



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SERVICIO DE DERMATOLOGIA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO D.F.
O.D.

Evolucion clinica de pacientes con diagnostico de penfigo vulgar

DEPRESION EN PACIENTES CON PENFIGO VULGAR 20 años 1990
DEPRESION EN PACIENTES CON PENFIGO VULGAR DEL SERVICIO DE
DERMATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO 2009

SERVICIO DE DERMATOLOGIA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO D.F.

TESIS DE POSGRADO

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

PARA OBTENER EL TITULO DE:

DEPRESION EN PACIENTES CON PENFIGO VULGAR EN DERMATOLOGIA
DERMATOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

TESIS DE POSGRADO

DRA. ISABELA PÉREZ PRIETO

PARA OBTENER EL TITULO DE PRESENTA:

ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
DRA. ISABELA PÉREZ PRIETO

PRESENTA:

ASESOR DE TESIS: DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ

DRA. ISABELA PÉREZ PRIETO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA

ASESOR DE TESIS: DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ

MÉXICO D.F. JULIO 2015

ASESOR DE TESIS: DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA

DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA

MÉXICO D.F. JULIO 2015



DR. EDUARDO LICEAGA

MÉXICO D.F. JULIO 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TÍTULO

“Evolución clínica de pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar tratados con pulsos de esteroide en un periodo de 20 años (1990-2009)”

Dr. Lino E. Cardiel Marmolejo

Director de Educación y Capacitación en Salud

Hospital General de México, O.D.

Dra. Rosa María Ponce Olivera

Profesor titular y Jefa del Servicio de Dermatología

Hospital General de México, O.D.

AUTOR DE TESIS

DRA. ERIKA NIMBE GALLEGOS SEGURA

TUTOR DE TESIS

DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ

Médico Adscrito al Servicio de Dermatología

Hospital General de México, O.D.

COAUTOR DE TESIS

DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA

Jefa del Servicio de Dermatología

Hospital General de México, O.D.

DEDICATORIA

A Dios por su infinito amor y bendiciones.

*A mis padres, abuelas y familia Salinas Castañeda:
Por el manifiesto continuo de apoyo, confianza y amor incondicional.*

*A mi hermano:
Por ser mi compañero y mi aliado.*

*A todos aquellos que con su apoyo, paciencia y cariño lograron que
fuera posible (especialmente a C.S.E.).*

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Rosa María Ponce por darme la oportunidad y ser un ejemplo a seguir.

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. 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 | 5 |
| PARTE II. MATERIAL Y METODO | |
| 1. Planteamiento del problema..... | 24 |
| 2. Justificación..... | 24 |
| 3. Objetivo General..... | 25 |
| 4. Metodología..... | 26 |
| a) Tipo y diseño del estudio..... | 26 |
| b) Población y tamaño de la muestra..... | 26 |
| c) Criterios de inclusión..... | 26 |
| d) Criterios de no inclusión..... | 26 |
| e) Variables evaluadas..... | 27 |
| f) Procedimiento..... | 32 |
| 5. Análisis de resultados..... | 33 |
| 6. Aspectos éticos y de bioseguridad..... | 33 |
| 7. Resultados..... | 34 |
| 8. Discusión..... | 53 |
| 9. Conclusiones..... | 59 |
| PARTE III. REFERENCIAS | 62 |
| PARTE IV. ANEXOS | |
| Anexo 1. Hoja de recolección de datos..... | 71 |
| PARTE V. ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS | |
| Tabla 1. Variables en pacientes con pulso y sin pulso..... | 35 |
| Tabla 2. Variables en pulsos de metilprednisolona y dexametasona..... | 36 |
| Gráfico 1. Género de manera global..... | 38 |
| Gráfico 2. Género en pacientes tratados con dexametasona..... | 39 |
| Gráfico 3. Género en pacientes tratados con metilprednisolona..... | 39 |
| Gráfico 4. Género en pacientes sin pulsos..... | 40 |
| Gráfico 5. Edad de pacientes con pénfigo..... | 41 |
| Gráfico 6. Número de pacientes con y sin pulso..... | 41 |
| Gráfico 7. Pacientes sometidos a metilprednisolona y dexametasona..... | 42 |
| Gráfico 8. Severidad..... | 43 |
| Gráfico 9. Superficie corporal afectada inicial, semana 2 y 8 | 44 |
| Gráfico 10. Superficie corporal afectada mes 3,6,9 y 12..... | 44 |
| Gráfico 11. Coadyuvantes..... | 45 |
| Gráfico 12. Mortalidad..... | 46 |
| Gráfico 13. Dosis de prednisona para llegar a control..... | 46 |
| Gráfico 14. Dosis de prednisona para llegar a remisión sin tratamiento..... | 47 |
| Gráfico 15. Dosis de prednisona para llegar a remisión con tratamiento | 48 |
| Gráfico 16. Tiempo para alcanzar control | 48 |
| Gráfico 17. Tiempo para alcanzar remisión sin tratamiento..... | 49 |

