



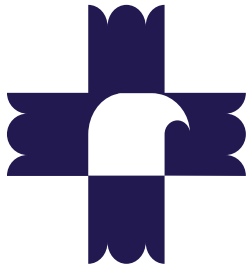
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O. D.

**“PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS DEL PÉNFIGO
EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO EN EL PERIODO
1991-2011”**

T E S I S D E P O S G R A D O
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA
P R E S E N T A :
DRA. VALERIE DAFNE ALCÁNTARA RAMÍREZ

ASESOR DE TESIS: DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA



MÉXICO D. F.

2012.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

TÍTULO

**“PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS DEL PÉNFIGO EN EL SERVICIO DE
DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO EN EL PERIODO
1991-2011”**

Dr. José Francisco González Martínez

DIRECTOR DE EDUCACIÓN Y CAPACITACIÓN EN SALUD

Hospital General de México, O. D.

Dra. Rosa María Ponce Olivera

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO Y JEFA DE SERVICIO

Dermatología

Hospital General de México, O. D.

AUTOR DE TESIS

DRA. VALERIE DAFNE ALCÁNTARA RAMÍREZ

TUTOR DE TESIS

DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ

Médico adscrito al servicio de Dermatología

Hospital General de México

COAUTOR DE TESIS

DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA

Jefa de servicio de Dermatología

Hospital General de México

DEDICATORIA

A Dios por su infinito amor y bendiciones.

A mis padres:

Por ser el pilar de mi vida y ejemplo a seguir.

Por enseñarme a crecer como médico y ser humano.

Por el manifiesto continuo de apoyo y amor incondicional.

Por tantas cosas...

A mi hermana:

Por ser mi aliada y compañera.

Al resto de mi familia:

Por su cariño y confianza.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Amado Saúl Cano por su excelencia como dermatólogo y maestro.

A la Dra. Rosa María Ponce por darme la oportunidad y confiar en mí.

Al Dr. Andrés Tirado por su tiempo, apoyo y confianza.

A mis maestros: Dr. Antonio Sanabria, Dra. Griselda Montes de Oca, Alexandro Bonifaz, Dra. Amelia Peniche, Dr. Leonel Fierro, Dra. Ivonne Arellano, Dr. Jorge Cazarín, Dra. Susana Canalizo, Dr. Enrique Peyro, Dr. Fernando Blancas, Dra. Paula Torres, Dra. Patricia Mercadillo y Dr. Luis Miguel Moreno por su dedicación y entrega.

A todos ellos, que con su experiencia y enseñanzas me guiaron en el camino de la Dermatología.

ÍNDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	1
-----------------------------------	---

ABREVIATURAS	4
---------------------------	---

PARTE I. MARCO TEÓRICO

1. Epidemiología del pénfigo.....	5
1.1 Incidencia.....	5
1.2 Sexo.....	7
1.3 Edad.....	8
1.4 Raza.....	8
1.5 Región geográfica.....	9

PARTE II. ANTECEDENTES

1. Definición.....	11
2. Etiopatogenia.....	11
3. Factores asociados.....	13
4. Clasificación.....	14
5. Cuadro clínico.....	15
6. Infecciones relacionadas.....	19
7. Comorbilidades.....	20
8. Fases del pénfigo.....	21
8.1 Fase de actividad.....	21
8.2 Fase de control.....	21
8.3 Fase de consolidación.....	21
8.4 Fase de remisión completa sin tratamiento.....	22
8.5 Fase de remisión completa con tratamiento.....	22
8.6 Fase de remisión parcial sin tratamiento.....	22
8.7 Fase de remisión parcial con tratamiento mínimo.....	22
8.8 Fase de recaída.....	23
9. Diagnóstico.....	23
9.1 Histopatología.....	24
9.2 Inmunofluorescencia directa.....	24
9.3 Inmunofluorescencia indirecta.....	25
9.4 Prueba de Tzanck.....	25
9.5 Títulos de anticuerpos.....	26
9.6 Técnica enzimática ELISA.....	26
9.7 Otras pruebas.....	26
9.8 Datos de laboratorio.....	26
10. Diagnóstico diferencial.....	27
11. Tratamiento.....	27
11.1 Fase de control.....	27
11.2 Fase de consolidación.....	30
11.3 Fase de mantenimiento.....	31

11.4 Complicaciones secundarias a tratamiento.....	33
12.Pronóstico.....	33

PARTE III. MATERIAL Y METODO

1. Planteamiento del problema.....	35
2. Justificación.....	35
3. Objetivo General.....	35
4. Metodología.....	35
a) Tipo y diseño del estudio.....	35
b) Población y tamaño de la muestra.....	36
c) Criterios de inclusión.....	36
d) Criterios de no inclusión.....	36
e) Variables evaluadas.....	36
f) Procedimiento.....	47
5. Análisis de resultados.....	47
6. Aspectos éticos y de bioseguridad.....	48
7. Resultados.....	48
8. Discusión.....	74
9. Conclusiones.....	77

PARTE IV. REFERENCIAS..... 82

PARTE V. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos.....	89
--	----

PARTE VI. ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Incidencia mundial de pénfigo.....	6
Tabla 2. Incidencia mundial de pénfigo vulgar.....	7
Tabla 3. Población demográfica por raza.....	9
Tabla 4. Clasificación del pénfigo de acuerdo al nivel de ampolla en los estratos de la piel.....	14
Tabla 5. Tipos y subtipos de pénfigo.....	14
Tabla 6. Patrón topográfico inicial en pénfigo.....	17
Tabla 7. Comorbilidades en pénfigo.....	20
Tabla 8. Tipo de pénfigo.....	48
Tabla 9. Características demográficas de los pacientes incluidos.....	49
Tabla 10. Distribución por grupo etario y tipos de pénfigo.....	50
Tabla 11. Edad de inicio de los síntomas en años.....	53
Tabla 12. Síntoma inicial.....	54
Tabla 13. Parámetros de laboratorio en pénfigo.....	55
Tabla 14. Parámetros de laboratorio en PVI.....	59
Tabla 15. Parámetros de laboratorio en PS.....	60
Tabla 16. Parámetros de laboratorio en PF.....	60
Tabla 17. Parámetros de laboratorio en PVn.....	61

Tabla 18. Datos histológicos en pénfigo.....	61
Tabla 19. Inmunofluorescencia directa.....	62
Tabla 20. Anticuerpos antinucleares.....	63
Tabla 21. Superficie corporal afectada inicial.....	65
Tabla 22. Severidad inicial.....	66
Tabla 23. Fenotipo inicial.....	67
Tabla 24. Dosis de prednisona para alcanzar control, remisión con tratamiento y remisión sin tratamiento.....	68
Tabla 25. Tiempo para alcanzar control, remisión con tratamiento y remisión sin tratamiento.....	69
Tabla 26. Pacientes tratados con adyuvante.....	71
Gráfico 1. Tipos de pénfigo.....	48
Gráfico 2. Años de edad al momento del diagnóstico.....	49
Gráfico 3. Global.....	50
Gráfico 4. Género en pénfigo vulgar.....	51
Gráfico 5. Género en pénfigo seborreico.....	51
Gráfico 6. Género en pénfigo foliáceo.....	52
Gráfico 7. Género en pénfigo vegetante.....	52
Gráfico 8. Edad de inicio de los síntomas.....	53
Gráfico 9. Síntoma inicial.....	54
Gráfico 10. Niveles de leucocitos en pénfigo.....	55
Gráfico 11. Niveles de neutrófilos en pénfigo.....	56
Gráfico 12. Niveles de eosinófilos en pénfigo.....	56
Gráfico 13. Niveles de linfocitos en pénfigo.....	57
Gráfico 14. Niveles de hemoglobina en pénfigo.....	57
Gráfico 15. Niveles de hematocrito en pénfigo.....	58
Gráfico 16. Niveles de plaquetas en pénfigo.....	58
Gráfico 17. Niveles de albúmina en pénfigo.....	59
Gráfico 18. Parámetros de laboratorio en el pénfigo vulgar.....	59
Gráfico 19. Parámetros de laboratorio en el pénfigo seborreico.....	60
Gráfico 20. Parámetros de laboratorio en el pénfigo foliáceo.....	60
Gráfico 21. Parámetros de laboratorio en el pénfigo vegetante.....	61
Gráfico 22. Datos histológicos del pénfigo.....	62
Gráfico 23. Inmunofluorescencia directa.....	63
Gráfico 24. Anticuerpos antinucleares.....	64
Gráfico 25. Patrón de ANAs.....	64
Gráfico 26. Superficie corporal afectada inicial.....	65
Gráfico 27. Severidad inicial.....	66
Gráfico 28. Fenotipo inicial.....	67
Gráfico 29. Dosis de PDN para llegar a control, remisión con tratamiento y remisión sin tratamiento.....	69
Gráfico 30. Tiempo para alcanzar control, remisión con tratamiento y remisión sin tratamiento.....	70
Gráfico 31. Curva de supervivencia de remisión.....	70
Gráfico 32. Pacientes tratados con adyuvante por grupo de pénfigo.....	71
Gráfico 33. Adyuvante inicial.....	72
Gráfico 34. Mortalidad del pénfigo.....	72

Gráfico 35. Tiempo de diagnóstico a muerte.....	73
Gráfico 36. Tiempo de inicio de síntomas a diagnóstico.....	73

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes

El pénfigo se define como un grupo enfermedades autoinmunes, que afectan la piel y mucosas, manifestadas como ampollas intraepidérmicas.

La epidemiología del pénfigo depende tanto de la región del mundo estudiada como de su población étnica. Actualmente existen pocos reportes al respecto a nivel mundial. Algunos de los países que han calculado datos estadísticos son Estados Unidos, Irán, Finlandia, Italia, Bulgaria, Grecia, Alemania, Reino Unido y Francia, entre otros. La mayoría de los reportes mencionan al PVI por ser el más frecuente, cuya incidencia a nivel mundial es de 0.76 a 5 casos por cada 100,000 habitantes al año. En México se piensa que la incidencia de la enfermedad es baja, aunque no existen estudios epidemiológicos al respecto.

Material y método

Estudio retrolectivo, descriptivo y observacional. La muestra se obtuvo de una selección de expedientes completos de la consulta externa y hospitalización del servicio de Dermatología del Hospital General de México, con diagnóstico documentado de Pénfigo (Foliáceo, Seborreico, Vulgar o Vegetante), con un rango de edad entre los 18 y 80 años, sexo masculino o femenino, en un periodo comprendido entre 1991 y 2011. Se procedió al llenado de las hojas de recolección de datos con los hallazgos encontrados en dichos expedientes y se realizó al análisis de los mismos.

Resultados

Se seleccionaron un total de 291 expedientes, de los cuales se incluyeron 248.

Los datos obtenidos fueron clasificados de acuerdo al tipo de pénfigo. Se obtuvieron 206 expedientes de pacientes con PVI, 21 con PS, 17 con PF y 4 con PVn.

El grupo etario en el que se encontró el mayor número de casos estaba comprendido entre los 31-40 años. La edad de inicio de los síntomas fue en promedio de 43.64 años.

Se observó mayor frecuencia de la enfermedad en el sexo femenino (71%) con respecto al sexo masculino (29%), con una relación hombre mujer de 1:2.4.

El fenotipo inicial reportado en orden de frecuencia fue: mucocutáneo, mucoso y cutáneo; 41.12% de la muestra presentó síntomas al inicio de la enfermedad a nivel de mucosas, siendo esta la topografía más frecuente del PVI (48%).

El mayor porcentaje de superficie corporal afectada fue en los pacientes con PF con 45.65% de superficie corporal afectada de manera inicial. Los pacientes con PVI presentaban un cuadro clínico severo en 60% de los casos, esto es una afección por arriba del 30% de superficie corporal.

En ninguno de los grupos de pénfigo en este estudio se reportaron datos de leucocitosis; se encontró discreta neutrofilia en el grupo de PVI; la eosinofilia se reportó en todos los grupos de pénfigo excepto en el PS; se reportó anemia únicamente en los casos de PS y PF, e hipoalbuminemia en los cuatro tipos de pénfigo estudiados.

La acantólisis fue el dato histopatológico más frecuentemente reportado en todos los tipos de pénfigo. La inmunofluorescencia fue positiva para IgG en todos los tipos de pénfigo.

Se observó que se necesita una mayor dosis acumulada de prednisona para alcanzar la fase de control de la enfermedad en pacientes con PS, a diferencia del resto de los grupos, con un promedio de 3.73 ± 2.63 gr acumulados.

El tiempo para llegar a la fase de control y de remisión con tratamiento fue más prolongado en el PVI que en el resto de los grupos, con un promedio de 53 ± 18 días y 86 ± 45 meses, respectivamente.

Para alcanzar la fase de remisión sin tratamiento, se necesitaron 12 meses en cualquier tipo de pénfigo.

En 155 pacientes con PVI se utilizó algún adyuvante durante el manejo de la enfermedad. El adyuvante más utilizado fue la azatioprina en el 80% de los casos.

La mortalidad del PVI fue del 7% (15 pacientes); reportándose una defunción en un paciente con pénfigo foliáceo.

Conclusiones

No existen suficientes reportes epidemiológicos del pénfigo a nivel mundial. Se requiere que se realicen más estudios a nivel nacional e internacional para conocer la verdadera prevalencia de la enfermedad; la cooperación y la colaboración entre diversos centros de atención dermatológica constituye una estrategia para dicho fin.

Palabras clave

Epidemiología, Pénfigo, Hospital General de México

ABREVIATURAS

AINEs. Antinflamatorios no esteroideos

AZT. Azatioprina

CF. Ciclofosfamida

DMS. Dexametasona

ELISA. Enzima ligada a inmunoensayo enzimático

EUA. Estados Unidos de América

HLA. Antígenos leucocitarios humanos

IV. Intravenoso

MPD. Metilprednisolona

MTX. Metotrexate

PDN. Prednisona

PF. Pénfigo foliáceo

PFE. Pénfigo foliáceo endémico

PIgA. Pénfigo IgA

PP. Pénfigo paraneoplásico

PS. Pénfigo seborreico

PVI. Pénfigo vulgar

PVn. Pénfigo vegetante

SCA. Superficie corporal afectada

PARTE I. MARCO TEÓRICO

La palabra pénfigo se deriva del griego *Pemphigus* que significa vesícula o ampolla. Son un grupo de enfermedades que afectan la piel y/o las mucosas, y se manifiestan con ampollas intraepidérmicas¹.

1. EPIDEMIOLOGÍA DEL PÉNFIGO

La epidemiología del pénfigo depende tanto de la región del mundo estudiada como de su población étnica², teniendo hasta hoy, pocos reportes al respecto.

1.1 INCIDENCIA

La incidencia del pénfigo es variable, se ha calculado en diferentes lugares, poblaciones y décadas; y se ha visto que es inversamente proporcional a la latitud³.

Cada reporte encontrado en la literatura menciona la incidencia de uno o varios tipos de pénfigo en el lugar geográfico u hospitalario en el que se realizó la estadística. La mayoría de los reportes mencionan al PVI por ser el más frecuente.

A nivel mundial la incidencia de esta variedad de pénfigo es de 0.76 a 5 casos por cada 100,000 habitantes al año⁴.

Simon y col.⁵ reportan una incidencia de 3.2 casos por cada 100,000 habitantes por año en población judía, de esta manera y en orden decreciente encontramos una incidencia de 1.6 en Teherán, la capital de Irán⁶, misma cifra que se reporta en Jerusalén², 0.4 en Rumania⁷, 0.16 en Arabia Saudita⁸, 0.17 en Francia⁹, 0.24 en Turquía¹⁰, 0.027 en el suroeste de Francia¹¹, 0.29 en Mali¹², 0.42 en Connecticut, uno de los estados de Estados Unidos de América (EUA)⁵, 0.44 en Macedonia¹³, 0.46 en Kuwait¹⁴, 0.47 en Bulgaria¹⁵, 0.66 en Serbia y Montenegro

(estado europeo situado en la Península Balcánica)¹⁶, 0.67 tanto en el suroeste de Irán¹⁷ como en Túnez⁹ y la incidencia más baja fue en Finlandia en el último reporte estadístico encontrado de esta población realizado en un periodo de 1969-1978¹⁸. Lo anterior se ve reflejado en la Tabla 1. En México se piensa que la incidencia es baja¹⁹, aunque no existen estudios al respecto.

Tabla 1. INCIDENCIA MUNDIAL DEL PÉNFIGO			
Lugar	Referencia	Área geográfica	Incidencia # casos/100,000 habitantes por año
1	Simon y col. ⁵	Estados Unidos de América, Connecticut 1972-1977	3.2 en población judía
2	Chams-Davatchi y col. ⁶	Irán, Teherán 1984-2003	1.6
3	Baicán y col. ⁷	Rumania, noroeste 2001-2007	0.4
4	Tallab y col. ⁸	Arabia Saudita, sur de la región 1990-1999	0.16
5	Bastuji-Garin y col. ⁹	Francia, París	0.17
6	Uzun y col. ¹⁰	Turquía, región mediterránea 1998-2004	0.24
7	Thomas y col. ¹¹	Francia, Suroeste 2002-2006	0.27
8	Mahé y col. ¹²	Mali, Bamako 3 años	0.29
9	Simón y col. ⁵	Estados Unidos de América, Connecticut 1972-1977	0.42
10	V'lickova-Laskoska y col. ¹³	Macedonia 1990-2004	0.44
11	Nanda y col. ¹⁴	Kuwait 1991-2002	0.46
12	Tsankor y col. ¹⁵	Bulgaria, Sofía 1980-1995	0.47
13	Golusin y col. ¹⁶	Serbia y Montenegro, Sur de Vojvodina 1990-2002	0.66
14	Salmonpour y col. ¹⁷	Irán, suroeste 1991-2000	0.67
15	Bastuji-Garan y col. ⁹	Túnez	0.67
16	Hietanen y Salo ¹⁸	Finlandia 1969-1978	0.0076

Asilian y col.²⁰, reportan que la incidencia de PVI en Isfahán, tercera ciudad más grande de Irán al sur de Teherán es de 5 casos por 100,000 habitantes por año; otros reportes, en orden decreciente son en el Reino Unido con una cifra de 0.7²¹,

en Grecia con un reporte de 0.8 en un periodo de 1985-2004¹, un índice de 0.06 calculado en pacientes con PF y PVI en Suecia, 0.25 en Italia²² y la incidencia más baja reportada de PVI ha sido en Alemania con 0.098 casos por cada 100,000 habitantes por año²³. Ver Tabla 2

Tabla 2. INCIDENCIA MUNDIAL DEL PÉNFIGO VULGAR			
Lugar	Referencia	Área geográfica	Incidencia # casos/100,000 habitantes por año
1	Asilian y col. ²⁰	Irán, Isfahán 1994-2004	5
2	Langan y col. ²¹	Reino Unido 1996-2006	0.7
3	Michailidou y col. ¹	Grecia, región norte 1985-2004	0.8
4	Marazza y col. ²⁴	Suecia 2001-2002	0.06*
5	Micali y col. ²²	Italia, Este de Sicilia 1982-1996	0.25
6	Hahn-Ristic y col. ²³	Alemania, Würzburg y Mannheim 1989-1997	0.098

*Incidencia de Pénfigo Vulgar y Pénfigo Foliáceo

El PF se ha documentado con una incidencia de 0.5 casos por millón de habitantes por año a nivel mundial².

En Brasil, la incidencia anual de la variante foliácea endémica es del 2.5%, que se eleva en otros sitios, como la India, África y la Península Arábiga¹⁹.

1.2 SEXO

El pénfigo es una patología que se da sin distinción de género, predominando en las mujeres (rango hombre mujer 1:2.25)^{1, 4}, aunque otras estadísticas no revelan mayor diferencia entre género (rango 1:1.5)^{25, 26}; estos datos se han corroborado a nivel mundial, sobre todo en países como EUA, Finlandia, Malasia, India, Francia, Bulgaria, Reino Unido²⁶, Túnez², Australia, Italia y Rumania⁷, así como, en regiones al Sur de África y Kuwait, entre otros²⁰. El único país en el que se ha visto predominio en hombres ha sido en Arabia Saudita, con una relación hombre mujer

de 2.2:1⁸. Hasta ahora no se ha dado una explicación a estas variaciones en el género en este lugar, probablemente tenga que ver con la falta de reporte de casos o con el hecho de que existan más hombres que mujeres en este país, a pesar de ello, la diferencia global en la relación de sexos puede estar mayormente asociada al comportamiento biológico de la enfermedad debido a la variabilidad de los haplotipos²⁰.

1.3 EDAD

El pénfigo se ha descrito a cualquier edad²⁶. La edad de inicio más frecuente varía entre los 40 y los 60 años^{1, 3}, con un promedio de 51.8 años⁴. El PVI es raro en los niños²⁷, aunque en países como Pakistán, Kuwait y Arabia Saudita, se describe una alta prevalencia de la enfermedad en población joven. En Irán, por ejemplo, la edad promedio de inicio es a los 41.1±13.7 años de edad²⁰.

En México existen pocos reportes al respecto; en un estudio en el Hospital General de México, se observó que la edad promedio de los pacientes con PVI fue de 40.98 ± 11.61 años (rango 22-62 años)¹⁹.

1.4 RAZA

El PVI es una enfermedad que afecta todas las razas, no obstante, se ha observado que es más frecuente en aquellos pacientes con ascendencia judía, 58% en judíos Asquenazi, 37% judíos Sefaradi y 5% de origen árabe²⁵. Otras estadísticas mencionan que de toda la población judía, los Asquenazi se ven afectados en 73.8% y el resto de los judíos en 43.3%⁴.

