAAR IgM	Positivo	0	.0%
	Negativo	23	100.0%
Herpes IgG	Positivo	21	91.3%
	Negativo	2	8.7%
Herpes IgM	Positivo	1	4.3%
	Negativo	22	95.7%
Rubeola IgG	Positivo	16	69.6%
	Negativo	7	30.4%
Rubeola IgM	Positivo	0	.0%
	Negativo	23	100.0%
Toxoplasma IgG	Positivo	6	26.1%
	Negativo	17	73.9%
Toxoplasma IgM	Positivo	0	.0%
	Negativo	23	100.0%

**Tabla 7. Frecuencia y Porcentaje de pacientes con Tratamiento Antiviral**

Tratamiento Antiviral	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
Si	12	52.2	52.2
No	11	47.8	100.0
Total	23	100.0	

**Tabla 8. Frecuencia de consumo de medicamento de grupo tiol por tipo de medicamento**

		Frecuencia	%	Porcentaje de la exposición
Consumidores del grupo Tiol	Enalapril	2	8.7	28.6
	Captopril	5	21.7	71.4
	Total	7	30.4	100.0
No consumidores	Total	16	69.6	
Total		23	100.0	

**Tabla 9. Resultados del análisis bivariado, valor puntual intervalos de confianza y valor P**

Variables	Valor Puntual	Intervalo de confianza 95%		Significancia
	Razón de Momios	Mínimo	Máximo	valor p
Actividad de la enfermedad/Pénfigo Vulgar	.917	.128	6.556	0.666
Actividad de la enfermedad/ Consumidores altos de esteroides	0.86	0.71	1.05	0.526
Consumidores altos de esteroides/ CVM IgM positivo	1.10	0.96	1.2	0.830
Consumidores altos de esteroides/ Herpes IgM positivo	1.05	0.95	1.15	0.913
Consumidores altos de esteroides/ Toxoplasma IgG positivo	3.2	0.16	61.0	0.462
Actividad de la enfermedad/ CVM IgM positivo	0.86	0.71	1.05	0.526
Actividad de la enfermedad/ Tx antiviral	2.5	.42	14.6	0.400

**Tabla 10. Frecuencia de la actividad de la enfermedad después del tratamiento antiviral en pacientes con pénfigo**

		Enfermedad activa/ REACAIDA			
		Si		No	
		Frecuencia	%	Frecuencia	%
Enfermedad activa después del Tratamiento	Si	6	46.2%	0	.0%
	No	7	53.8%	6	100.0%

## BIBLIOGRAFÍA

1. Calebotta A. **Pénfigo: una visión a través del tiempo.** *Gac Méd Caracas* 2009; 117 (1):12-17.
2. *Grando et al.* **History and clinical significance of mechanical symptoms in blistering dermatoses: A reappraisal .** *J Am Acad Dermatol* 2003;48:86-92.
3. Korman N et al. **Pemphigus.** *J Am Acad Dermatol* 1988; 18(6: 1219-1238).
4. Micoli G, Musumeci M et al. **Epidemiologic Analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily.** *Int J Dermatol* 1998; 37: 197-200.
5. Zambrano N. **Pénfigo.** *Dermatología Rev Mex* 2004; 48:249-73.
6. Sánchez-Pérez, García-Díez A. **Pénfigo.** *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96(6):329-56.
7. Anhalt G, Diaz L. **Research Advances in Pemphigus** *JAMA* 2001; 285: 652-654.
8. Tufano M, Baroni A, Buommino E, et al. **Detection of herpesvirus DNA in peripheral blood mononuclear cells and skin lesions of patients with pemphigus by polymerase chain reaction.** *Br J Dermatol* 1999; 141: 1033- 1039.
9. Fisher KR, Higginbotham R, Frey J, et al. **Pesticide-associated pemphigus vulgaris.** *Cutis* 2008; 82(1): 51-54.
10. Chmurova N, Svecova D . **Pemphigus vulgaris: a 11-year review.** *Bratisl Lek Listy* 2009; 110(8): 500-5003.
11. Krain LS. **Pemphigus: epidemiologic and survival characteristics of 59 patients, 1955-1973.** *Arch Dermatol* 1974; 110: 862-5.

12. Ogilvie M, Kessler M, Leppard B. **Herpes simplex infections in pemphigus: an indication for urgent viral studies and specific antiviral therapy.** *Br J Dermatol* 1983; 109: 611-613.
13. Wang G, Honghui X, Wang Y. **Higher prevalence of human herpesvirus 8 DNA sequence and specific IgG antibodies in patients with pemphigus in China.** *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:460-467.
14. Drago F, Nozza P, Casazza P et al. **Human Herpes viruses in bullous pemphigoid lesions.** *Br J Dermatol* 2005; 152:375-76.
15. Marzano A, Tournalaki A, Merlo V, et al. **Herpes simplex virus infection and pemphigus.** *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22(3): 781-6.
16. Nikkels A, Delvenne P, Herfs M, et al. **Occult Herpes Simplex Virus Colonization of Bullous Dermatitides.** *Am J Clin Dermatol* 2008; 9 (3): 163- 168.
17. Ko and Chu. Disseminated **human papillomavirus type 11 infection in a patient with pemphigus vulgaris: Confirmed by DNA analysis.** *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:S118-21