| | |
|---|----|
| Gráfico 18. Tiempo para alcanzar remisión con tratamiento..... | 50 |
| Gráfico 19. Tiempo de inicio de síntomas..... | 50 |
| Gráfico 20. Tiempo de recaída sin tratamiento..... | 51 |
| Gráfico 21. Tiempo de recaída con tratamiento..... | 52 |
| Gráfico 22. Tasa de sobrevida global..... | 52 |
| Gráfico 23. Tasa de sobrevida en pacientes con pulso y sin pulso..... | 53 |

Resumen estructurado.

El Pénfigo vulgar es una enfermedad ampollosa de origen autoinmune, la cual presentaba una tasa de mortalidad más elevada previo al uso de la terapia esteroidea. En ocasiones, debido a la severidad de la enfermedad, es necesario el uso de dosis elevadas para alcanzar la remisión, incrementando la mortalidad, ya de por sí elevada de la enfermedad. Por dicho motivo, se indica el uso de pulsos de metilprednisolona y dexametasona, que paulatinamente se ha convertido en un estándar de tratamiento de dicha enfermedad en países como la India, sin embargo, en la población mexicana no se cuenta aún con un registro de los resultados del uso de terapia a base de pulsos de metilprednisolona y dexametasona.

Material y método.

Estudio retrospectivo, 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 por criterios clínicos, histológicos e inmunológicos de pénfigo vulgar, con un rango de edad entre los 18 y 80 años, sexo masculino o femenino, en un periodo comprendido entre 1990 y 2009. 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 62 expedientes, de los cuales se incluyeron los mismos, Se encontró una predilección por el sexo femenino en un 53% en base a

padecer pénfigo vulgar. El grupo etario en el que se encontró el mayor número de casos, de manera global, está comprendido entre los 31-49 años, que coincide con el mayor rango de edad para pénfigo vulgar, el 53% recibí tratamiento a base de pulsos con esteroide y el 29% restante no, De los 33 pacientes que recibieron pulsos el 76% fue a base de metilprednisolona versus dexametasona, encontrándose mayor severidad en aquellos pacientes que recibieron pulsos de dexametasona, seguido de aquellos que recibieron pulsos de metilprednisolona.

Se registró una superficie corporal afectada mayor en aquellos pacientes que recibieron pulsos a base de metilprednisolona en un 44%, seguido de aquellos que recibieron pulsos de dexametasona, se cuantificó un mayor decremento de la superficie corporal afectada en la segunda y octava semana en los pacientes tratados con dexametasona. Se observó una mayor frecuencia de muertes en aquellos pacientes que recibieron pulsos del metilprednisolona que con aquellos que los recibieron con dexametasona y los que no recibieron pulsos, sin embargo ésta no fue estadísticamente significativa.

Conclusiones.

En nuestro estudio se encontraron resultados favorables con la administración de pulsos con dexametasona, siendo este tipo de pacientes los que se encontraban con mayor severidad de la enfermedad, sin embargo en este estudio no se incluyen otro tipo de factores, como el uso de antibioticoterapia, las comorbilidades previas, la presencia de infecciones, etc. Ambos esquemas se consideran útiles, la eficacia durante el seguimiento y la frecuencia de muertes no es considerable dada la gravedad de los pacientes al momento del pulso.