Gupta y cols. publicaron un estudio de 171 pacientes con PVI, realizado en EUA, en el que se encontró que la mayoría de la población era de origen caucásico

(83%), seguido de asiáticos (7%), negros afroamericanos (2.3%), indios americanos/Alaska nativos (0.6%), pacífico isleños/nativos de Hawai (0.6%), hispano latinos (3.5%) y otros (2.9%)⁴; aunque esta distribución se encuentra sesgada por el lugar de realización del estudio y al acceso a los servicios médicos locales. Ver Tabla 3

Blanco caucásico	83%
Asiático	7%
Hispano latino	3.5%
Negro afroamericano	2.3%
Indio americano/Alaska nativo	0.6%
Pacífico isleño/Nativo de Hawai	0.6%
Otros	2.9%

1.5 REGIÓN GEOGRÁFICA

Dependiendo de la localización geográfica, existen algunos tipos de pénfigo que son más frecuentes que otros, por ejemplo, el PVI es más común en Europa y EUA, mientras que el PF es más frecuente en el norte de África, Turquía, Túnez y sudamérica³, el PE en Finlandia y el PFE o Fuego Salvaje, que es endémico de Brasil y se ha reportado en otros países como Colombia y Túnez^{3, 26}.

La relación entre un tipo de pénfigo y otro, también varía dependiendo de la zona geográfica; ejemplos los tenemos en Nueva York, Los Ángeles y Croacia, donde la relación PVI:PF es de alrededor de 5:1, en Irán es de 12:1, mientras que en Finlandia es solo de 0.5:1 y en Singapur de 2:1².

En resumen, no tenemos una casuística nacional que nos permita comparar lo obtenido con la población mundial y determinar si el comportamiento y respuesta a tratamiento es homogéneo en los diferentes países, independientemente de la

zona geográfica, el fototipo, la edad y el género, es por ello que realizamos el presente estudio.

PARTE II. ANTECEDENTES

1. DEFINICIÓN

El pénfigo se define como un grupo enfermedades autoinmunes, que afectan la piel y/o las mucosas^{4, 7}. Se caracterizan por la presencia de anticuerpos contra antígenos en la superficie de los queratinocitos, específicamente las desmogleínas 1 y 3³, lo que conduce al desarrollo de ampollas intraepidérmicas relacionadas con la separación de las uniones intercelulares mediante un proceso llamado acantólisis⁷.

2. ETIOPATOGENIA

La etiología del pénfigo es compleja, se debe a la interacción de diversos factores entre genéticos y ambientales⁴.

Existen pocos datos en la literatura que fundamenten la participación de dichos factores de riesgo en el desarrollo del pénfigo; tampoco existen datos suficientes de estas enfermedades ampollosas autoinmunes, que aporten mayor información clínica de la que ya conocemos.

Lo más relevante en este sentido, es lo mencionado con respecto a los Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA) relacionados al pénfigo. El pénfigo profundo del tipo PVI se relaciona a los antígenos HLA de clase II; se ha visto que existe una fuerte asociación con los alelos asociados al HLA DR4, DR6 y DR 14, específicamente el DRB*0402 y el DQB1*0503^{3, 4, 26, 28}, siendo este último fundamental para el reconocimiento de los linfocitos T de la desmogleína 3¹.

El HLA DR4, haplotipo DRB1*0402 es altamente prevalente en la población judía Asquenazi^{4, 26}. Asimismo, el DRB1*1401/04 y DQB1*0503 se han reportado en pacientes no judíos con ascendencia europea y asiática³.

En el PF (esporádico o endémico) se ha visto una relación estrecha con los alelos HLA clase II, específicamente con los alelos DR4, DR14 y DR1³, así como, a los subtipos DRB1 0402, 0403, 0404, 0406, 1401, 1402, 1406 y 0102²⁹. En mexicanos se ha observado relación con los haplotipos DR14, DR6 y DR 10 en PVI y HLA-DR1 en el PS^{30, 31}.

Cuando se trata de enfermedades autoinmunes, uno o más miembros de la familia pueden verse afectados; 87% de los pacientes con PVI cuentan con 1 y hasta 11 familiares afectos con alguna otra enfermedad autoinmune, 50.6% de primer grado, 34.3% de segundo grado y 15.1% de tercer grado. Las enfermedades mayormente relacionadas son Diabetes Mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea y psoriasis⁴.

La teoría del origen autoinmune sugiere que existen autoanticuerpos contra la sustancia intercelular de la epidermis, que ocasionan disolución de los desmosomas y el cemento intercelular derivando en acantólisis. Los anticuerpos producidos son de tipo IgG, dirigidos contra el antígeno del pénfigo (desmogleína), que es una glucoproteína componente del desmosoma, estructura de unión entre una célula y otra. En el PVI los anticuerpos están dirigidos contra la desmogleína 3¹ y en el PF contra la desmogleína 1, en el PP los anticuerpos están dirigidos contra proteínas de la familia de las plaquinas, como la desmoplaquina, la

periplaquina y la envoplaquina, además de anticuerpos contra las desmogleínas 1 y 3^{3, 30}.

La cantidad de anticuerpos está directamente relacionada con la gravedad de la enfermedad³⁰, aunque esta afirmación aún es controversial.

3. FACTORES ASOCIADOS

Existen algunos factores que se han propuesto como desencadenantes de pénfigo. Los más importantes son los medicamentos, algunos casos se han asociado a fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), la fenilbutazona, el piroxicam y sus derivados; antihipertensivos como captopril, ramipril, propanolol y nifedipino; antibióticos tales como ampicilina, penicilina, cefalosporina y rifampicina, otros medicamentos como la levodopa, fenobarbital, interferón, interleucina y al piritinol, sustancia estimulante de funciones mentales tales como la memoria, cognición, inteligencia, motivación, atención y concentración. El pentaclorofenol, utilizado como impregnante de fibras y textiles resistentes, también se ha asociado al desarrollo de pénfigo. Aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento con D-Penicilamina y que además portan el haplotipo B15, tienen un riesgo aumentado del 10% para desarrollar pénfigo^{1, 28}.

Tirado y col. en un estudio clínico y epidemiológico, determinaron como factor de riesgo para el desarrollo de PVI, a la exposición a pesticidas, que incrementa hasta 5 veces el riesgo de adquirir pénfigo¹⁹, esto último ha sido corroborado por Michailidou y cols. en Grecia en un estudio similar¹.

Gupta y cols., han propuesto en base a una encuesta realizada a pacientes con pénfigo los siguientes factores de importancia para el desarrollo del pénfigo:

estrés, medicamentos, procedimientos dentales, trauma psicológico, pesticidas, vapores de metales, quemaduras, exposición ultravioleta, aplicación de vacunas contra la influenza, tétanos/ difteria, hepatitis B y vacuna antirrábica. También se proponen algunos alimentos como champiñones y ajo; pan, cereales y pastas; carnes de ave y pescado, algunas bebidas como la leche^{4, 20}. En Irán la alta ingesta de verduras en escabeche, ajos y especias se relaciona a una alta prevalencia de PVI²⁰.

La terapéutica hormonal, anticonceptiva o como reemplazo tiroideo, también se incluyen como factores desencadenantes^{1, 4}.

4. CLASIFICACIÓN

A lo largo del tiempo se han propuesto diferentes clasificaciones del pénfigo, dos de ellas se exponen a continuación. Ver Tabla 4 y 5

Tabla 4. CLASIFICACIÓN DEL PÉNFIGO DE ACUERDO AL NIVEL DE AMPOLLA EN LOS ESTRATOS DE LA PIEL³²	
PÉNFIGO SUPERFICIAL	
Pénfigo Foliáceo Endémico (o Fuego Salvaje) Eritematoso o pénfigo seborreico Aislado Asociado a lupus eritematoso sistémico (Senar-Usher)	
PÉNFIGO PROFUNDO	
Pénfigo Vulgar Pénfigo Vegetante Pénfigo Paraneoplásico	

Tabla 5. TIPOS Y SUBTIPOS DEL PÉNFIGO²	
TIPO	SUBTIPOS
Pénfigo vulgar	Pénfigo vegetante: Localizado Inducido por fármacos
Pénfigo foliáceo	Pénfigo eritematoso: localizado Fuego salvaje: Endémico Inducido por fármacos
Pénfigo paraneoplásico	
Pénfigo IgA	Dermatitis pustular subcórnea Dermatitis neutrofílica intraepidérmica por IgA

El tipo de pénfigo más común es el vulgar en el 90% de los casos, seguido del foliáceo 13%, el vegetante 4% y el eritematoso 4%²⁶. Los porcentajes pueden variar de acuerdo a la población en estudio, generalmente con el mismo orden de frecuencia, con algunas excepciones¹.

En México, de los reportes encontrados se ha visto que el tipo de pénfigo más común es el PVI, cuya mortalidad va del 8 al 10%, que corresponde a lo referido en la literatura internacional¹⁹.

5. CUADRO CLÍNICO

En el PVI, los pacientes cursan con ampollas de pared flácida y de contenido líquido seroso, hemorrágico o seropurulento, asentadas sobre una base eritematosa, que al romper dejan zonas denudadas con costras melicérico-sanguíneas en su superficie; la presencia de dolor no es constante, pero si muy frecuente; la piel del paciente enfermo presenta signo de Nikolsky y sobre la ampolla el signo de Asboe Hansen. El signo de Nikolsky se define como eritema y formación o extensión de las ampollas como resultado de la aplicación de presión o fricción sobre la piel realizada de manera tradicional o directa (en piel de apariencia normal distante de las lesiones) y marginal (en la periferia de las lesiones preexistentes); tiene una sensibilidad del 38% en la forma directa contra 69% en la forma marginal, y especificidad del 100% contra 94%, respectivamente¹⁰.

El signo de Asboe Hansen consiste en el aumento periférico del tamaño de la ampolla al presionar verticalmente su superficie, aunque tampoco es específica³⁴.

Las lesiones en el pénfigo evolucionan a la reepitelización dejando generalmente manchas hiperpigmentadas³³.

A nivel de mucosas podemos encontrar vesículas flácidas, que al romper dejan erosiones irregulares y dolorosas cubiertas por material blanquecino de aspecto fibrinoide, que reepitelizan lentamente dejando la mucosa de aspecto normal. Frecuentemente se afecta el epitelio de la tráquea y el esófago, causando sintomatología como disnea y disfagia³³.

La afección de las láminas ungueales puede ser la primera manifestación de la enfermedad en 22% de los casos. Se distingue por paroniquia o líneas de Beau, sobre todo en el primer y segundo dedos de las manos, aunque no existe una explicación para esta topografía^{34, 35}.

El cuadro clínico del pénfigo se puede manifestar a diferentes niveles de la piel y/o de las mucosas. Se ha visto que existen 3 patrones fenotipos principales del PVI: 1) Mucoso, 2) Mucocutáneo y 3) Cutáneo⁴, predominando el primero²⁶. La manifestación inicial a nivel de mucosas se observa en el 65.7%, y a nivel cutáneo antes que el mucoso en el 17.6% de los pacientes⁴.

En EUA se reporta que 68.85% de su población con PVI tiene afección inicial a nivel mucocutáneo, 22.56% mucoso y 11.59% solo a nivel cutáneo⁴. En España el porcentaje de afección cambia, siendo más frecuente la afección únicamente mucosa (45%), seguida de la mucocutánea (33%) y cutánea (22%)²⁶. En Irán la afección mucosa inicial es en 74% de los casos y a nivel cutáneo en el 26% de los casos²⁰. En Grecia se ha reportado 86.1% de los pacientes con afección en mucosa oral exclusiva, 13.3% manifestado en mucosa oral y piel; y 1.3% con

lesiones en mucosa oral, conjuntival y piel¹. En Rumania el orden de frecuencia es en mucosa en el 11% de los casos, cutáneo en 21% y mucocutáneo en el 58% de los casos⁷. En Japón el orden del fenotipo es similar al de Grecia³⁶. Ver Tabla 6

Tabla 6. PATRÓN TOPOGRAFICO INICIAL EN PÉNFIGO						
	EUA	Irán	Rumania	Grecia	España	Japón
Mucoso	22.6%	74%	11%	86.1%	45%	75%
Cutáneo	11.59%	26%	21%	--	22%	25%
Mucocutáneo	68.85%	--	58%	13.3% (oral y piel) 1.3% (oral, conjuntiva y piel)	33%	85%

La localización mucosa más frecuente fue a nivel oral en un 97.24%, seguida en menor porcentaje de la afección nasal, anogenital y conjuntival. Por otro lado, la topografía cutánea más frecuente se ha visto en piel cabelluda y cara en un 83.46% y 48.06%, respectivamente; menos común en tronco (tórax 74.80%, espalda 70.08% y abdomen 56.67%), seguido de las extremidades (brazos 51.97%, piernas 41.73%, manos 25.20% y pies 14.69%)⁴. Existen otras estadísticas que difieren en la topografía inicial, Coronel-Pérez y col. describen que las lesiones inician por orden de frecuencia en mucosa oral, tronco y piel cabelluda²⁶.

En reportes previos del servicio de Dermatología del Hospital General de México, el sitio de inicio más frecuente en los pacientes con PVI fue en la mucosa oral, seguida de la piel cabelluda. Una vez instaurado el cuadro cutáneo o mucocutáneo el área más afectada es el tronco en la cara anterior y los antebrazos en las caras externas; 80.8% de los pacientes provenían de zonas rurales¹⁹.

Existen algunas particularidades del cuadro clínico dependiendo del tipo de pénfigo, por ejemplo, PVn se caracteriza por una dermatosis que predomina en pliegues, ingles, alrededor de la boca, en las manos y en los pies, inicia con ampollas que dejan erosiones, las cuales originan a su vez vegetaciones húmedas, eritematosas, cubiertas por costras que al resolver dejan pigmentación residual. La lengua puede verse cerebriforme³⁰.

El PF inicia como un PS o una dermatitis seborreica, que progresa a una forma extensa eritrodérmica. Las ampollas son flácidas y delgadas con una base eritematosa, puede afectar mucosas en pocos casos y se puede acompañar de alopecia, onixis y perionixis³⁰.

El PFE, *Fogo selvagem* o Pénfigo endémico sudamericano es endémico de zonas rurales de Brasil y otras regiones de Sudamérica. Afecta adolescentes y adultos jóvenes en la segunda y tercera década de la vida, no hay predisposición por raza o sexo, se manifiesta de manera circunscrita o puede ser una eritrodermia exfoliativa, generalmente no hay afección a mucosas. Se sospecha una asociación con *Simulium nigritum*, una mosca negra, con respecto a un ciclo insecto-vector-virus, que hasta ahora no está bien comprobado^{3, 30, 37}.

El PS o eritematoso, empieza con lesiones ampollosas o placas eritematoescamosas en la parte media del tórax, hombros, región lumbosacra, piel cabelluda, surcos nasogenianos y zona retroauricular; recuerda un lupus eritematoso presenta poca afección a mucosas y puede evolucionar a PF³⁰.

El pénfigo herpetiforme o con IgA (PIgA) es raro, de evolución crónica y benigna, puede evolucionar a PVI en algunos casos; se caracteriza por lesiones anulares con eritema y edema, vesículas en los bordes y prurito³⁰.

El pénfigo paraneoplásico (PP) o síndrome autoinmunitario paraneoplásico multiorgánico, se caracteriza por una erupción polimorfa relacionada con una neoplasia maligna; orienta al diagnóstico una estomatitis dolorosa e intratable y lesiones cutáneas de tipo liquenoide. Se relaciona a menudo con linfoma no Hodking, leucemia linfocítica crónica y enfermedad de Castleman³⁰.

El pénfigo neonatal es una enfermedad transitoria que se presenta en hijos de mujeres con pénfigo y títulos altos de anticuerpos de clase IgG1 que cruzan la barrera placentaria y se depositan en la piel; la evolución de este tipo de pénfigo es benigna, generalmente a la resolución sin tratamiento en algunas semanas³⁰.

Finalmente, el pénfigo inducido por fármacos es clínicamente similar al foliáceo³⁰.

6. INFECCIONES RELACIONADAS

Existen algunas infecciones que se asocian al pénfigo, las más comunes son en primer lugar aquellas ocasionadas por herpes simple (15.8%), seguidas de infecciones bacterianas por estreptococos (14.6%) y estafilococos (2.9%), otras virales por herpes zoster (2.9%), virus de Epstein Barr (1.8%), hepatitis C (0.6%) y finalmente infecciones micóticas por *Candida sp* (0.6%)^{4, 20}.

Se han reportado casos de estafilococo meticilino resistentes causantes de cuadros infecciosos cutáneos y *Pseudomona sp* resistente a tratamiento²⁰.

7. COMORBILIDADES

Algunas comorbilidades han sido descritas en asociación a enfermedades autoinmunes, inclusive en el pénfigo en donde 20% de los afectados reportaron la presencia de alguna otra alteración autoinmune; la enfermedad tiroidea encabeza la lista con un 45.7%, artritis reumatoide con un 14.3%, psoriasis 11.4%, fibromialgia 11.4%, alopecia areata 8.6%, diabetes mellitus tipo 1 5.7%, colitis ulcerativa 5.7%, vitiligo 2.9%, lupus eritematoso 2.9% y mistenia gravis 2.9%. La hipertensión arterial sistémica y diferentes tipos de cáncer también se han relacionado con el pénfigo, sin establecer una relación directa excepto con el pénfigo paraneoplásico, en el que la neoplasia maligna es frecuentemente hematológica, aunque también se han descrito asociaciones con el cáncer cervicouterino, prostático, de mama, estomago, colon, tiroides y timoma^{1, 4}. Ver

Tabla 7

Tabla 7. COMORBILIDADES EN PÉNFIGO	
Enfermedad tiroidea	45.7%
Artritis reumatoide	14.3%
Psoriasis	11.4%
Fibromialgia	11.4%
Alopecia areata	8.6%,
Diabetes mellitus tipo 1	5.7%,
Colitis ulcerativa	5.7%,
Vitiligo	2.9%,
Lupus eritematoso	2.9%
Mistenia gravis	2.9%

8. FASES DEL PÉNFIGO

8.1 Fase de actividad

Es cuando el paciente cursa con datos clínicos, inmunológicos e histopatológicos compatibles con la enfermedad. El *día base* es el día en que el médico inicia el tratamiento³⁸.

8.2 Fase de control

En esta fase el objetivo es controlar la actividad de la enfermedad, ajustando la dosis de prednisona (PDN) e introduciendo tratamientos adyuvantes hasta que dejan de aparecer nuevas lesiones y comience la reepitelización de las lesiones iniciales. La duración de este período es de semanas^{38, 39}.

El *tiempo de control* es el intervalo entre el *día base* y el día al que se llega al control³⁸.

En la mayor parte de los casos, el pénfigo responde rápidamente al tratamiento (en días) si se emplea la dosis adecuada de medicación.

8.3 Fase de consolidación

Es la fase en la que se alcanza el tratamiento necesario para controlar la actividad de la enfermedad, el manejo se mantiene (el tipo y la dosis) hasta que se reepitelizan aproximadamente el 80% de las lesiones y no hay otro dato de actividad de la enfermedad. La duración de esta fase también es de semanas, si las lesiones resuelven lentamente, la dosis debería aumentarse³⁸.

El fin de la fase de consolidación es el tiempo en el cual no hay lesiones nuevas en un periodo mínimo de 2 semanas con 80% de reepitalización, y es cuando la mayoría de los médicos inician la reducción de esteroide³⁹.

En estudios previos se ha visto que los pacientes llegan a la fase de consolidación en un rango de 3 ± 1 mes en la mayoría de los casos y que la duración de la primera remisión, en el 86% de los pacientes, es menor a un año³⁸.

8.4 Fase de remisión completa sin tratamiento

Ausencia de lesiones nuevas o antiguas en un lapso de dos meses, cuando el paciente está fuera de todo tratamiento sistémico³⁸.

8.5 Fase de remisión completa con tratamiento

Ausencia de lesiones nuevas o antiguas mientras el paciente se encuentra recibiendo la dosis terapéutica mínima, que se define como dosis de prednisona (o su equivalente) a menos de 10 mg/día y /o con terapia mínima de adyuvante por al menos 2 meses. La *terapia mínima de adyuvante* se define como la mitad de la dosis requerida que se define como fracaso a tratamiento³⁸.

8.6 Fase de remisión parcial sin tratamiento

Presencia de nuevas lesiones transitorias que curen en una semana sin tratamiento, mientras el paciente este fuera de toda terapéutica sistémica por lo menos dos meses³⁸.

8.7 Fase de remisión parcial con tratamiento mínimo

Presencia de nuevas lesiones transitorias que se curen en una semana mientras el paciente este recibiendo tratamiento mínimo, incluyendo esteroides tópicos³⁸.

Cabe mencionar, que las fases de remisión estarían directamente relacionadas con el tiempo de seguimiento después del diagnóstico, estadísticas europeas dicen que 25% de las remisiones se han logrado a los 2 años, 50% a los 5 años y 75% a los 10 años²⁶.

Ljubojevic y cols. lograron la remisión a largo plazo en 12% de sus pacientes, de los cuales un cuarto fueron remisiones completas, el resto remisiones parciales con terapia de mantenimiento a base de corticoesteroides a dosis de 5 y hasta 20 mg/día⁴⁰.

8.8 Fase de recaída

Aparición de 3 o más lesiones nuevas, o extensión de las lesiones establecidas, en el periodo de un mes que no se curen de forma espontánea en una semana en un paciente que ha logrado el control de la enfermedad³⁸. El promedio de recaídas es de 2.6 ± 0.6 en un 98% de los pacientes²⁵.

9. DIAGNÓSTICO

Se ha visto que la biopsia de piel en el pénfigo no revela la enfermedad en un 14% de los casos, por lo que el tiempo de espera para un diagnóstico acertado, en estos pacientes ha sido de 8 meses en promedio^{4, 33}, motivo por el cual el diagnóstico de esta enfermedad se realiza en base a tres criterios: el clínico, el histopatológico y el inmunológico mediante la inmunofluorescencia directa o la detección de autoanticuerpos circulantes dirigidos principalmente a desmogleína 3^{1, 26}. El resultado conjunto de estos tres parámetros nos ayuda a realizar un diagnóstico más preciso que utilizados de manera individual.

El citodiagnóstico de Tzanck, aunque es probatorio de acantólisis, difícilmente llega a ser positivo y su margen de error incluye la técnica del que lo toma, más que del que lo analiza¹.

9.1 Histopatología

En fases tempranas del PVI, se observa edema intercelular en las capas inferiores de la epidermis y desaparición de los puentes intercelulares (acantólisis).

Las lesiones ya establecidas muestran ampollas intraepidérmicas secundaria a acantólisis suprabasal; el suelo de la ampolla está formado por una fila de células basales que adoptan un patrón en “hilera de lápidas”. El techo está compuesto por la capa espinosa, granulosa o córnea, con ausencia de necrosis de queratinocitos. En la dermis superior puede encontrarse leve a moderado infiltrado perivascular mononuclear^{33, 34, 35}.

Existen algunas consideraciones especiales dependiendo del tipo de pénfigo; en el PVI y PVn la ampolla es suprabasal y en el PF y PS es subcórnea³; en el PVn se observa hiperplasia pseudoepiteliomatosa, hiperqueratosis, papilomatosis y abscesos intraepidérmicos con abundantes eosinófilos. En el pénfigo herpetiforme, la ampolla es subcórnea con acantólisis leve, y contiene leucocitos y eosinófilos (espongiosis); en el pénfigo paraneoplásico puede haber cambios de interfase y un infiltrado liquenoide. En aquel inducido por fármacos y en el paraneoplásico se observa necrosis de queratinocitos^{29, 40}.

9.2 Inmunofluorescencia directa

La biopsia con inmunofluorescencia directa se realiza de la piel del paciente; debe tomarse en una zona habitualmente no expuesta a la luz solar, perilesional y de aspecto normal. En todas las variedades de pénfigo se observan depósitos inmunitarios de clase IgG (90-100%), con isotipos IgG1 e IgG4 (hasta 40% fija

complemento) y en menor proporción se detectan clases IgM e IgA que presentan una configuración de “panal de abeja”⁴¹.

En el PVI se observan depósitos de IgG en el espacio intercelular hasta en 90% de los casos y de C3 en 30 a 50%⁴².

En el PF los depósitos son suprabasales. En el pénfigo eritematoso, además de los depósitos en la sustancia intercelular se observan depósitos granulares de IgG3 y C3 en la unión dermoepidérmica. Esta prueba es de gran ayuda para distinguir el pénfigo de otras enfermedades ampollosas³⁰.

La inmunofluorescencia directa puede utilizarse en el seguimiento de los pacientes, pues cuando es positiva confiere un riesgo de recaída de 44 a 100%, mientras que cuando es negativa el riesgo disminuye de 13 a 27%⁴².

9.3 Inmunofluorescencia indirecta

La inmunofluorescencia indirecta (del suero del sujeto en sustratos que incluyen piel sana humana y esófago de mono, entre otros)³³ consiste en la detección de anticuerpos circulantes anti-IgG adheridos a las desmogleínas intercelulares. En el PVI positiva en 80 a 90% de los casos y puede ser negativa en pacientes con enfermedad localizada o en fase temprana⁴³.

9.4 Prueba de Tzanck

El citodiagnóstico o prueba de Tzanck permite descubrir células acantolíticas o de Tzanck que son grandes, redondeadas o poligonales y basofílicas³⁰. Tiene sensibilidad de 100%, pero especificidad de apenas 43.4%, y a través de ella no puede determinarse el tipo de pénfigo^{44, 45}.

9.5 Títulos de anticuerpos

Los títulos de anticuerpos antiepiteliales circulantes se correlacionan en general con la actividad de la enfermedad y permiten evaluar la respuesta terapéutica, la presencia anticuerpos contra desmosomas IgG representan un riesgo de recaída de 57% y su ausencia de tan sólo 24%^{7, 26, 41}.

En el PP, los anticuerpos están dirigidos contra proteínas de la familia de las plaquinas, como la desmoplaquina, periplaquina y envoplaquina, además de anticuerpos contra las desmogleínas 1 y 3^{7, 26, 30}.

9.6 Técnica enzimática ELISA

La técnica enzimática ELISA permite evaluar la especificidad de los anticuerpos antiepiteliales que están dirigidos contra la desmogleína 1 en el PF y el PFE, y contra la desmogleína 3 en el vulgar³⁰.

9.7 Otras pruebas

El inmunoblot y la inmunoprecipitación son técnicas que detectan antígenos epidérmicos a los que se unen los anticuerpos circulantes de pacientes con pénfigo; sin embargo, son complicadas, costosas y poco disponibles, por lo que no se utilizan de primera intención para el diagnóstico de este padecimiento²⁶.

9.8 Datos de laboratorio

Los datos de laboratorio en los pacientes con pénfigo pueden reflejar anemia, leucocitosis, eosinofilia, disminución de la concentración de las proteínas plasmáticas, inversión en la proporción entre albúmina y globulina con aumento de la sedimentación globular²⁹.

10. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El PVI debe diferenciarse de otras enfermedades en base a su presentación clínica. Así, en el caso de lesiones orales, el diagnóstico diferencial incluye: estomatitis herpética, eritema multiforme, liquen plano ampolloso y penfigoide, ampolloso y cicatrizal. Por su parte, las lesiones cutáneas deben distinguirse de otras enfermedades ampollasas diferentes del pénfigo como el penfigoide ampolloso, el eritema multiforme, la enfermedad de Haley-Haley y la dermatitis acantolítica transitoria⁴⁶.

11. TRATAMIENTO

La elección del tratamiento debe basarse en la severidad de la enfermedad al momento del diagnóstico, en factores propios del paciente como la edad, estado general de salud o padecimientos preexistentes, y en las características del fármaco como: su inicio de acción, el nivel de recomendación, la calidad de evidencia, los efectos adversos y el costo⁴⁷.

El pénfigo es una enfermedad que no se cura, solo se controla, actualmente solo existen tratamientos paliativos, basados principalmente en la inmunosupresión⁴. Los pacientes vistos por primera vez con cuadros graves deben ser hospitalizados, con vigilancia estrecha de nuevas lesiones en piel, control hidroelectrolítico y constantes hemodinámicas.

El tratamiento consta de tres fases⁴⁸.

11.1 Fase de control

La intensidad del tratamiento se incrementa rápidamente hasta conseguir suprimir la actividad de la enfermedad. Se recomienda una duración de semanas⁴⁸.

El tratamiento debe ajustarse a la extensión y el grado de progresión de la enfermedad. Los pacientes con pénfigos extensos o rápidamente progresivos deben ser hospitalizados para poder regular la dosis del medicamento inicial, detectar y tratar de forma inmediata las complicaciones³⁸.

Debe iniciarse tratamiento con PDN a dosis preferente de 1 mg/kg al día. Si no hay respuesta favorable a 3 semanas de tratamiento, debe incrementarse la dosis hasta 2 mg/kg diario para alcanzar la remisión de la enfermedad o bien agregar un adyuvante al tratamiento. De no obtener respuesta y de acuerdo con las condiciones específicas del paciente, debe considerarse la administración de metilprednisolona (MPD) o dexametasona (DMS) en pulsos. La dosis de MPD es de 250-1000 mg o 10-20 mg/kg y la de la DMS es de 2-5 mg/kg, ambas se pueden administrar en 250-500 ml de solución glucosada al 5% en una infusión para 3 horas, 1 vez al día idealmente por la mañana (a las 8:00 hrs) durante 3-5 días seguidos. En este contexto, 500 mg de MPD y 100 mg de DMS se consideran equivalentes a 625 mg de PDN³².

Es importante que durante el pulso, se vigilen los posibles efectos secundarios tales como crisis convulsivas, hipertensión, alteraciones hidroelectrolíticas, cardiopatía y pancreatitis^{34, 38, 49}.

De no responder al esteroide, la siguiente opción terapéutica es la adición de un coadyuvante^{25, 26}; algunos de ellos actúan como “ahorradores de esteroide”³².

Hay algunos autores que sugieren prescribir desde el inicio los corticoesteroides sistémicos con algún agente coadyuvante^{25, 26, 42}. La terapia adyuvante busca sinergizar los efectos con otras drogas combinadas y así, disminuir la exposición

acumulativa de los esteroides, reduciendo el riesgo de secuelas en los pacientes²⁵.

La azatioprina (AZT) es el adyuvante más utilizado en 90% de los casos a dosis de 1-3 mg/kg/día por 6 semanas, seguido de la ciclofosfamida (CF) indicada a dosis de 50-100 mg/día³².

Los pulsos de CF y DMS consisten en la administración intravenosa de DMS 100 mg durante 3 días consecutivos, con la adición en el segundo día o después del tercer día de un pulso con 500 mg de CF. Posteriormente iniciar 50 mg de CF oral y/o PDN oral a dosis de 0.5-1 mg/kg/día, hasta que se logre una remisión parcial de la enfermedad (después de 6 meses en promedio), la dosis oral debe continuarse por más de un año cuando se logre la remisión completa. El número de pulsos con CF y DMS varía de acuerdo a la severidad del PVI y de sus complicaciones, tres pulsos serán suficientes en la mayoría de los casos para inducir la remisión clínica^{25, 26, 32, 42}.

Si no hay respuesta favorable, se puede optar por otros adyuvantes como el mofetil micofenolato a dosis de 2 a 3 g/día o el metotrexate (MTX) a dosis de 12-30 mg/semana^{25, 26, 32, 42}.

Otras opciones son la inmunoglobulina a dosis de 2 gr/kg por ciclo dividida en tres a cinco días consecutivos cada tres a cuatro semanas hasta lograr la remisión, la dapsona 50-200 mg/día y algunos autores mencionan el clorambucil indicado a una dosis de 0.1 a 0.15 mg/kg/día^{26, 32, 42}.

Se han propuesto también la plasmaféresis cuyo objetivo es eliminar los anticuerpos circulantes, la fotoforesis extracorpórea, las tetraciclinas solas o en

combinación con nicotinamida (2 y 1.5 gr/día respectivamente) o 50-200 mg de minociclina³².

En casos persistentes se ha propuesto el uso de rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 que reduce el número de células B autoreactivas (dosis semanal de 375 mg/m² por cuatro semanas)³⁴ solo o en combinación con inmunoglobulina intravenosa^{50, 51}.

Otras opciones incluyen el uso de ciclosporina y sales de oro, sin embargo, en reportes recientes se ha observado que la ciclosporina no aporta mayor beneficio al tratamiento con corticoesteroides^{52, 53} por lo que no se recomienda al menos como primera elección. La terapia con sales de oro, por su parte, también se considera ineficaz en el 15 al 28% de los pacientes, y se ha reportado que en 17 a 35% de ellos los efectos secundarios son suficientes para interrumpir el tratamiento^{48, 54}.

Cabe mencionar que ante la inmunosupresión inducida en estos pacientes se debe iniciar manejo con isoniazida para prevenir la tuberculosis pulmonar, así como un antimicótico en casos de candidosis agregada, que se presenta hasta en un 26% de estos pacientes^{20, 30}.

11.2 Fase de consolidación

El tratamiento durante esta fase, consiste en mantener la dosis de medicamentos necesaria para el control hasta que la mayor parte de las lesiones haya desaparecido; esta fase debe durar semanas, no meses⁴⁷.

11.3 Fase de mantenimiento

Consiste en el descenso paulatino de las dosis hasta conseguir el nivel más bajo del medicamento que suprima la aparición de lesiones nuevas con el objetivo de suspender el fármaco⁴⁷. Esto último es algo que sigue en controversia, el hecho de continuar o discontinuar los esteroides e inmunosupresores en estos pacientes no se ha homogeneizado. Se han propuesto esquemas de seguimiento en donde los pacientes con remisión completa o en terapia de más de 6 meses, se les tome una biopsia con inmunofluorescencia y si el paciente muestra positividad en las pruebas, se continua el tratamiento por 6 meses más y se repite la biopsia con inmunofluorescencia hasta que salga negativo, en ese momento se suspende cualquier tratamiento²⁵.

En aproximadamente un tercio de los pacientes se podrá interrumpir todo el tratamiento y permanecerán libres de lesiones durante meses o incluso años³⁸.

Algunas propuestas para la fase de mantenimiento son: una vez alcanzada la remisión completa, y después de la etapa de mantenimiento (seis a diez semanas), se pueden seguir diversos esquemas de reducción de esteroides:

- Cada dos semanas se reduce 50% la dosis⁴⁹.
- Cada dos a cuatro semanas se quitan 10 a 20 mg. Una vez que se llega a 40 mg diarios, comienza a disminuirse la dosis del segundo día 5 a 10 mg cada dos a cuatro semanas, hasta que se alcanzan 40 mg cada 48 horas. Continúa la disminución de la misma manera hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 5 mg cada 48 horas⁵⁵.

En dosis superiores a 60 mg/día se reducen 20 mg/día cada semana; en dosis de 30 a 60 mg/día se reducen 10 mg/día, también cada semana, y en dosis menores a 30 mg/día se reducen 5 mg/día por semana⁵⁶.

Los tratamientos adyuvantes también pueden irse reduciendo, aunque como sus efectos secundarios suelen ser menores que los de los corticoides, se suelen mantener durante más tiempo³⁸. Si aparecen nuevas lesiones cuando se disminuye la dosis, se pueden tratar con corticoesteroides intralesionales, pero si tras 2 semanas continúan apareciendo lesiones, la dosis de PDN debe aumentarse en un 25-50% cada 1 o 2 semanas, hasta que dejen de aparecer nuevas lesiones y se curen las previas, procediendo después a un descenso gradual como el señalado anteriormente³⁸.

A lo largo de todo el tratamiento, los pacientes deben evaluarse con frecuencia, sobre todo cuando la enfermedad está activa o cuando se está disminuyendo la medicación, puesto que el pénfigo es una enfermedad dinámica que responde rápidamente a los cambios en el tratamiento. En general, hay una buena correlación entre el título de anticuerpos antisustancia intercelular y la actividad de la enfermedad. Se recomienda monitorizar los títulos 1 vez a la semana en las fases 1 y 2, y 1 vez al mes en la fase 3. En esta fase nos puede ayudar a decidir el ritmo de descenso de la medicación: habrá que ser más cauto cuando los títulos de anticuerpos se mantengan estables y se podrá reducir más rápidamente si los títulos están disminuyendo³⁸.

11.4 Complicaciones secundarias a tratamiento

Las complicaciones del tratamiento con inmunomoduladores e inmunosupresores en estos pacientes, van más allá de infecciones pulmonares o micóticas; se han reportado casos de osteoporosis, osteopenia, fracturas patológicas^{25, 26}, motivo por el cual los pacientes deben seguir un protocolo de prevención de osteoporosis que contemple la administración de suplementos con calcio 1,000 a 1,500 mg/día con 800 UI/día de vitamina D. También se sugiere realizar densitometría ósea lumbar y femoral basal; en caso de encontrar indicios de osteoporosis, deben indicarse bisfosfonatos. Si se trata de mujeres posmenopáusicas, se inicia reemplazo hormonal, y en mayores de 60 años se da seguimiento anual con radiografía de columna en busca de fracturas patológicas recientes y antiguas⁵⁷.

Otras complicaciones secundarias al tratamiento con esteroides sistémicos son las infecciones cutáneas, la debilidad muscular, la catarata, la hipertensión arterial sistémica, las miopatías por esteroides, los cambios en el estado de ánimo y el sangrado gastrointestinal^{25, 26}.

La AZT induce hepatitis (4.4%) y cefalea (8.7%) asociada al uso de inmunoglobulina intravenosa (4.4%)²⁶.

12. PRONÓSTICO

La historia natural de la enfermedad, sin tratamiento, culmina en la muerte en el 50% de los casos a los 2 años del diagnóstico y en casi el 100% a los 5 años; estas estadísticas han cambiado desde el advenimiento de los corticoesteroides en la década de los 70's. Actualmente se reporta una mortalidad que va desde 5 hasta un 22%, con un promedio de 10%. Otros autores reportan una disminución

del 90% al 30%^{25, 26} Coronel-Pérez y cols. reportaron una mortalidad de 5% en población española²⁶.

Se ha comprobado que existen tres factores importantes de mal pronóstico, el primero es ser judío sefaradí, el segundo es la edad y el tercero es la afección a mucosas. También se ha reportado que a menor edad de inicio (menos de 40 años) es peor el pronóstico con un periodo de remisión más corto, más recaídas y menos oportunidad de inicio de la remisión, cabe mencionar que este no es un dato que se observe uniformemente en otros estudios, donde contrariamente se reporta que a mayor edad, peor pronóstico²⁵.

Pocos estudios han reportado la esperanza de vida en estos pacientes; en el oeste de Europa se han visto pacientes que han tenido una expectativa de vida por arriba de los 80 años, mientras que en otros países de la Unión Europea como Rumania la esperanza de vida es de 71.3 años⁷.

Finalmente, las causas de muerte en estos pacientes son por infecciones sistémicas con choque séptico causado principalmente por estafilococo dorado, y neumonía fulminante²⁰.

Como se reportó en líneas anteriores, en México no tenemos estudios epidemiológicos y clínicos que refieran el comportamiento del pénfigo en sus diferentes variantes, su evolución, respuesta al tratamiento y pronóstico, siendo estos, los principales motivos para la realización del presente estudio.

PARTE III. MATERIAL Y METODO

1. Planteamiento del problema

El pénfigo engloba a un grupo de enfermedades cuya incidencia mundial se desconoce, se calcula que el pénfigo profundo de tipo vulgar tiene una incidencia mundial de 0.76 a 5 casos por cada 100,000 habitantes al año. Son pocos los países que han calculado datos estadísticos del pénfigo, entre ellos, EUA, Irán, Rumania, Arabia Saudita, Francia, Turquía, Bulgaria, Túnez, Finlandia, Grecia, Italia y Alemania. Hasta ahora no existen estudios en población mexicana que determinen datos epidemiológicos de los pacientes con pénfigo y sus variantes.

2. Justificación

El pénfigo es una patología, que se da a nivel mundial con predominio en algunos grupos poblacionales, 3.5% de los afectados a nivel mundial son hispano latinos, la falta de estudios epidemiológicos en México, nos obliga a determinar los datos estadísticos en nuestra población hospitalaria en el servicio de Dermatología, con el objetivo futuro de hacer un estudio mexicano multicéntrico y comparar los datos con los publicados a nivel internacional. Se realizó este estudio, además, para fines de tesis.

3. Objetivo General

Determinar la prevalencia y las características del pénfigo en el servicio de Dermatología del Hospital General de México en el periodo 1991-2011.

4. Metodología

a) Tipo y diseño del estudio

Estudio retrolectivo, descriptivo y observacional.

b) Población y tamaño de la muestra

Se hizo una selección de expedientes de la consulta externa y hospitalización del servicio de Dermatología del Hospital General de México que cumplieran con los criterios de selección.

c) Criterios de inclusión

Expedientes completos de pacientes valorados en el servicio de Dermatología del Hospital General de México, en consulta externa u hospitalización, con diagnóstico documentado de Pénfigo (Foliáceo, Seborreico, Vulgar o Vegetante), con un rango de edad entre 18-80 años, sexo masculino y femenino, en el periodo de 1991-2011.

d) Criterios de no inclusión

Expedientes incompletos

e) Variables evaluadas

Edad

- ❖ Categoría.- Cuantitativa.
- ❖ Escala de medición.- Discreta.
- ❖ Unidad de medición.- Años.
- ❖ Operacionalización.- Años cumplidos al momento de iniciar el estudio.

Género

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Nominal (Dicotómica).
- ❖ Unidad de medición.- Genotipo hombre o mujer.

❖ Operacionalización.- El género al que pertenezca de nacimiento el paciente.

Tipo de pénfigo

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Nominal.
- ❖ Unidad de medición.- Vulgar, seborreico, vegetante, foliáceo, paraneoplásico.
- ❖ Operacionalización.- Tipo de pénfigo documentado que presenta el paciente.

Edad de inicio

- ❖ Categoría.- Cuantitativa.
- ❖ Escala de medición.- Discreta.
- ❖ Unidad de medición.- Años.
- ❖ Operacionalización.- Años cumplidos al inicio del pénfigo.

Síntoma inicial

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Nominal.
- ❖ Unidad de medición.- Mucosa, piel cabelluda, periungueal.
- ❖ Operacionalización.- La topografía de la piel en la cual iniciaron las primeras lesiones del pénfigo.

Leucocitos

- ❖ Categoría.- Cuantitativa.
- ❖ Escala de medición.- Continua.

- ❖ Unidad de medición.- $\times 10^3/\mu\text{L}$
- ❖ Operacionalización.- Recuento total de glóbulos blancos, reportado en la biometría hemática.

Neutrófilos

- ❖ Categoría.- Cuantitativa.
- ❖ Escala de medición.- Continua.
- ❖ Unidad de medición.- %
- ❖ Operacionalización.- Porcentaje de glóbulos blancos de tipo granulocito reportado en la biometría hemática.

Eosinófilos

- ❖ Categoría.- Cuantitativa.
- ❖ Escala de medición.- Continua.
- ❖ Unidad de medición.- %
- ❖ Operacionalización.- Porcentaje de leucocitos de tipo granulocito pequeño derivado de la médula ósea, reportado en la biometría hemática.

Linfocitos

- ❖ Categoría.- Cuantitativa.
- ❖ Escala de medición.- Continua.
- ❖ Unidad de medición.- %
- ❖ Operacionalización.- Porcentaje de glóbulos blancos de tipo agranulocito reportado en la biometría hemática.

Hemoglobina

- ❖ Categoría.- Cuantitativa.

- ❖ Escala de medición.- Continua.
- ❖ Unidad de medición.- g/dL
- ❖ Operacionalización.- Cantidad de heteroproteína en la sangre que transporta oxígeno reportado en la biometría hemática.

Hematocrito

- ❖ Categoría.- Cuantitativa.
- ❖ Escala de medición.- Continua.
- ❖ Unidad de medición.- %
- ❖ Operacionalización.- Porcentaje ocupado por glóbulos rojos del volumen total de la sangre reportado en la biometría hemática.

Plaquetas

- ❖ Categoría.- Cuantitativa.
- ❖ Escala de medición.- Discreta.
- ❖ Unidad de medición.- $\times 10^3/uL$
- ❖ Operacionalización.- Recuento de fragmentos citoplasmáticos carentes de núcleo en el torrente sanguíneo reportado en la biometría hemática.

Albúmina

- ❖ Categoría.- Cuantitativa.
- ❖ Escala de medición.- Continua.
- ❖ Unidad de medición.- g/dL
- ❖ Operacionalización.- Cantidad de proteína sintetizada en el hígado que se encuentra en el torrente sanguíneo.

Acantótesis

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Nominal.
- ❖ Unidad de medición.- si, no
- ❖ Operacionalización.- Es la pérdida de la cohesión intercelular de las células epidérmicas que lleva a la formación de hendiduras y ampollas, reportado en la biopsia de piel.

Tipo celular inflamatorio

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Nominal.
- ❖ Unidad de medición.- eosinófilo, linfocito, neutrófilo
- ❖ Operacionalización.- Es el tipo celular predominante reportado en el dictado histopatológico.

Necrosis

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Nominal.
- ❖ Unidad de medición.- si, no
- ❖ Operacionalización.- Presencia o ausencia de una alteración morfológica del núcleo de los queratinocitos que se vuelva hipercromático o fragmentado, o bien que puede persistir en forma de silueta nuclear, reportado en la biopsia de piel.

IgG

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Nominal.

- ❖ Unidad de medición.- si, no
- ❖ Operacionalización.- Presencia o ausencia de depósito tipo IgG, que se detecta en la piel del paciente a la inmunofluorescencia directa.

IgA

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Nominal.
- ❖ Unidad de medición.- si, no
- ❖ Operacionalización.- Presencia o ausencia de depósito tipo IgA, que se detecta en la piel del paciente a la inmunofluorescencia directa.

IgM

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Nominal.
- ❖ Unidad de medición.- si, no
- ❖ Operacionalización.- Presencia o ausencia de depósito tipo IgM, que se detecta en la piel del paciente a la inmunofluorescencia directa.

Fibrinógeno

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Nominal.
- ❖ Unidad de medición.- si, no
- ❖ Operacionalización.- Presencia o ausencia de moléculas de fibrinógeno a la inmunofluorescencia directa.

Complemento

- ❖ Categoría.- Cualitativa.

- ❖ Escala de medición.- Nominal.
- ❖ Unidad de medición.- si, no
- ❖ Operacionalización.- Presencia o ausencia de anticuerpos en la inmunofluorescencia directa.

Anticuerpos antinucleares (ANA)

- ❖ Categoría.- Cuantitativa.
- ❖ Escala de medición.- Continua.
- ❖ Unidad de medición.- %
- ❖ Operacionalización.- Títulos de anticuerpos medidos en sangre del paciente.

Patrón ANA

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Nominal.
- ❖ Unidad de medición.- Homogéneo, moteado, centrómero, nucleolar.
- ❖ Operacionalización.- Patrón de los títulos de anticuerpos antinucleares medidos en sangre del paciente.

SCA inicial/semana 1/2/3/4/6/8, mes 3/4/5/6/7/8/9/10/11/12

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Ordinal.
- ❖ Unidad de medición.- %
- ❖ Operacionalización.- Porcentaje de superficie corporal afectada en el paciente, al momento del diagnóstico y durante el seguimiento.

Severidad

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Ordinal.
- ❖ Unidad de medición.- leve, moderado, severo.
- ❖ Operacionalización.- Grado de afección cutánea al momento del diagnóstico en base a la superficie corporal afectada (Leve= $<2\%$, Moderado= 2-10%, Severo $>10\%$).

Fenotipo inicial/mes 1/2/3/4/5/6

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Nominal.
- ❖ Unidad de medición.- Mucoso, Mucocutáneo, Cutáneo.
- ❖ Operacionalización.- Topografía del cuerpo que puede ser piel, mucosa o ambos en la cual se manifestó la lesión inicial del pénfigo.

Dosis PDN control

- ❖ Categoría.- Cuantitativa.
- ❖ Escala de medición.- Continua.
- ❖ Unidad de medición.- Gramos.
- ❖ Operacionalización.- Dosis acumulada de prednisona en gramos para alcanzar el control del pénfigo (fase en la que dejan de aparecer nuevas lesiones y comienza la curación de lesiones establecidas).

Meses control

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Ordinal.

- ❖ Unidad de medición.- Meses.
- ❖ Operacionalización.- Tiempo en meses para alcanzar el control del pénfigo (fase en la que dejan de aparecer nuevas lesiones y comienza la curación de lesiones establecidas) a partir del primer día de tratamiento.

Dosis PDN remisión con tratamiento

- ❖ Categoría.- Cuantitativa.
- ❖ Escala de medición.- Continua.
- ❖ Unidad de medición.- Gramos.
- ❖ Operacionalización.- Dosis acumulada de prednisona en gramos para alcanzar la remisión del pénfigo (ausencia de lesiones nuevas o antiguas, por al menos 2 meses) en tratamiento con 10 mg o más de prednisona al día.

Meses remisión con tratamiento

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Ordinal.
- ❖ Unidad de medición.- Meses.
- ❖ Operacionalización.- Tiempo en meses para alcanzar la remisión del pénfigo (ausencia de lesiones nuevas o antiguas, por al menos 2 meses) en tratamiento con 10 mg o más de prednisona al día.

Dosis PDN remisión sin tratamiento

- ❖ Categoría.- Cuantitativa.
- ❖ Escala de medición.- Continua.
- ❖ Unidad de medición.- Gramos.

- ❖ Operacionalización.- Dosis acumulada de prednisona en gramos para alcanzar la remisión del pénfigo (ausencia de lesiones nuevas o antiguas, por al menos 2 meses) con una terapia por debajo de 10 mg/día de prednisona.

Meses remisión sin tratamiento

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Ordinal.
- ❖ Unidad de medición.- Meses.
- ❖ Operacionalización.- Tiempo en meses para alcanzar la remisión del pénfigo (ausencia de lesiones nuevas o antiguas, por al menos 2 meses) con una terapia por debajo de 10 mg/día de prednisona.

Adyuvante

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Nominal
- ❖ Unidad de medición.- Azatioprina, Dapsona, Talidomida, Metotrexate
- ❖ Operacionalización.- Medicamento asociado al esteroide durante el tratamiento del pénfigo.

Mortalidad

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Nominal.
- ❖ Unidad de medición.- Vivo o finado.
- ❖ Operacionalización.- Defunción por pénfigo.

Tiempo de diagnóstico a muerte

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Ordinal.
- ❖ Unidad de medición.- Meses.
- ❖ Operacionalización.- Tiempo en meses del diagnóstico del pénfigo al día de defunción del paciente.

Tiempo de inicio de los síntomas al diagnóstico

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Ordinal.
- ❖ Unidad de medición.- Meses.
- ❖ Operacionalización.- Tiempo en meses del diagnóstico del inicio de los síntomas al diagnóstico del pénfigo.

Tiempo de recaída con tratamiento

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Ordinal.
- ❖ Unidad de medición.- Meses.
- ❖ Operacionalización.- Tiempo en meses del diagnóstico a la recaída (desarrollo de 3 o más lesiones por mes que no ceden sin tratamiento) bajo tratamiento con 10 mg o más de prednisona al día.

Tiempo de recaída sin tratamiento

- ❖ Categoría.- Cualitativa.
- ❖ Escala de medición.- Ordinal.
- ❖ Unidad de medición.- Meses.

- ❖ Operacionalización.- Tiempo en meses del diagnóstico a la recaída (desarrollo de 3 o más lesiones por mes que no ceden sin tratamiento) con tratamiento menor a 10 mg de prednisona.

f) Procedimiento

Se realizó la búsqueda de expedientes en el archivo del servicio de Dermatología del Hospital General de México, que cumplieron con los criterios de selección.

Una vez seleccionados los expedientes se procedió al llenado de las hojas de recolección de datos con los hallazgos encontrados en dichos expedientes. La variable *Superficie corporal afectada* se calculó mediante la regla de los 9 de Wallace, en base a lo reportado en la nota realizada en el expediente clínico al momento del diagnóstico. La regla de los 9 de Wallace, divide el cuerpo en secciones que representan el nueve por ciento del total del área de la superficie corporal. Se estima que el reparto en porcentaje sería el siguiente: cabeza y cuello: 9% , tronco anterior: 18% (tórax 9 y abdomen 9) , tronco posterior: 18% (parte alta espalda 9 y baja 9) , miembros inferiores (cada uno): 18% , miembros superiores (cada uno): 9% y periné: 1%.

Mediante el contenido de las hojas de recolección de datos se procedió al análisis de los mismos.

La presentación de los resultados se realizó mediante un análisis descriptivo presentado en tablas, gráficos, medidas de tendencia central y de dispersión.

5. Análisis de resultados

El análisis descriptivo de los resultados se realizó agrupando los datos mediante tablas y gráficos, y utilizando medidas de tendencia central y de dispersión.

6. Aspectos éticos y de bioseguridad

El presente estudio cumple con los acuerdos de la declaración de Helsinki en materia de investigación en humanos.

El presente es un estudio con riesgo menor al mínimo, es decir, no plantea en su estructura intervención alguna que ponga en riesgo al paciente.

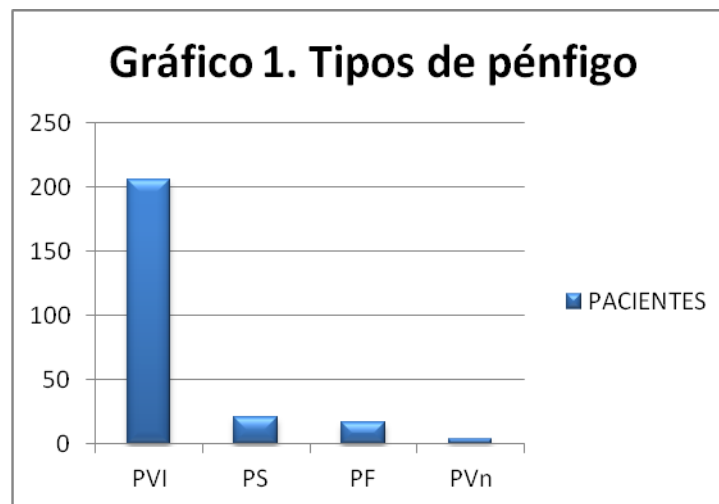
7. Resultados

Se seleccionaron un total de 291 expedientes, de los cuales se incluyeron 248.

Los datos obtenidos fueron clasificados de acuerdo al tipo de pénfigo documentado, así, se obtuvieron 206 expedientes de pacientes con PVI, 21 con PS, 17 con PF y 4 con PVn. Ver Tabla 8 y Gráfico 1.

Tabla 8. TIPO DE PÉNFIGO n= 248

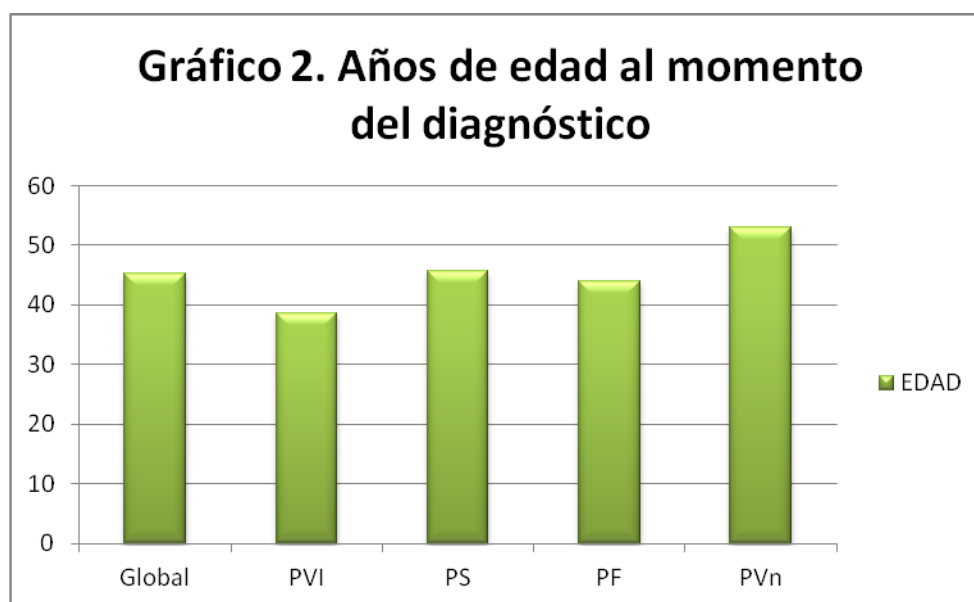
PVI n= 206 (83)	PS n= 21 (8)	PF n= 17 (7)	PVn n= 4 (2)
-----------------	--------------	--------------	--------------



Las características demográficas se resumen en la Tabla 9, en donde podemos observar que la media de edad en años al momento del diagnóstico, para los pacientes con PVI fue de 38.46 ± 11.88 años, para PS de 45.71 ± 17.97 años,

para PF de 44 ± 12.75 años y para PVn de 53 ± 20.16 años. Los pacientes con menor rango de edad fueron los diagnosticados con PVI y los de mayor rango con PVn. Ver Grafico 2.

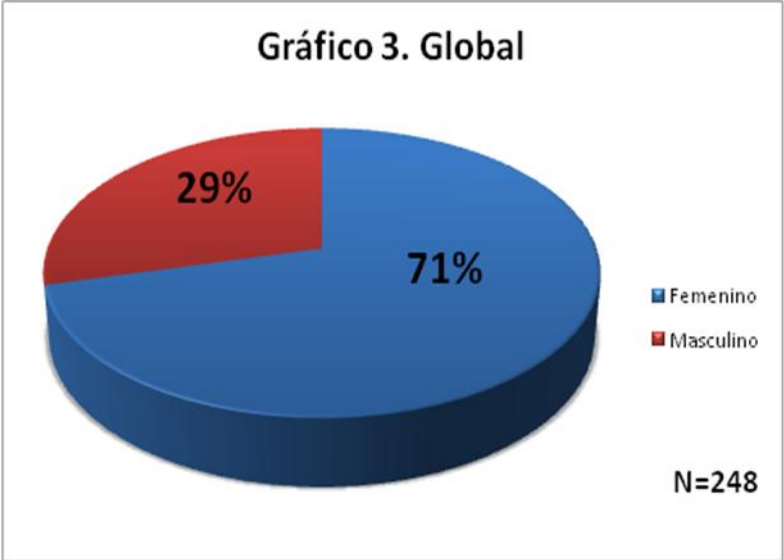
Tabla 9. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS					
	Global	PVI n= 206 (83)	PS n= 21 (8)	PF n= 17 (7)	PVn n= 4 (2)
Edad (años) \pm DE	45.29	38.46 ± 11.88	45.71 ± 17.97	44 ± 12.75	53 ± 20.16
Género					
Femenino	151	119 (58)	18 (86)	11 (65)	3 (75)
Masculino	95	85 (42)	3 (14)	6 (35)	1 (25)



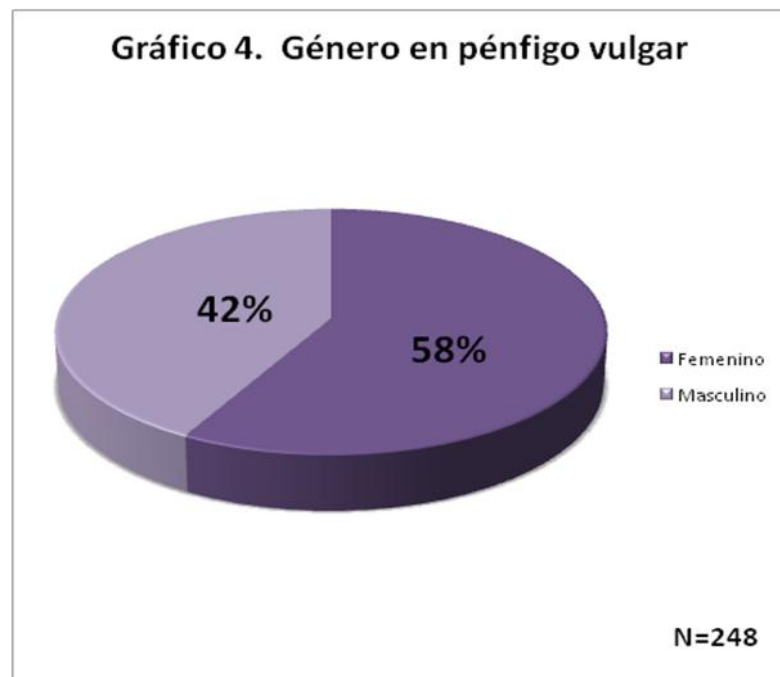
El grupo etario en el que se encontró el mayor número de casos, de manera global, está comprendido entre los 31-40 años, que coincide con el mayor rango de edad para PVI, PF y PVn. En el caso del PS el mayor rango de edad fue de 21-30 años. Ver Tabla 10.

Tabla 10. DISTRIBUCIÓN POR GRUPO ETÁRIO Y TIPOS DE PÉNFIGO					
Grupo etario	Global	P. Vulgar	P. Seborreico	P. Foliáceo	P. Vegetante
10-20	28	27	1	0	0
21-30	45	40	5	0	0
31-40	65	54	2	7	2
41-50	38	29	2	6	1
51-60	10	6	4	0	0
61-70	42	33	4	4	1
71-80	12	9	3	0	0
81-90	8	8	0	0	0

En cuanto al género, se encontró una importante predilección por el sexo femenino (71%) con respecto al sexo masculino (29%), con una relación hombre mujer de 1:2.4. Ver Gráfico 3.



En el PVI se reportaron 119 mujeres (58%) y 85 hombres (42%). Ver Gráfico 4.



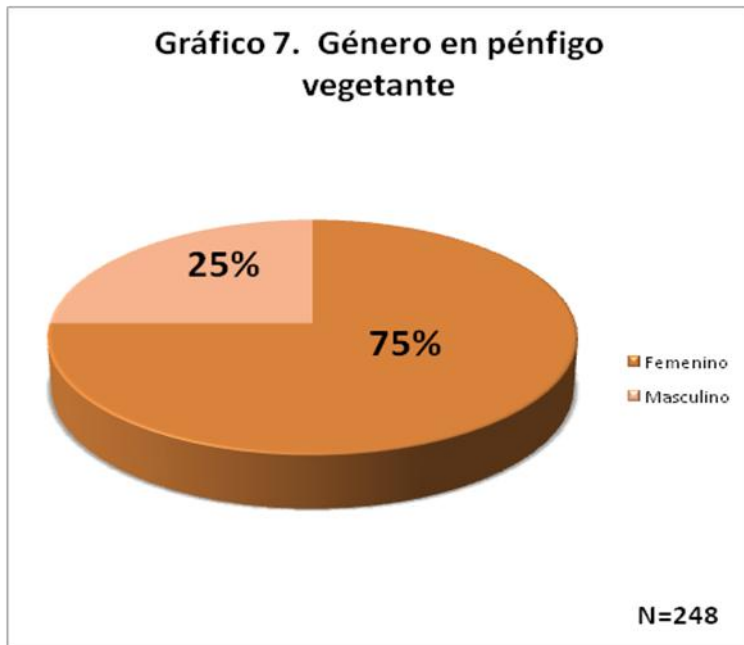
En el PS se reportaron 18 mujeres (86%) y 3 hombres (14%). Ver Gráfico 5.



En el PF se reportaron 11 mujeres (65%) y 6 hombres (35%). Ver Gráfico 6.



El menor número de pacientes reportados fue para el PVn en el que 3 eran mujeres equivalente a 75% y 1 hombre con 25%. Ver Gráfico 7.

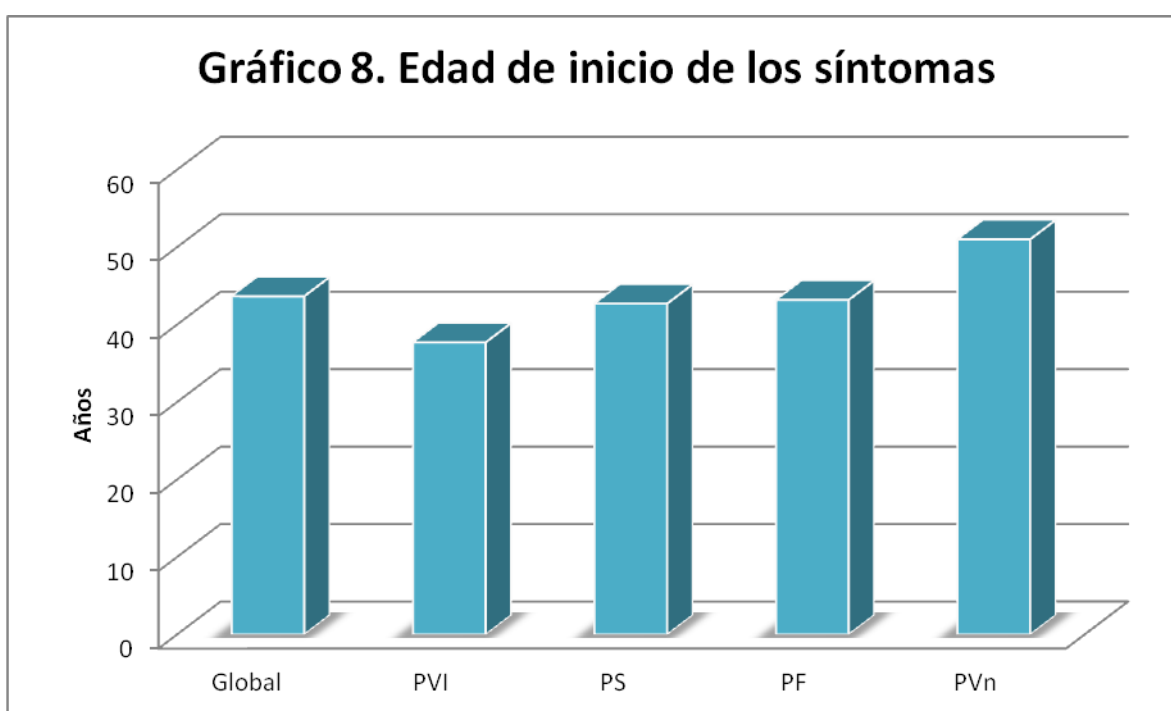


Otra variable evaluada, fue la Edad de inicio de los síntomas, donde el rango

de edad más temprano se encontró en el PVI con 37.7 ± 11.75 años, seguido del PS con 42.7 ± 17.14 años, después el PF con una edad inicial de 43.18 ± 12.13

años y finalmente se reporto que la edad de inicio más elevada fue en los pacientes con PVn con un promedio de 51 ± 18.92 años. Ver Tabla 11 y Gráfico 8.

Tabla 11. EDAD DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS EN AÑOS			
PVI	PS	PF	PVn
37.7 ± 11.75	42.7 ± 17.14	43.18 ± 12.13	51 ± 18.92

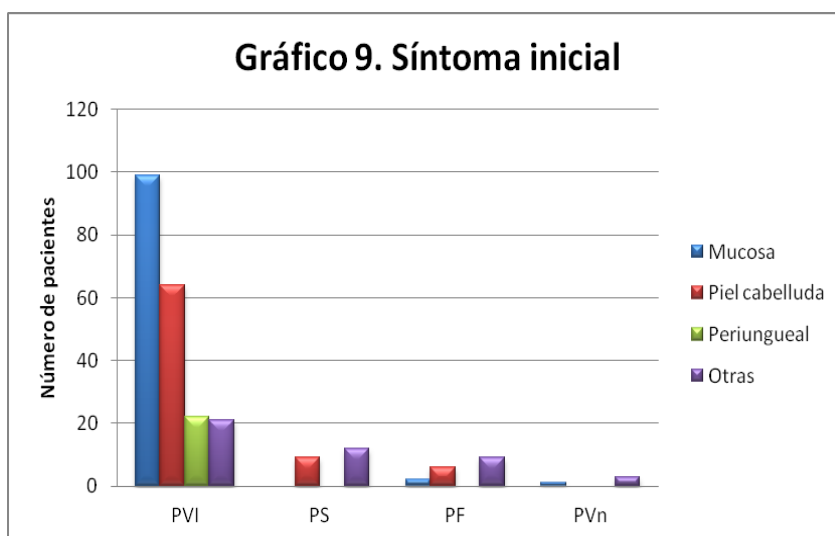


Se evaluó la topografía del síntoma inicial en cada tipo de pénfigo. Las regiones topográficas establecidas fueron mucosa, piel cabelluda, periungueal y otras. Un total de 102 pacientes (41.12%) presentaron síntomas al inicio de la enfermedad a nivel de mucosas, 79 pacientes (31.85%) en piel cabelluda, 22 pacientes (8.87%) en región periungueal y 45 pacientes (18.14%) en otra topografía.

La topografía más frecuente en el PVI fue la mucosa con 48% de los casos, seguido de la piel cabelluda en 31% de los casos, después la región periungueal

en 11%; y 10% otras regiones topográficas. En el caso del PS se encontró afección en piel cabelluda en el 43% de los casos, y 57% en otras regiones de la piel, ningún paciente evaluado con PS mostró lesiones en las mucosas o en la región periungueal. Los pacientes con PF mostraron mayor afección en otra topografía (53%) que en la mucosa, la piel cabelluda o la zona periungueal. Los pacientes diagnosticados con PVn mostraron afección en la mucosa en el 5% de los casos con ese tipo de pénfigo y en otras topografías diferentes a la piel cabelluda o periungueal en el 75% de los casos. Ver Tabla 12 y Gráfico 9.

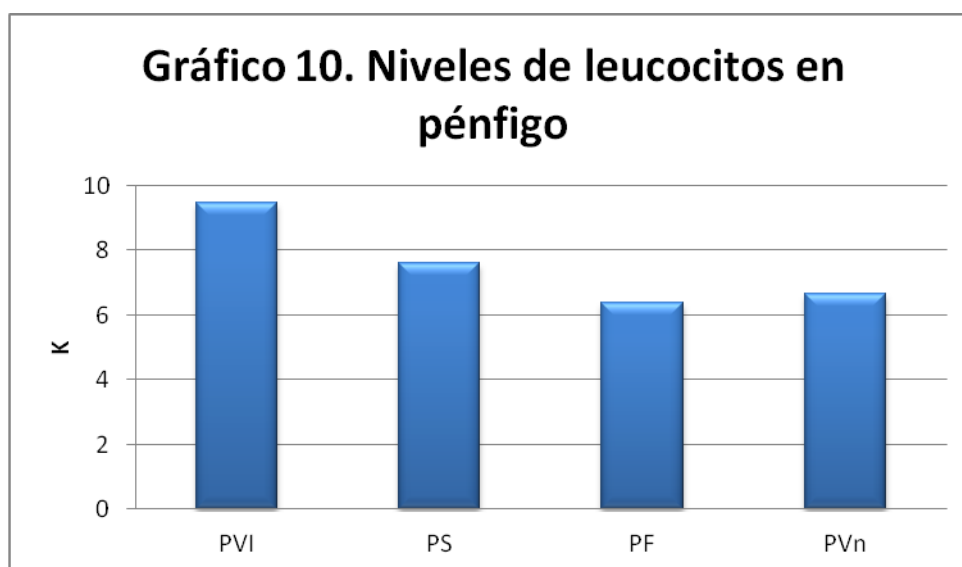
Tabla 12. SÍNTOMA INICIAL					
	Global # pacientes (% del total de la población)	PVI n= 206 (83)	PS n= 21 (8)	PF n= 17 (7)	PVn n= 4 (2)
Mucosa	102 (41.12%)	99 (48)	0 (0)	2 (12)	1 (5)
Piel cabelluda	79 (31.85%)	64 (31)	9 (43)	6 (35)	0 (0)
Periungueal	22 (8.87%)	22 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Otras	45 (18.14%)	21 (10)	12 (57)	9 (53)	3 (75)



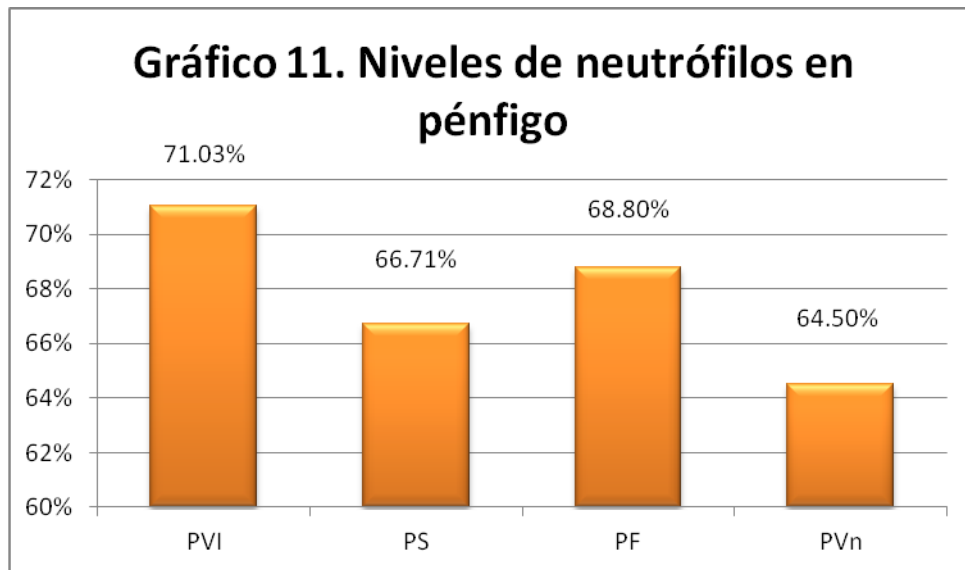
Los parámetros de laboratorio también se evaluaron en cada tipo de pénfigo, se registraron niveles de leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, plaquetas, hemoglobina, hematocrito y albumina (Ver Tabla 13 y Gráficos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 y 17)

Tabla 13. PARÁMETROS DE LABORATORIO EN PÉNFIGO				
	PVI	PS	PF	PVn
Leucocitos (K)	9.46 ± 3.58	7.6 ± 3.5	6.38 ± 1.72	6.67 ± 2.09
Neutrófilos (%)	71.03 ± 12.84	66.71 ± 11.27	68.8 ± 9.3	64.5 ± 16.14
Eosinófilos (cels/L)	353.05 ± 279.37	282 ± 203.64	400.71 ± 230.09	323.5 ± 245.22
Linfocitos (%)	20.3 ± 11.12	25.31 ± 11.92	25.33 ± 12.17	27.73 ± 7.1
Plaquetas (K)	293.73 ± 106.13	278.05 ± 100.73	275.56 ± 82.27	291.33 ± 59.6
Hemoglobina (g/L)	20.15 ± 8.26	13.51 ± 2.47	11.89 ± 2.17	14.03 ± 2.12
Hematocrito (%)	40.12 ± 5.64	41.36 ± 5.7	40.29 ± 3.5	41.08 ± 4.5
Albúmina (g/L)	1.65 ± 0.99	2.97 ± 1.32	1.08 ± 0.57	3.17 ± 0.5

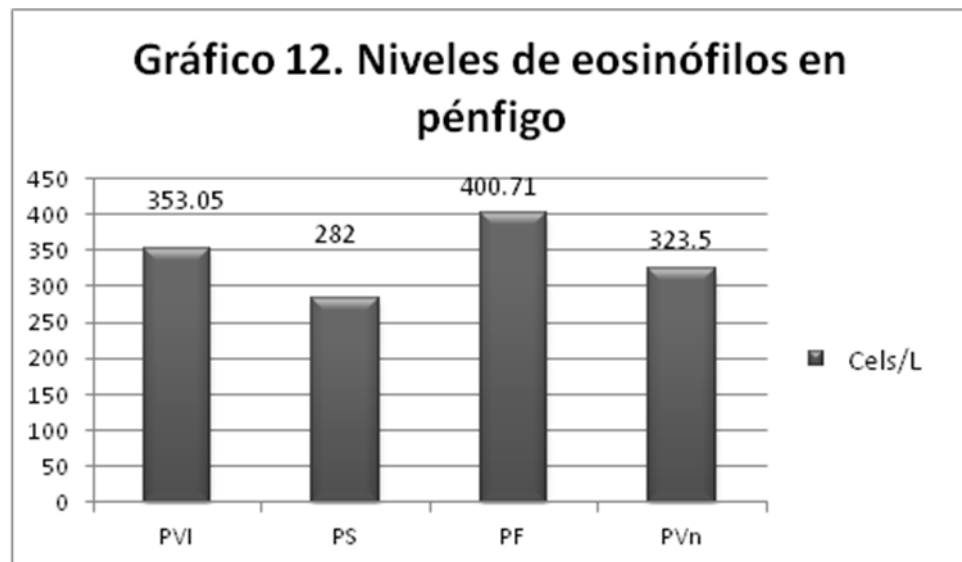
Ninguno de los grupos de pénfigo estudiados mostró leucocitosis. Ver Gráfico 10.



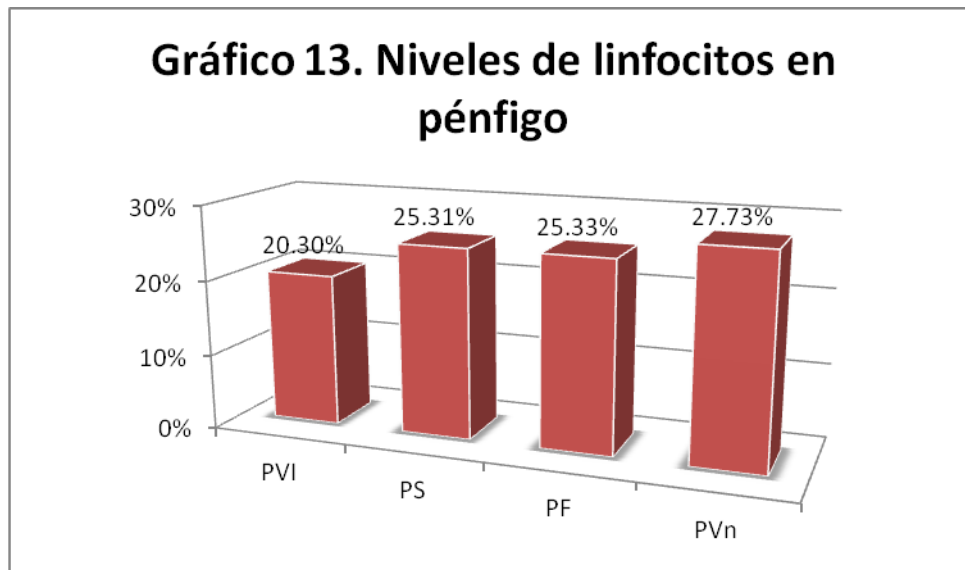
Los neutrófilos se mostraron dentro de rangos normales, con discreta neutrofilia en el grupo de PVI. Ver Gráfico 11.



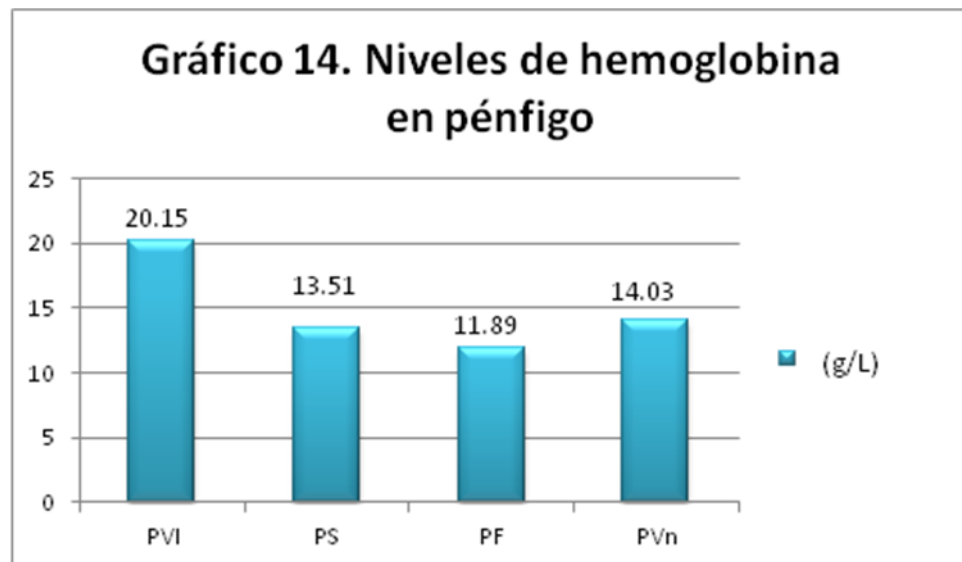
Se reportó eosinofilia en los grupos de PVI, PF y PVn, no así en el PS. Ver Gráfico 12.



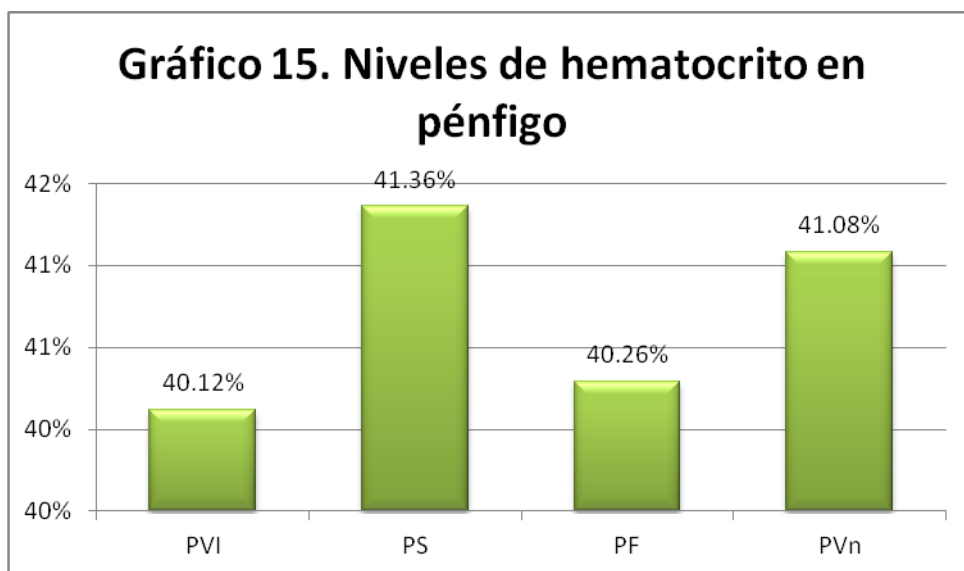
Los linfocitos se reportaron dentro de límites normales. Ver Gráfico 13.



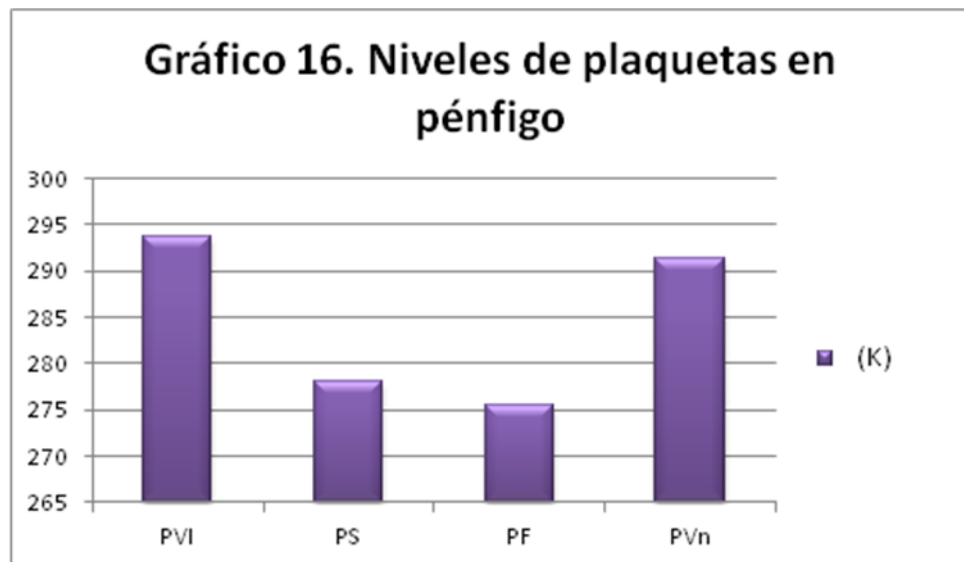
Se encontraron niveles de hemoglobina por debajo de 14 g/L en los grupos de PS y PF. Ver Gráfico 14.



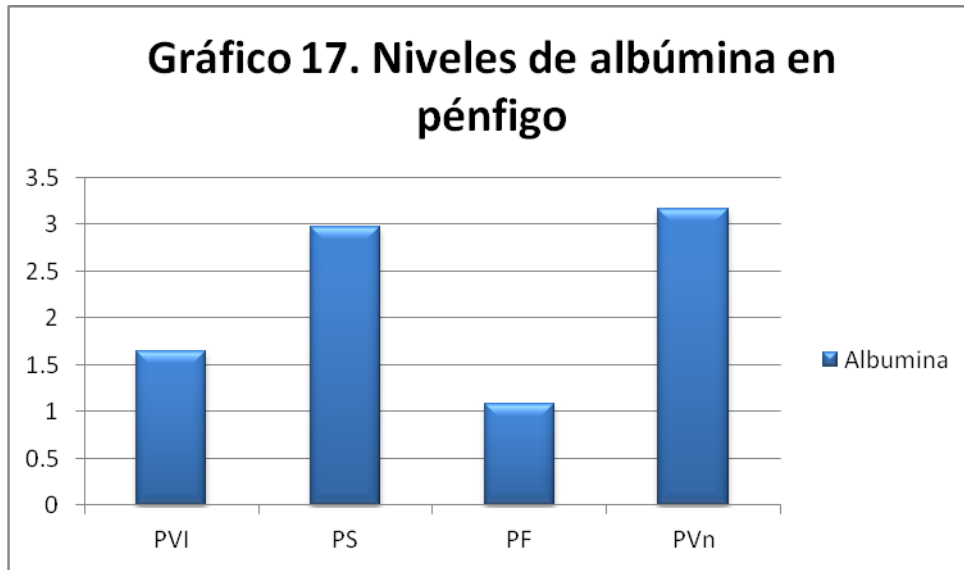
Los niveles de hematocrito en todos los grupos por debajo de 42%. Ver Gráfico 15.



Las plaquetas en rangos normales en todos los grupos. Ver Gráfico 16.



Se observó hipoalbuminemia en todos los grupos de pénfigo, principalmente en el PF y en el PVI. Ver Gráfico 17.



En el caso del pénfigo vulgar, los parámetros mayormente elevados fueron los eosinófilos con un rango de 353.05 ± 279.37 cels/L y las plaquetas en 293.73 ± 106.13 K. Ver Gráfico 18 y Tabla 14.

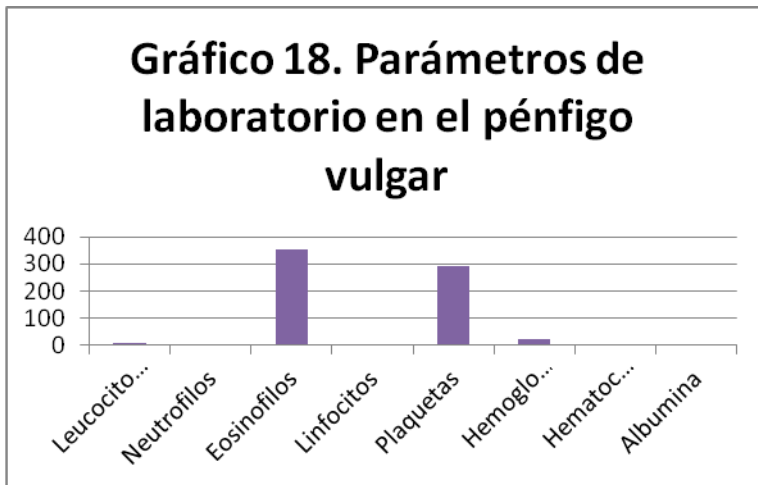
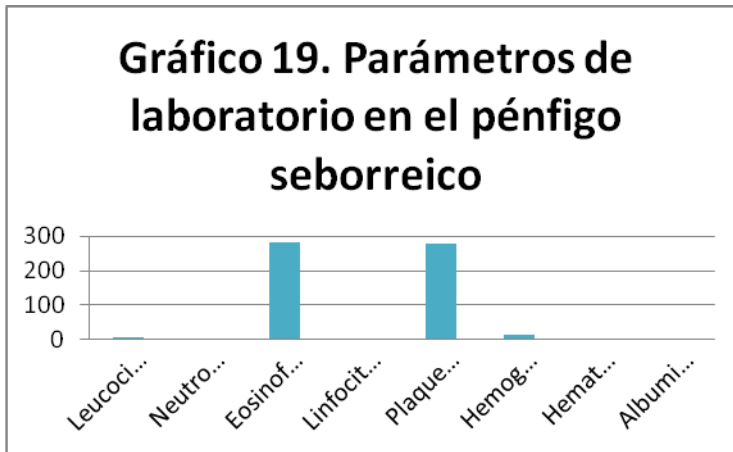


Tabla 14. PARÁMETROS DE LABORATORIO EN PVI

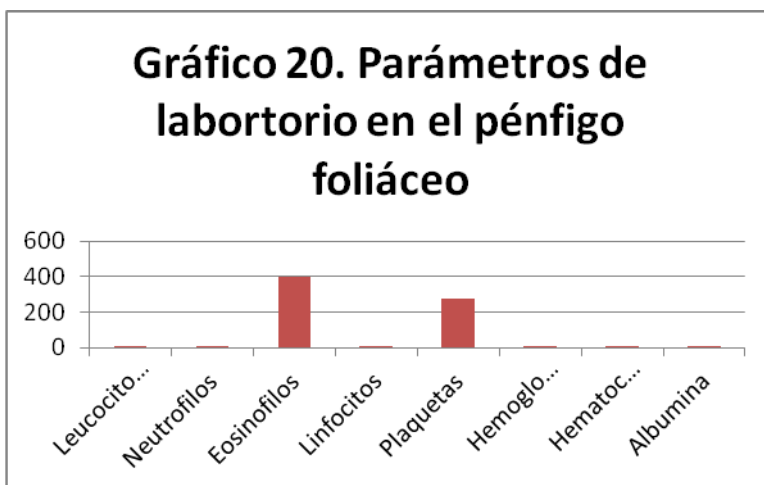
Leucocitos (K)	9.46 ± 3.58
Neutrófilos (%)	71.03 ± 12.84
Eosinófilos (cels/L)	353.05 ± 279.37
Linfocitos (%)	20.3 ± 11.12
Plaquetas (K)	293.73 ± 106.13
Hemoglobina (g/L)	20.15 ± 8.26
Hematocrito (%)	40.12 ± 5.64
Albúmina (g/L)	1.65 ± 0.99

En el PS, al igual que en el PVI, el parámetro más sobresaliente fue el de los eosinófilos que se reportaron en un rango de 282 ± 203.64 cels/L. Ver Gráfico 19 y Tabla 15.



Leucocitos (K)	7.6 ± 3.5
Neutrófilos (%)	66.71 ± 11.27
Eosinófilos (cels/L)	282 ± 203.64
Linfocitos (%)	25.31 ± 11.92
Plaquetas (K)	278.05 ± 100.73
Hemoglobina (g/L)	13.51 ± 2.47
Hematocrito (%)	41.36 ± 5.7
Albúmina (g/L)	2.97 ± 1.32

Los niveles más sobresalientes en el PF fueron también los eosinófilos reportados en 400.71 ± 230.09 cels/L y las plaquetas en 275.56 ± 82.27 K. Ver Gráfico 20 y Tabla 16.



Leucocitos (K)	6.38 ± 1.72
Neutrófilos (%)	68.8 ± 9.3
Eosinófilos (cels/L)	400.71 ± 230.09
Linfocitos (%)	25.33 ± 12.17
Plaquetas (K)	275.56 ± 82.27
Hemoglobina (g/L)	11.89 ± 2.17
Hematocrito (%)	40.29 ± 3.5
Albúmina (g/L)	1.08 ± 0.57

Los eosinófilos y las plaquetas también se elevaron en mayor proporción que el resto de los parámetros en los pacientes con PVn. Ver Gráfico 21 y Tabla 17.

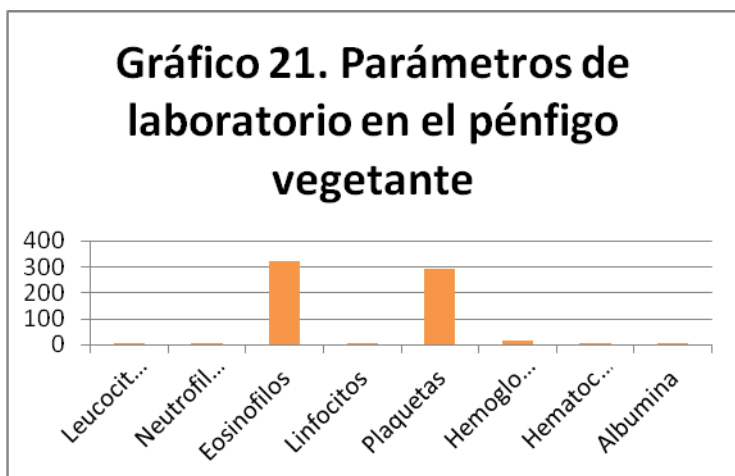


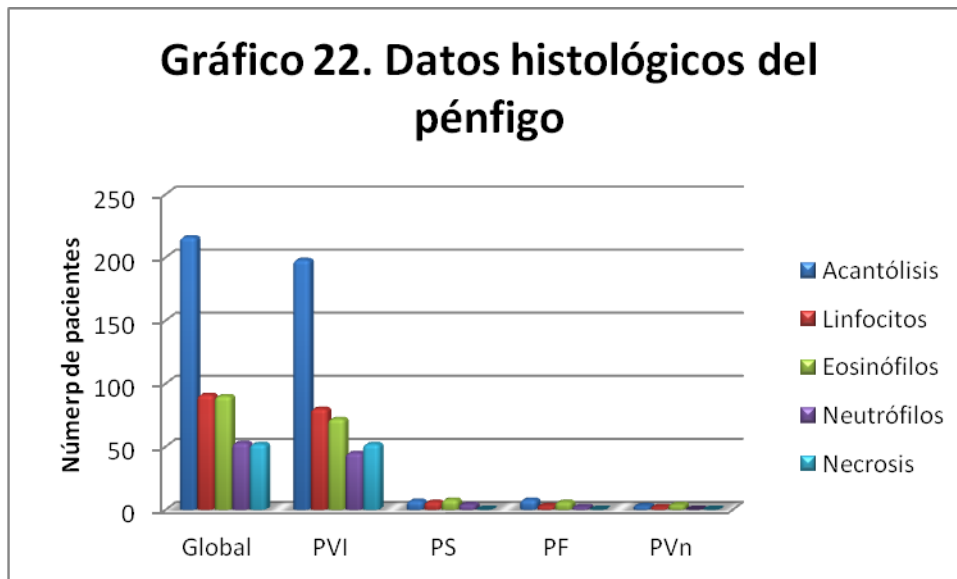
Tabla 17. PARÁMETROS DE LABORATORIO EN PVn

Leucocitos (K)	6.67 ± 2.09
Neutrófilos (%)	64.5 ± 16.14
Eosinófilos (cels/L)	323.5 ± 245.22
Linfocitos (%)	27.73 ± 7.1
Plaquetas (K)	291.33 ± 59.6
Hemoglobina (g/L)	14.03 ± 2.12
Hematocrito (%)	41.08 ± 4.5
Albúmina (g/L)	3.17 ± 0.5

Los datos del reporte histopatológico también fueron registrados, se encontró que la acantólisis fue el dato más frecuente en todos los tipos de pénfigo, reportada en 216 pacientes, seguida del infiltrado linfocítico en 91 pacientes, eosinófilos en 90 pacientes, neutrófilos en 53 pacientes y necrosis en 52 de ellos, siendo estos últimos todos portadores de PVI. Ver Tabla 18 y Gráfico 22.

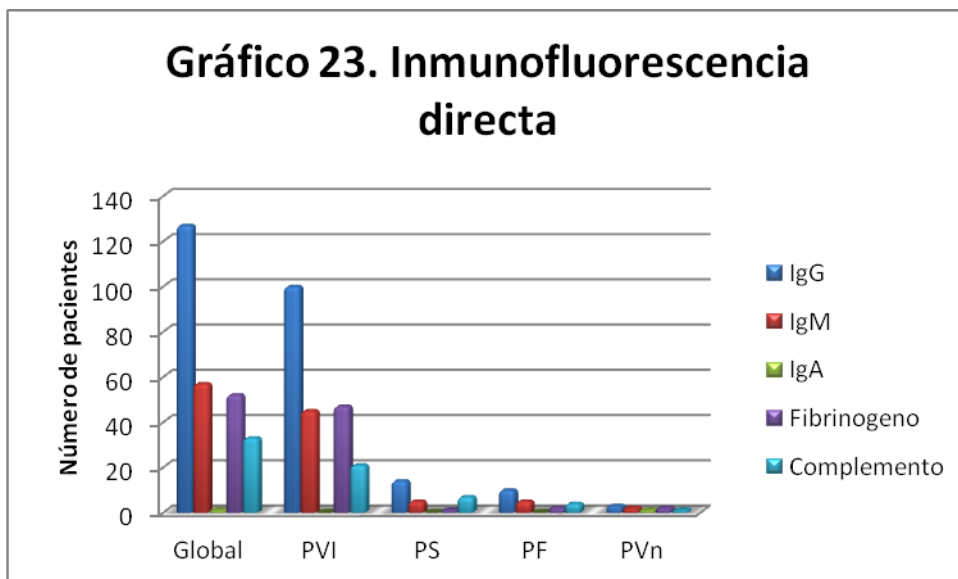
Tabla 18. DATOS HISTOPATOLÓGICOS EN PÉNFIGO

	PVI n= 206 (83)	PS n= 21 (8)	PF n= 17 (7)	PVn n= 4 (2)
Acantólisis	198 (96)	7 (33)	8 (47)	3 (75)
Linfocitos	80 (39)	6 (29)	3 (18)	2 (50)
Eosinófilos	72 (35)	8 (38)	6 (35)	4 (100)
Neutrófilos	45 (22)	4 (19)	2 (12)	0 (0)
Necrosis	52 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)



El reporte de la inmunofluorescencia directa se reportó positivo en el mayor número de casos de PVI; IgG en 100 pacientes, el fibrinógeno en 47 pacientes, IgM en 45 pacientes y el complemento en 21 de ellos. En el PS, PF y PVn la inmunofluorescencia para IgM fue mayormente positiva que el resto de los datos reportados por esta técnica. Ver Tabla 19 y Gráfico 23.

Tabla 19. INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA					
	Global	PVI n= 206 (83)	PS n= 21 (8)	PF n= 17 (7)	PVn n= 4 (2)
IgG	127	100 (100)	14 (66)	10 (59)	3 (75)
IgM	57	45 (22)	5 (24)	5 (29)	2 (50)
IgA	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)
Fibrinógeno	52	47 (23)	1 (5)	2 (12)	2 (50)
Complemento	33	21 (10)	7 (33)	4 (23)	1 (25)



Nueve pacientes del total de la muestra tenían registro de niveles de Anticuerpos Antinucleares con su respectivo patrón, seis de estos, pertenecían al grupo de PVI y tres al del PS. De los pacientes con PVI el patrón más frecuente fue el Homogéneo en 4 de ellos y en los pacientes con PS el moteado reportado en 2. Ver Tabla 20 y Gráfico 24 y 25.

Tabla 20. ANTICUERPOS ANTINUCLEARES				
	PVI n= 206 (83)	PS n= 21 (8)	PF n= 17 (7)	PVn n= 4 (2)
ANA	6 (3)	3 (14)	--	--
Patrón				
Homogéneo	4 (66)	1 (33)	--	--
Moteado	2 (33)	2 (66)	--	--

Gráfico 24. Anticuerpos antinucleares

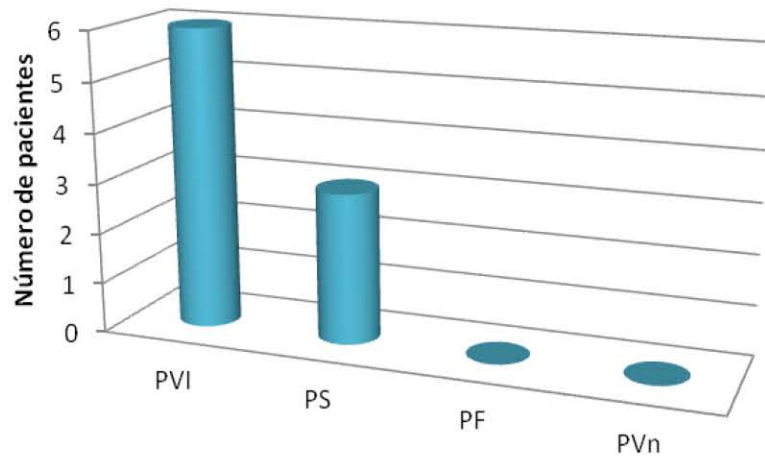
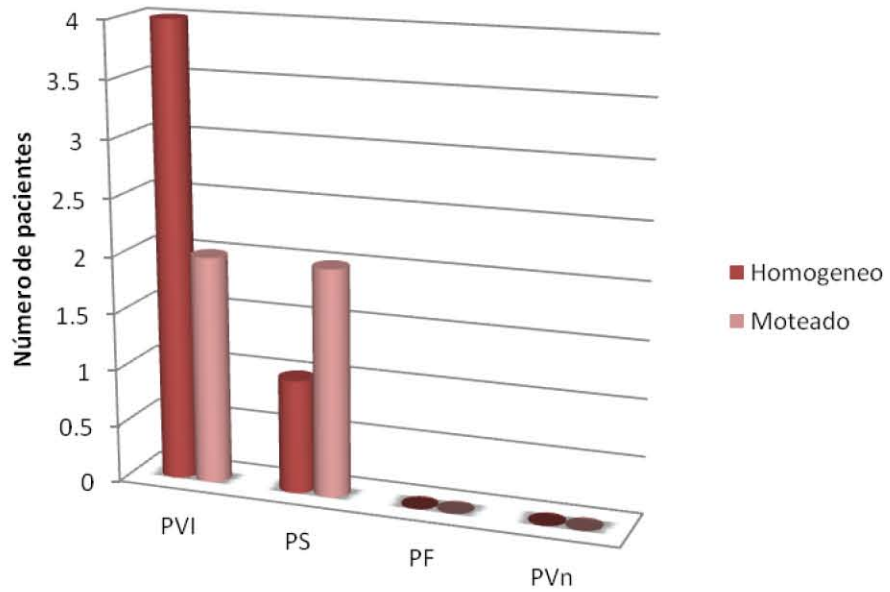
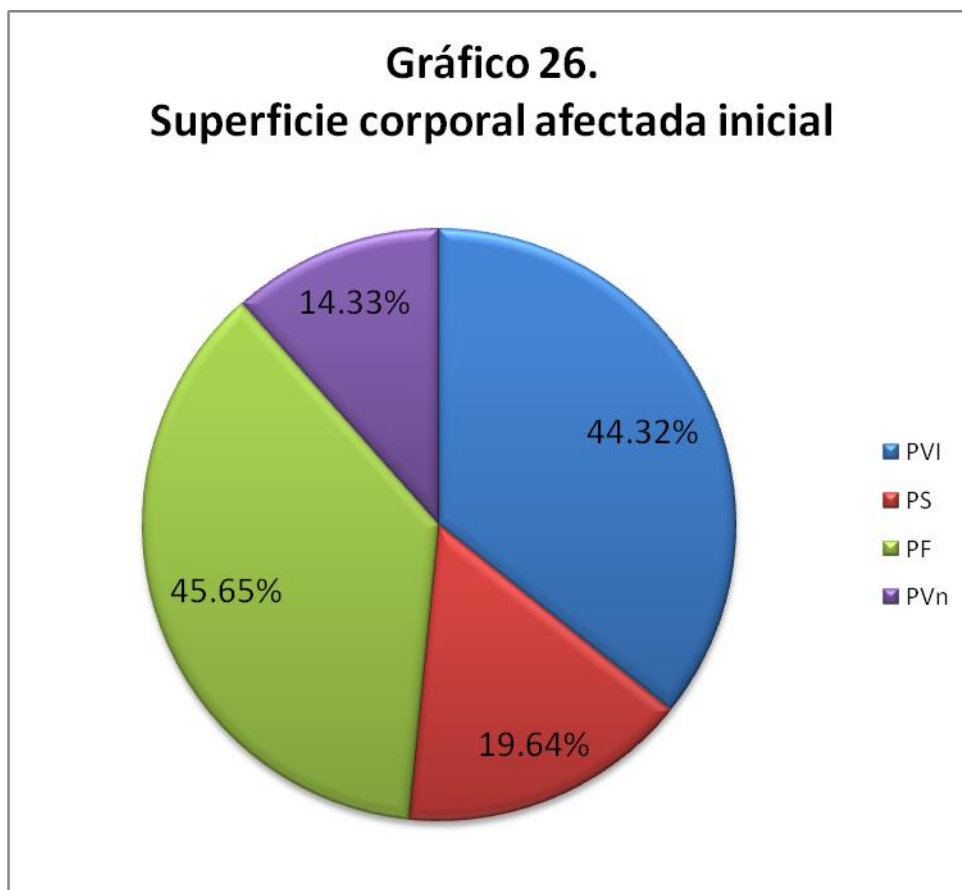


Gráfico 25. Patrón de ANAs



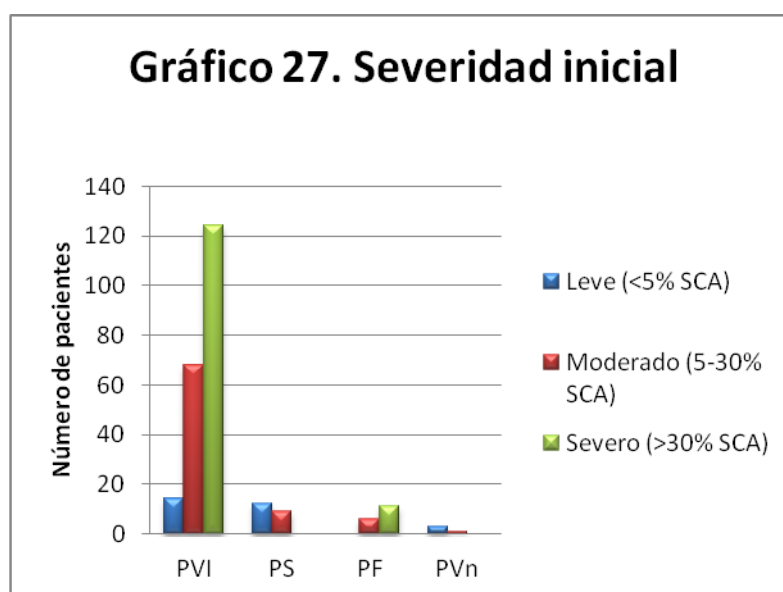
De acuerdo a las notas revisadas en cada expediente del estudio, se determinó la superficie corporal afectada (SCA) en porcentaje al momento del diagnóstico de cada paciente, encontrando que el mayor porcentaje afectado fue en los pacientes con PF con 45.65% de SCA afectada inicial, seguido del PVI con 44.32%, después el PS con 19.64% y al último el PVn con 14.33%. Ver Tabla 21 y Gráfico 26.

Tabla 21. SUPERFICIE CORPORAL AFECTADA INICIAL				
	PVI	PS	PF	PVn
SCA inicio (%)	44.32 ±	19.64 ±	45.65 ±	14.33 ±
	23.97	8.04	17.93	11.09



Así mismo, la severidad inicial del cuadro clínico se clasificó de acuerdo a la SCA; en leve con menos de 5% de SCA, moderado de 5-30% de SCA y severo con más de 30% de SCA. Así, encontramos que la mayoría de los pacientes con PVI presentaban cuadro clínico severo en 60% de los casos de ese grupo, en el PS predominó el cuadro clínico leve en 57% de los casos, en el PF la mayoría iniciaron con un cuadro severo en 65% de los casos y finalmente los pacientes con PVn presentaban al momento del diagnóstico un cuadro clínico leve en la mayoría de los casos reportados (75%) de ese tipo de pénfigo. Cabe mencionar, que ningún paciente de los grupos seborreico y vegetante presentó un cuadro clínico severo al momento del diagnóstico. Ver Tabla 22 y Gráfico 27.

Tabla 22. SEVERIDAD INICIAL (N=248 pacientes)				
	PVI n= 206 (83%)	PS n= 21 (8%)	PF n= 17 (7%)	PVn n= 4 (2%)
Leve (<5% SCA)	14 (7%)	12 (57%)	0 (0%)	3 (75%)
Moderado (5-30% SCA)	68 (33%)	9 (43%)	6 (35%)	1 (25%)
Severo (>30% SCA)	124 (60%)	0 (0%)	11 (65%)	0 (0%)



Los síntomas detectados al inicio del diagnóstico se evaluaron como *Fenotipo inicial* clasificando los resultados en mucoso, cutáneo y mucocutáneo, dependiendo de la topografía en la que se presentara el primer síntoma.

Los resultados arrojaron que 63.3% de la población total presenta un fenotipo inicial a nivel mucocutáneo, 23.38% a nivel mucoso y 13.3% a nivel cutáneo.

En pacientes con PVI el 72% de los casos (148 pacientes) se manifestó a nivel mucocutáneo; en el PS los síntomas iniciales fueron a nivel cutáneo en el 81% de los casos (17 pacientes), misma topografía para el PF en 88% de los casos (15 pacientes); y en el PVn los pacientes iniciaron su cuadro clínico con lesiones a nivel mucocutáneo en 75% de los casos (3 pacientes). Ver Tabla 23 y Gráfico 28.

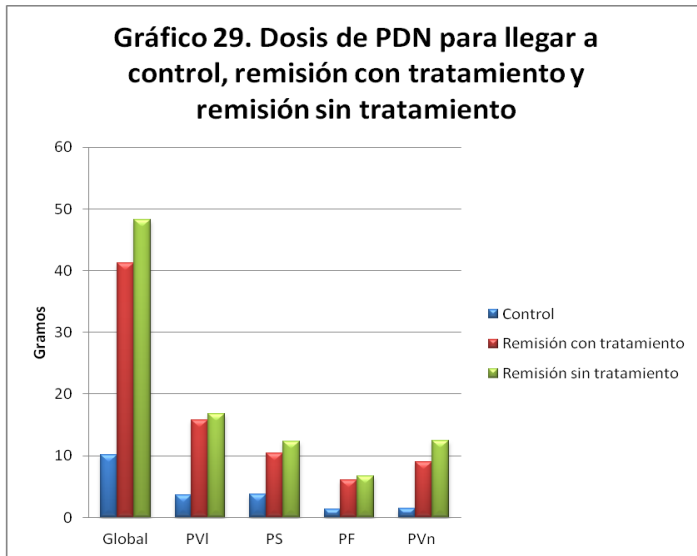
Tabla 23. FENOTIPO INICIAL					
	Global # pacientes(% del total de la población)	PVI n= 206 (83)	PS n= 21 (8)	PF n= 17 (7)	PVn n= 4 (2)
Mucoso	58 (23.38%)	58 (28)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cutáneo	19 (13.30%)	0 (0)	17 (81)	15 (88)	1(25)
Mucocutáneo	157 (63.3%)	148 (72)	4 (19)	2 (12)	3 (75)



Las dosis de PDN indicadas en estos pacientes también fueron evaluadas. La dosis acumulada de PDN para llegar a un *control* de los síntomas en el PVI fue de 3.59 ± 3.15 gr, en el PS de 3.73 ± 2.63 gr, en el PF de 1.32 ± 0.86 gr y en el PVn de 1.51 ± 1.48 gr. Como podemos ver, la mayor dosis acumulada para llegar al control de la enfermedad fue en los pacientes con PS. También se calculó la dosis acumulada para alcanzar la fase de *remisión con tratamiento* (dosis acumulada de PDN en gramos para alcanzar la remisión del pénfigo que es la ausencia de lesiones nuevas o antiguas, por al menos 2 meses, esto en tratamiento con 10 mg o más de PDN al día). Encontramos que se necesitan mayores dosis de PDN acumulada en el PVI que en el resto de los pénfigos evaluados. Se reportó 15.82 ± 10.24 gr acumulados de PDN en el PVI, 10.37 ± 3.18 gr en el PS, 6.03 ± 3.48 gr en el PF y 8.98 ± 7.64 gr en el PVn. Ver Tabla 23 y Gráfico 29.

También se calculó la dosis para llegar a la *remisión sin tratamiento* (dosis acumulada de PDN en gramos para alcanzar la remisión del pénfigo (ausencia de lesiones nuevas o antiguas, por al menos 2 meses) con una terapia por debajo de 10 mg/día de PDN. Se necesita mayor dosis acumulada en los pacientes con PVI (16.86 ± 11.36 gr), en el PS fue de 12.33 ± 3.41 gr, en el PF de 6.68 ± 3.52 gr y en el PVn de 12.45 ± 5.32 gr. Ver Tabla 24 y Gráfico 29.

Tabla 24. DOSIS DE PREDNISONA PARA ALCANZAR CONTROL, REMISIÓN CON TRATAMIENTO Y REMISIÓN SIN TRATAMIENTO				
	PVI	PS	PF	PVn
Control (g)	3.59 ± 3.15	3.73 ± 2.63	1.32 ± 0.86	1.51 ± 1.48
Remisión con tratamiento (g)	15.82 ± 10.24	10.37 ± 3.18	6.03 ± 3.48	8.98 ± 7.64
Remisión sin tratamiento (g)	16.86 ± 11.36	12.33 ± 3.41	6.68 ± 3.52	12.45 ± 5.32



El tiempo para llegar al *control* también fue evaluado, se necesitan 53 ± 18 días, para llegar a la fase de *control* en los pacientes con PVI, 21 ± 12 en el PS, 28 ± 18 en el PF y 35 ± 15 en el PVn.

El tiempo para llegar a la *remisión con tratamiento* fue mayor en el PVI, se necesitan 8 ± 6.45 meses para llegar a la fase de *remisión con tratamiento* en este tipo de pénfigo; 5 ± 2.5 meses en el PS, 5 ± 4.33 meses en el PF y 8 ± 3.2 en el PVn, esta última cifra muy semejante a la del PVI. Tabla 24 y Gráfico 30.

Se necesitan 16 ± 7.2 meses para llegar a la fase de *remisión sin tratamiento* en el PVI, 7 ± 2.6 meses en el PS, 12 ± 2.2 meses en el PF y 14 ± 3.22 en el PVn. Ver Tabla 25 y Gráfico 30 y 31.

Tabla 25. TIEMPO PARA ALCANZAR CONTROL, REMISIÓN CON TRATAMIENTO Y REMISIÓN SIN TRATAMIENTO				
	PVI	PS	PF	PVn
Control (días)	53 ± 18	21 ± 12	28 ± 18	35 ± 15
Remisión con tratamiento (meses)	8 ± 6.45	5 ± 2.5	5 ± 4.33	8 ± 3.2
Remisión sin tratamiento (meses)	16 ± 7.2	7 ± 2.6	12 ± 2.2	14 ± 3.22

Gráfico 30. Tiempo para alcanzar control, remisión con tratamiento y remisión sin tratamiento

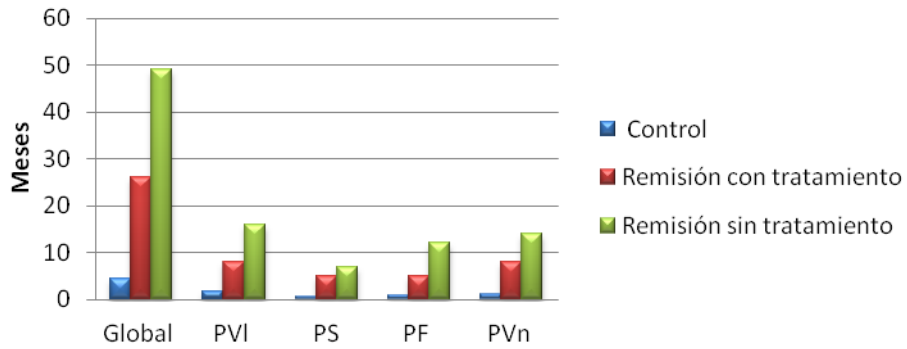
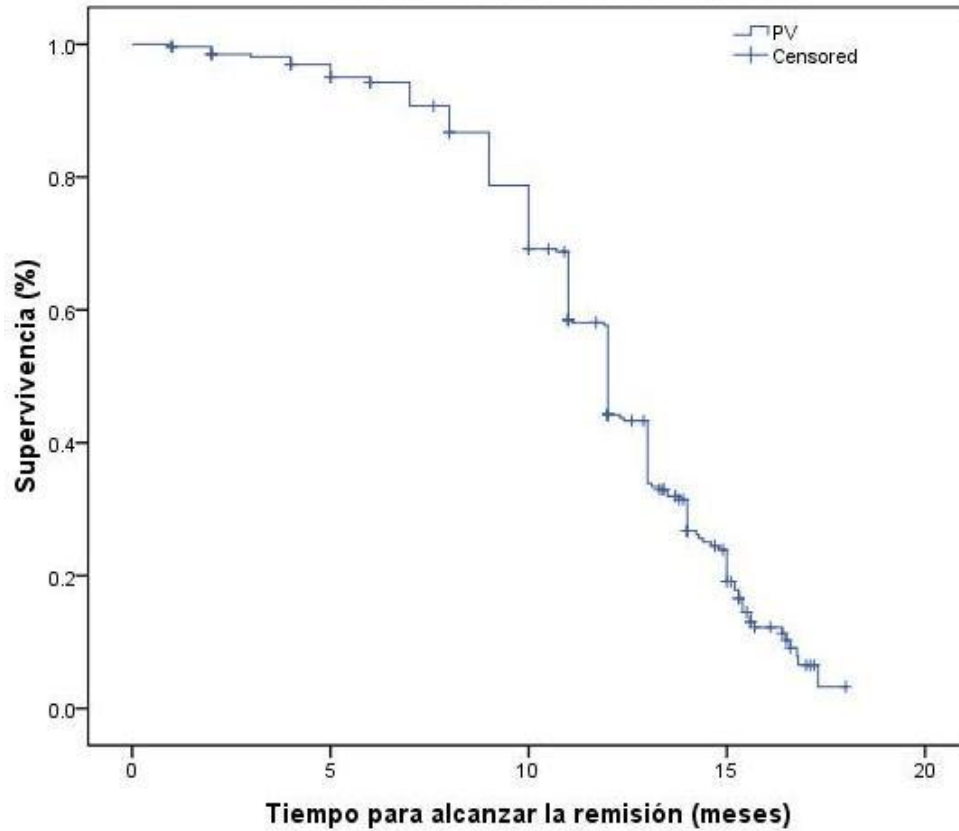


Gráfico 31. Curva de Supervivencia de Remisión



El mayor número de pacientes que fueron tratados con adyuvante se reportaron en el grupo de PVI (155 pacientes), seguido de los pacientes con PS y PF con 6 casos cada uno y el PVn solo 3 pacientes. De los 155 sujetos con PVI, 124 fueron tratados con Azatioprina, 15 con Dapsona, 11 con Metotrexate y 5 con Talidomida. De los 6 pacientes con PS, a 4 se les dio Azatioprina, a uno Metotrexate y a uno Dapsona. Del grupo de PF 5 fueron manejados con Azatioprina y 1 con Metotrexate y finalmente los tres pacientes con PVn que fueron tratados con adyuvante, este fue Azatioprina. Ver Tabla 26 y Gráfico 32 y 33.

	PVI	PS	PF	PVn	TOTAL
	155	6	6	3	170
Azatioprina	124	4	5	3	136
Dapsona	15	1	0	0	16
Metotrexate	11	1	1	0	13
Talidomida	5	0	0	0	5

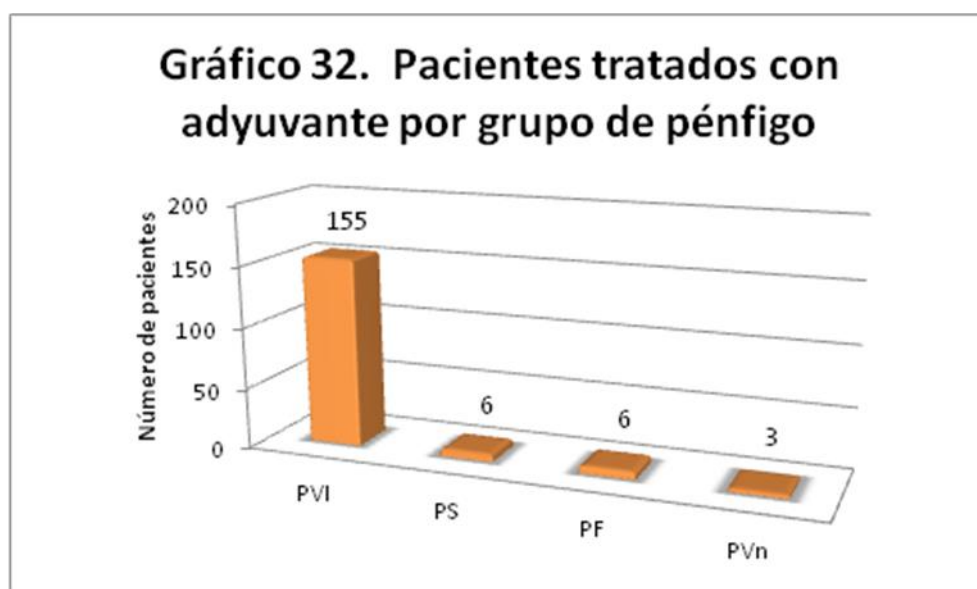
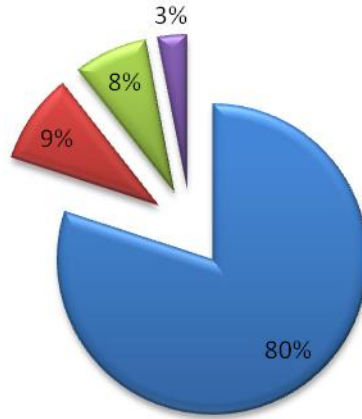


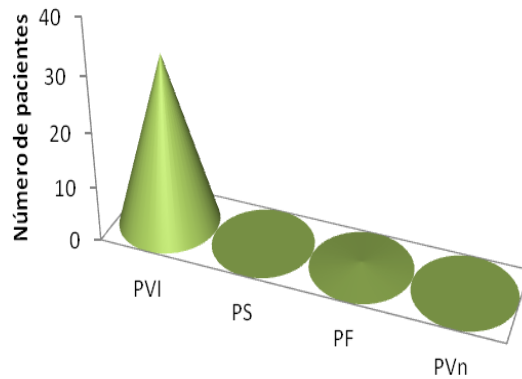
Gráfico 33. Adyuvante inicial

■ Azatioprina ■ Dapsona ■ Metotrexate ■ Talidomida



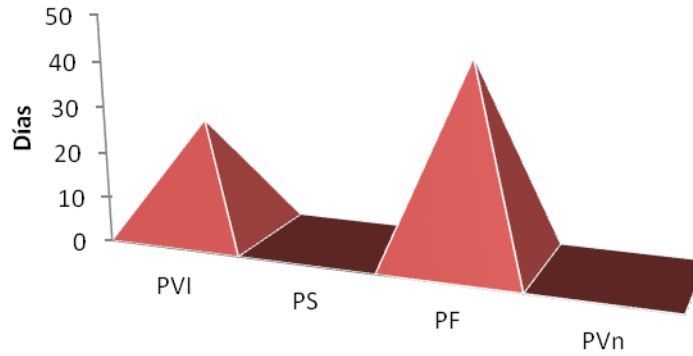
La mortalidad reportada en este estudio fue principalmente en PVI en 31 pacientes, equivalente a 15% de la muestra total y en un paciente con PF, que representa el 6% de la

Gráfico 34. Mortalidad del pénfigo



total de los pacientes evaluados. En dichos pacientes, el tiempo transcurrido del diagnóstico a la muerte fue de 25 ± 12 días promedio en los que padecían PVI y 43 días en el paciente de PF. Ver Gráfico 34 y 35.

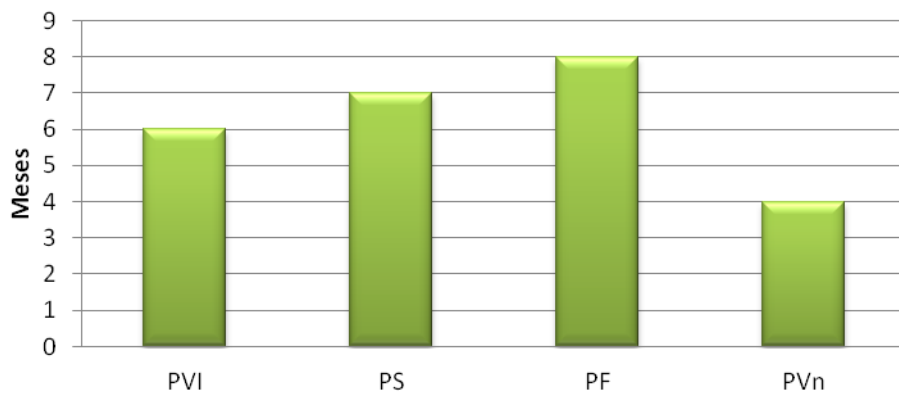
Gráfico 35. Tiempo de diagnóstico a muerte



Finalmente, se encontró que 43% de los pacientes llegaron a la remisión en un año, todos dentro del grupo de PVI.

El tiempo de inicio de los síntomas al diagnóstico fue de 6 ± 4.32 meses en los de PVI, 7 ± 6.12 meses en los de PS, 8 ± 5.1 meses en el grupo de PF y 4 ± 1.5 meses en los de PVn. Ver Gráfico 36.

Gráfico 36. Tiempo de inicio de síntomas a diagnóstico



8. Discusión

La epidemiología del pénfigo varía dependiendo de la zona geográfica y la población estudiada².

El tipo de pénfigo más común a nivel mundial es el vulgar, el cual se ha reportado en el 90% de los casos, seguido del foliáceo en el 13%, el vegetante y el seborreico constituyen el 4% (cada uno) de la población con pénfigo²⁶. Nuestro estudio también concordó que el PVI es la variedad más común en los pacientes con pénfigo del Hospital General de México en el periodo 1991-2011 (83% de los casos); el segundo más frecuente fue el seborreico reportado en 8%, seguido del foliáceo en 7% y en último lugar el vegetante en 2% del total de la muestra estudiada.

Con respecto al predominio de sexo, el pénfigo se presentó más frecuentemente en mujeres con una relación hombre mujer de 1:2.4, dato que coincide con lo publicado en los últimos 10 años por autores como Michailidou y Gupta^{1, 4} que reportan una relación de 1:2.25; Mimouni y Coronel-Pérez coinciden en una relación de 1:1.5^{25, 26}.

La edad de inicio del pénfigo varía entre los 40 y los 60 años^{1, 3}, con un promedio global de 51.8 años⁴. Reportes previos en México han determinado una edad promedio de 40.98 ± 11.61 años, y en el PVI de 40.18 ± 11.57 , en un rango de 22 a 62 años¹⁹. En nuestro estudio la edad promedio en toda la población fue de 45.29 años, un promedio de edad a la reportada en la estadística mundial y más acorde con lugares del oriente medio como Pakistán, Kuwait y Arabia Saudita en donde la edad de inicio más frecuente es en personas jóvenes. En Irán, por

ejemplo, la edad promedio de inicio es a los 41.1 ± 13.7 años de edad²⁰. Incluso, pudimos observar que en el PVI, la edad promedio de inicio fue incluso mucho menor de lo esperado (37.7 ± 11.75 años).

El fenotipo del pénfigo al inicio del diagnóstico en este estudio se reportó de la siguiente forma, en primer lugar se observó el fenotipo mucocutáneo (63.3%); en segundo lugar el mucoso (23.38%) y en tercer lugar a nivel cutáneo (13.3% de los casos). Estos datos son similares a los reportados en países como EUA, donde el porcentaje calculado es de 68.85%, 22.56% y 11.59% respectivamente⁴; Japón que respeta el mismo orden de frecuencia pero con porcentajes distribuidos de la siguiente forma: 85% para los casos mucocutáneos, 75% para los mucosos y 25% los cutáneos³⁶. En Rumania también es más frecuente el fenotipo inicial mucocutáneo, sin embargo, el segundo que ellos reportan es el cutáneo, seguido del mucoso⁷. Por el contrario, en países como España y Grecia el fenotipo inicial se da principalmente a nivel mucoso y después el mucocutáneo^{1,26}.

En relación a los síntomas iniciales, Coronel y cols.²⁶ afirman que las lesiones iniciales por orden de frecuencia son en mucosa oral, tronco y piel cabelluda. En este estudio se encontró que el mayor porcentaje de pacientes (41.12%) presentan sintomatología inicial a nivel de mucosas, seguido de lesiones en piel cabelluda (31.85%) y a nivel periungueal en 8.87% de los casos. Gupta y cols.⁴ reportaron que la localización más frecuente en mucosas es a nivel oral en 97.24% de los casos, en nuestro estudio no evaluamos la topografía específica de ellas.

Los datos encontrados en los reportes histopatológicos, corroboró lo mencionado por autores como Sánchez-Pérez, Schlesinger, Ishii y otros^{34, 35, 36}, en donde la lesión histológica más frecuente es la acantólisis, en nuestro estudio se reportó en 216 pacientes.

Meyer y cols. asocian la presencia de pénfigo vegetante con abscesos intraepidérmicos y abundantes eosinófilos, en este estudio el infiltrado eosinofílico fue más frecuente en los pacientes con PVI³. Se ha visto que la necrosis de queratinocitos se asocia a pacientes con PP^{29, 58}, en nuestro estudio no se reporto ningún paciente con PP, sin embargo, los datos de necrosis se observaron con mayor frecuencia en el grupo de PVI.

En la inmunofluorescencia directa se ha observado la positividad inmunológica para IgG en 90-100%⁴¹ de los casos con pénfigo, dato similar en este estudio en donde se encontró IgG en todos los tipos de pénfigo evaluados.

Existen pocos estudios reportados en la actualidad que estudien los parámetros de laboratorio en pacientes con pénfigo, la mayoría están enfocados a los factores genéticos asociados como la expresividad de HLA. Se sabe que son pacientes que pueden cursar con anemia, leucocitosis, eosinofilia, disminución de la concentración de proteínas plasmáticas, inversión en la proporción entre albúmina y globulina con aumento de la sedimentación eritrocítica²⁹. En este estudio se encontraron niveles de hemoglobina por debajo de 14 g/L únicamente en los grupos de PS y PF; ninguno de los grupos de pénfigo estudiados mostró leucocitosis y los neutrófilos se mostraron dentro de rangos normales, únicamente con discreta neutrofilia en el grupo de PVI. Los eosinófilos se elevaron en los

grupos de PVI, PF y PVn, no así en el PS y la hipoalbuminemia se corroboró en todos los grupos, principalmente en el foliáceo y en el vulgar. Los linfocitos y plaquetas se reportaron dentro de límites normales.

Los corticoesteroides sistémicos son la base esencial para el tratamiento del pénfigo. Martin y cols.⁵⁹ realizaron una revisión sistemática y metanálisis de 11 estudios aleatorizados controlados para PVI y PF, no se logró concluir cual tratamiento es superior a otro, faltan estudios que comparen y unifiquen dosis y tiempos de tratamiento para llegar a diferentes fases del pénfigo, como el control o la remisión de la enfermedad.

La mortalidad en estos pacientes ha sido valorada en diferentes estudios, de los reportes encontrados en México se ha visto que el PVI tiene una mortalidad que va del 8 al 10%¹⁹ en nuestro estudio la mortalidad reportada para este tipo de pénfigo fue de 15%, y de 6% para PF, en dichos pacientes, el tiempo transcurrido del diagnóstico a la muerte fue de 25 días promedio en los que padecían PVI y 43 días en el paciente de PF. No se encontraron estudios actuales que mencionen el tiempo de diagnóstico a muerte en los pacientes con pénfigo, ni el tiempo de inicio de síntomas a diagnóstico, en nuestro estudio se vio que los pacientes con PVn tienen menor tiempo de evolución entre los primeros síntomas y el diagnóstico final, en promedio 4 ± 1.5 meses, en relación con el PVI con un promedio de 6 ± 4.32 meses.

9. Conclusiones

1. No existen suficientes reportes epidemiológicos del Pénfigo a nivel mundial.

2. El pénfigo vulgar es el tipo de pénfigo más común en todo el mundo y también el más prevalente en los pacientes con pénfigo del servicio de Dermatología en el Hospital General de México en el periodo 1991-2011.
3. El pénfigo seborreico fue el segundo más común en nuestro estudio, seguido del pénfigo foliáceo y el pénfigo vegetante.
4. El pénfigo es más frecuente en mujeres que en hombres con una relación hombre mujer 1:2.4.
5. La edad promedio en la que se hizo el diagnóstico en la población estudiada fue de 45.29 años, dato que se correlaciona con la estadística mundial.
6. La edad de inicio de los síntomas fue en promedio de 43.64 años, con discretas variaciones dependiendo del tipo de pénfigo, los pacientes con menor edad de inicio fueron los de pénfigo vulgar con un promedio de 37.7 ± 11.75 años y los de mayor edad fueron los de pénfigo vegetante con un promedio de 51 ± 18.92 años.
7. El fenotipo inicial reportado en orden de frecuencia fue: mucocutáneo, mucoso y cutáneo.
8. La mayoría de los pacientes con pénfigo vulgar y vegetante presentaron los síntomas iniciales de la enfermedad a nivel mucocutáneo, los de pénfigo foliáceo y seborreico a nivel cutáneo, estos últimos de predominio en piel cabelluda.
9. Los pacientes con pénfigo foliáceo y vulgar presentaron mayor superficie corporal afectada al momento del diagnóstico que el resto de la población.

10. La severidad evaluada de acuerdo al porcentaje de SCA mostró que los pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo presentan cuadros más severos al momento del diagnóstico que el resto de los pénfigos, lo cual implicó una afección mayor del 30% la de superficie corporal. Por el contrario, los grupos evaluados con pénfigo seborreico y vegetante fueron diagnosticados inicialmente con un cuadro de severidad leve, es decir, con menos de 5% de SCA.
11. Los datos de laboratorio encontrados en la población estudiada, difirieron con algunos reportes bibliográficos en los que se comenta la presencia de anemia, leucocitosis, eosinofilia e hipoalbuminemia en los pacientes con pénfigo. Ninguno de los grupos de pénfigo en este estudio reportó datos de leucocitosis, se encontró discreta neutrofilia en el grupo de pénfigo vulgar, eosinofilia en todos los grupos de pénfigo excepto en el seborreico, anemia únicamente en los de pénfigo seborreico y foliáceo, e hipoalbuminemia en los cuatro tipos de pénfigo estudiados.
12. La acantólisis fue el dato histopatológico más frecuentemente reportado en todos los tipos de pénfigo, principalmente en el vulgar. El segundo dato histológico más importante fue el infiltrado linfocitario seguido de la presencia de eosinófilos. Los datos de necrosis únicamente se reportaron en el grupo de pénfigo vulgar.
13. La inmunofluorescencia fue positiva para IgG en todos los tipos de pénfigo, la mayoría en el pénfigo vulgar, no así la IgA que solo se reportó positiva en un paciente con pénfigo vegetante. El fibrinógeno, complemento e IgM

fueron positivos en la mayoría de los grupos pero en menor proporción que la IgG.

14. Los anticuerpos antinucleares pueden resultar positivos en pacientes con pénfigo principalmente en el vulgar, predominando el patrón moteado.
15. La estrategia terapéutica óptima para el pénfigo hasta ahora no está clara. En este estudio se concluye que se necesita mayor dosis de prednisona acumulada para alcanzar el control en pacientes con pénfigo seborreico que en el resto de los grupos, con un promedio de 3.73 ± 2.63 gr totales acumulados.
16. La dosis de prednisona acumulada para llegar a la remisión con y sin tratamiento fue mayor en los pacientes con pénfigo vulgar que en el resto de la población.
17. El tiempo para llegar a la fase de control y de remisión con tratamiento fue mayor en el pénfigo vulgar que en el resto de los grupos con un promedio de 53 ± 18 días y 86 ± 45 meses respectivamente.
18. El tiempo más largo fue aquel reportado para alcanzar la fase de remisión sin tratamiento, se necesita en promedio un año (12.25 meses) para llegar a dicha fase en cualquier tipo de pénfigo.
19. Los adyuvantes como parte del tratamiento en estos pacientes, se utilizaron en mayor proporción en aquellos con pénfigo vulgar, cuya mortalidad fue de 31% (15 pacientes); se reportó una defunción en un paciente con pénfigo foliáceo. Se concluye que los pacientes con pénfigo vulgar tiene mayor porcentaje de mortalidad que el resto de los grupos de pénfigo.

- 20.El adyuvante más utilizado en nuestro medio fue la Azatioprina.
- 21.El tiempo del diagnóstico a la muerte de estos pacientes fue de 25 días en promedio para pénfigo vulgar y 43 días para el paciente con pénfigo foliáceo, por lo que los pacientes con pénfigo vulgar tienen un tiempo de vida más corto que el resto de los pacientes con pénfigo a partir del diagnóstico.
- 22.El tiempo de inicio de síntomas al diagnóstico fue más corto en el pénfigo vegetante que en el resto de los pacientes, con un promedio de 4 ± 1.5 días.
- 23.Finalmente, concluimos que existe la necesidad de realizar más estudios a nivel nacional e internacional del pénfigo, la cooperación y colaboración internacional multicéntrica será el único marco que permita la determinación de diferentes aspectos de la enfermedad, lo cual nos permitirá definir la seguridad y eficacia de las intervenciones, dándonos un panorama más amplio de esta patología.

PARTE IV. REFERENCIAS

1. Michailidou E *et al.* Epidemiologic survey of pemphigus vulgaris with oral manifestations in northern Greece: Retrospective study of 129 patients. *Int J Dermatol* 2007; 46: 356-61.
2. Klaus W, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A *et al.* Pénfigo. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General, 7ma ed. Panamericana. Estados Unidos, 2008.
3. Meyer N, Misery L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun Rev* 2010; 9 (5): A379-82.
4. Gupta V *et al.* A Globally Available Internet-Based Patient Survey of Pemphigus Vulgaris: Epidemiology and Disease Characteristics. *Dermatol Clin* 2011; 29: 393-404.
5. Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, Zarbo R. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol* 1980; 116: 1035-37.
6. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M *et al.* Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol* 2005; 44: 470-76.
7. Baican A *et al.* Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol* 2010; 49: 768-74.
8. Tallab T, Joharji H, Bahamdan K *et al.* The incidence of pemphigus in the southern region of Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 2001; 40: 570-72.

9. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L *et al.* Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 302-05.
10. Uzun S, Durdu M, Akman A *et al.* Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006; 45: 523-28.
11. Thomas M *et al.* Incidence of auto-immune pemphigus in the Midi-Pyrénées region in 2002-2006. *Dermatology* 2010; 220(2): 97-102.
12. Mahe A, Flageul B, Cisse I *et al.* Pemphigus in Mali: a study of 30 cases. *Br J Dermatol* 1996; 134: 114-19.
13. V' Lckova-Laskoska MT, Laskoski DS, Kamberova S *et al.* Epidemiology of pemphigus in Macedonia: a 15-year retrospective study (1990–2004). *Int J Dermatol* 2007; 46: 253-58.
14. Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K *et al.* Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. *Int J Dermatol* 2004; 43: 876-81.
15. Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J *et al.* Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980–1995). *Int J Dermatol* 2000; 39: 104-08.
16. Golusin Z, Poljacki M, Jovanovic M *et al.* Some epidemiological features of pemphigus chronicus in South Vojvodina: a 12-year retrospective study. *Int J Dermatol* 2005; 44: 792-93.
17. Salmanpour R, Shahkar H, Namazi MR, Rahman-Shenas MR. Epidemiology of pemphigus in south-western Iran: a 10-year retrospective study (1991–2000). *Int J Dermatol* 2006; 45: 103-05.

18. Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol* 1982; 62: 491-96.
19. Tirado A, Ponce R, Montes de Oca G, León G. Pénfigo vulgar. Estudio epidemiológico y análisis de posibles factores de riesgo de mortalidad. *Dermatología Rev Mex* 2006; 50: 50-3.
20. Asilian A, Yoosefi A, Faghihi G. Pemphigus Vulgaris in Iran: Epidemiology and Clinical Profile. *Skinmed* 2006; 5: 69-71.
21. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R *et al.* Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris—incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* 2008; 337: a180.
22. Micali G, Musumeci ML, Nasca MR. Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. *Int J Dermatol* 1998; 37:197-200.
23. Hahn-Ristic K, Rzany B, Amagai M *et al.* Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 68-71.
24. Marraza G *et al.* Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol* 2009;161 (4): 861-8.
25. Mimouni D, Bar H, Gdalevich M, Katzenelson V, David M. Pemphigus, analysis of 155 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24 (8): 947-52.

26. Coronel-Pérez I, Rodríguez-Rey E, Pérez-Bernal A, Camacho F. Epidemiology of Pemphigus in Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain, 2005-2006. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 121-5.
27. Saúl A, Peniche J, Arellano I, Fierro L, González A, Hesiquio R *et al.* Pénfigo y Otras Enfermedades Ampollosas. Lecciones de Dermatología, 15ª ed. Méndez editores. México 2008.
28. Bystryn JC, Rudolph J. Pemphigus. *Lancet* 2005; 366: 61-73.
29. Tron F, Gilbert D, Mouquet H, Joly P, Drouot L, Makni S *et al.* Genetic factors in Pemphigus. *J Autoimmun* 2005; 24: 319-28.
30. Arenas R. Pénfigo. *Dermatología Atlas, diagnóstico y tratamiento*, 4ta ed. Mc Graw Hill. México, 2009.
31. Vega-Memije ME, Sáez de Ocariz-Gutiérrez MM, Cortés-Franco R, Domínguez-Soto L, Granados-Arriola J. Análisis de HLA-DR en pacientes mexicanos con pénfigo. *Gac Med Mex* 2001; 137: 535-40.
32. Tirado-Sánchez A, León-Dorantes G. Treatment of pemphigus vulgaris. An overview in Mexico. *Allergol et Immunopathol* 2006; 34(1): 10-6.
33. Baroni A, Lanza A, Cirillo N, Brunetti G *et al.* Vesicular and bullous disorders: Pemphigus. *Dermatol Clin* 2007; 25: 597-603.
34. Sánchez-Pérez J, García-Diez A. Pénfigo. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96: 329-56.
35. Schlesinger N, Katz M, Ingber A. Nail involvement in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2002; 146: 836-39.

36. Ishii N. A clinical study of patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an 11-year retrospective study (1996–2006). *Clin Exp Dermatol* 2008; 33(5): 641-3.
37. Chaves M, Caetano de Almeida J. Pênfigo foliáceo endêmico: características sociodemográficas e incidência nas microrregiões do estado de Goiás, baseadas em estudo de pacientes atendidos no Hospital de Doenças Tropicais, Goiânia, GO. *An Bras Dermatol*. 2005; 80(3): 261-6.
38. Murrell D *et al*. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(6): 1043-46.
39. Rivera R, Vanaclocha F, Iglesias L. Tratamiento del pénfigo. *Piel* 2005; 20 (2): 95-102.
40. Ljubojević S, Kipozencić J, Brenner S, Budimcić D. Pemphigus vulgaris: a review of treatment over a 19-year period. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 599-603.
41. Rapini R. *Intraepidermal Vesicular and Pustular Diseases. Practical Dermatopathology*. Elsevier Mosby. Estados Unidos, 2005.
42. Ratnam KV, Pang BK. Pemphigus in remission: value of negative direct immunofluorescence in management. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 547-550.
43. Mutasim DF, Adams BA. Immunofluorescence in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2001;45: 803-22.

44. Laguna AC, Vilata JJ, Martín B. Dermatitis que cursan con acantólisis. *Med Cutan Ibero Lat Am* 2006; 34: 255-62.
45. Durdu M, Baba M, Seckin D. The value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 958-64.
46. Guillen S, Khachemoune A. Pemphigus vulgaris: a short review for the practitioner. *Dermatol Nurs* 2007;19: 269-72.
47. Cheng SW, Kobayashi M, Kinoshita-Kuroda K, Tanikawa A, et al. Monitoring disease activity in pemphigus with enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3. *Br J Dermatol* 2002;147: 261-65.
48. Castellanos A, Guevara E. Pénfigo Vulgar. *Dermatología Rev Mex* 2011; 55(2):73-83.
49. Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003; 149: 926-37.
50. Suárez-Fernández R, España-Alonso A, Herrero-Gonzalez JE, Mascaró-Galy JM. Manejo práctico de las enfermedades ampollas autoinmunes más frecuentes. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99: 441-55.
51. Kasperkiewicz M et al. Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: A case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 552-8.
52. Vardy DA, Cohen AD. Cyclosporine therapy should be considered for maintenance of remission in patients with pemphigus. *Arch Dermatol* 2001;137: 505-06.

53. Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryn JC. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2000; 136: 868-72.
54. Pandya AG, Dyke C. Treatment of pemphigus with gold. *Arch Dermatol* 1998; 134:1104-07.
55. Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: Pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 859-77.
56. Williams LC, Nesbitt LT. Update on systemic glucocorticosteroids in dermatology. *Dermatol Clin* 2001; 19: 63-77.
57. Summey B, Yosipovitch G. Glucocorticoid-induced bone loss in dermatologic patients. *Arch Dermatol* 2006; 142: 82-90.
58. Frew J, Murrell D. Paraneoplastic Pemphigus (Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome): Clinical Presentations and Pathogenesis. *Dermatol Clin* 2011; 29(3):419-25.
59. Martin L, Werth V, Villaneuva E, Murrell D. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64 (5): 903-908.

PARTE V. ANEXOS

Anexo 1. Hojas de recolección de datos

Número:							
Expediente general:							
Edad:		Género: M F					
Tipo de pénfigo							
Vulgar		Foliáceo		Seborreico		Vegentante	
Paraneoplásico							
Edad de inicio (años):							
Síntoma inicial		Mucosas		Piel cabelluda		Periungueal	
Piel de otra topografía							
Datos de laboratorio							
Leucocitos (x10e3/uL)	Neutrófilos (%)	Eosinófilos (%)	Linfocitos (%)	Plaquetas (x10e3/uL)	Hemoglobina (g/dL)	Hematocrito (%)	Albumina (g/dL)
ANA (titulación):							
Patrón ANA		Homogéneo		Moteado		Centromero	
Nucleolar							
Datos histopatológicos							
Acantólisis		Presente			Ausente		
Tipo celular		Linfocitos			Eosinófilos		Neutrófilos
Necrosis		Presente			Ausente		
Reporte de inmunofluorescencia							
IgG		Presente			Ausente		
IgM		Presente			Ausente		
IgA		Presente			Ausente		
Fibrinógeno		Presente			Ausente		
Complemento		Presente			Ausente		

Superficie corporal afectada (%)			
Inicial:			
Semana 1:			
Semana 2:			
Semana 3:			
Semana 4:			
Semana 6:			
Semana 8:			
Mes 3:			
Mes 4:			
Mes 5:			
Mes 6:			
Mes 7:			
Mes 8:			
Mes 9:			
Mes 10:			
Mes 11:			
Mes 12:			
Severidad inicial	Leve	Moderado	Severo

Fenotipo			
	Mucoso	Mucocutáneo	Cutáneo
Inicial			
Mes 1			
Mes 2			
Mes 3			
Mes 4			
Mes 5			
Mes 6			

Dosis de prednisona (en gramos dosis acumulada) y meses acumulados	
Dosis PDN para llegar a la fase de control	
Meses que se requirieron para llegar a la fase de control	
Dosis PDN para llegar a la fase de remisión con tratamiento	
Meses que se requirieron para llegar a la fase de remisión con tratamiento	
Dosis PDN para llegar a la fase de remisión sin tratamiento	
Meses para llegar a la fase de remisión sin tratamiento	

Adyuvante inicial			
Azatioprina	Dapsona	Talidomida	Metotrexate
Mortalidad			
Vivo		Fallecido	
Tiempo diagnóstico a muerte			
Tiempo inicio síntomas a diagnóstico (meses)			
Tiempo recaída con tratamiento (meses)			
Tiempo recaída sin tratamiento (meses)			