La estrategia de tratamiento óptimo para pénfigo vulgar permanece incierta, Las intervenciones para este padecimiento aparentan ser prometedoras, sin embargo requieren estudios a futuro, incluyendo la terapia coadyuvante con azatioprina, sulfasalazina, pentoxifilina, infliximab, factor de crecimiento epidérmico, inmunoglobulina y pimecrolimus. Las intervenciones como los regímenes de pulsos con metilprednisolona y dexametasona requieren más estudios en donde se utilicen métodos doble ciegos, aleatorios en donde se enfoquen en varios estadios de la enfermedad, con múltiples regímenes de tratamiento.

Palabras clave.

Pénfigo, Hospital General de México, pulsos, metilprednisolona, dexametasona.

ABREVIATURAS

AINEs. Antinflamatorios no esteroideos

AZT. Azatioprina

CF. Ciclofosfamida

DXM. Dexametasona

IV. Intravenoso

MPD. Metilprednisolona

MTX. Metotrexate

PDN. Prednisona

PV. Pénfigo vulgar

SCA. Superficie corporal afectada

DX. Diagnóstico

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.

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.

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 y hospitalario en el que se realizó la estadística.

La mayoría de los reportes mencionan al PV 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 0.67¹⁶ tanto en el suroeste de Irán¹⁷ como en Túnez¹⁸ y la incidencia más baja fue en Finlandia¹⁹ en el último reporte estadístico encontrado de esta población realizado en un periodo de 1969-1978 en Grecia²⁰ con un reporte de 0.8 en un periodo de 1985-2004²¹, un índice de 0.06 calculado en pacientes con PF y PV en Suecia, 0.25 en Italia²² y la incidencia más baja reportada de PV ha sido en Alemania con 0.098 casos por cada 100,000 habitantes por año²³.

El pénfigo es una patología que se da sin distinción de género, predominando en las mujeres (rango hombre mujer 1:2.25)^{1, 24}, 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 PV 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%²⁶.

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 3, lo que conduce al desarrollo de ampollas intraepidérmicas relacionadas con la separación de las uniones intercelulares mediante un proceso llamado acantólisis²⁷.

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.

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 PV 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 edad²⁸.

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 PV fue de 40.98 ± 11.61 años (rango 22-62 años)²⁹.

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 ampollas autoinmunes, que aporten mayor información clínica de la que ya conocemos³⁰.

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 PV 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 3 ³¹.

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 PV 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 enfermedad³², aunque esta afirmación aún es controversial.

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 PV, a la exposición a pesticidas, que incrementa hasta 5 veces el riesgo de adquirir pénfigo³³, 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^{20, 34}. En Irán la alta ingesta de verduras en escabeche, ajos y especias se relaciona a una alta prevalencia de PV²⁰.

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

CUADRO CLÍNICO

En el PV, 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 específica^{35,36}.

FASES DEL PÉNFIGO

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 tratamiento^{37,38}.

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.⁴⁰

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.

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.

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.

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.

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 años ⁴¹

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/día⁴².

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 pacientes⁴³.

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^{33, 44}, 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^{45, 46}. 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 analiza⁴⁷.

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.

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 complicaciones⁴⁹.

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 (DXM) 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 PDN⁵⁰.

Es importante que durante el pulso, se vigilen los posibles efectos secundarios tales como crisis convulsivas, hipertensión, alteraciones hidroelectrolíticas, cardiopatía y pancreatitis^{51, 52, 53}.

De no responder al esteroide, la siguiente opción terapéutica es la adición de un coadyuvante^{54, 55}; algunos de ellos actúan como “ahorradores de esteroide”⁵⁶.

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 clínica²⁵,
26, 57, 58.

Existen estudios los cuales documentan una más rápida remisión de la enfermedad en pacientes donde se han administrado pulsos de dexametasona con ciclofosfamida, como lo reporta Kandan¹², quien en un estudio retrospectivo logró una remisión del 87.5% de los pacientes estudiados, al igual que el reporte de Pasricha *et al.*, el cual documenta una remisión del 50% de la enfermedad con el uso de los pulsos, incluso menciona que los pulsos pueden evitar las recaídas al 100%.^{1,3,9}

Zivanovic, *et al.* en un estudio, obtiene una remisión de la enfermedad por un periodo prolongado de aproximadamente 18 a 72 meses en aquellos pacientes en los cuales se administró pulsos de ciclofosfamida con dexametasona, incluso 23.7% de éstos pacientes no requirió terapia de mantenimiento posterior a la administración del pulso.^{2,10,11}

Se han observado una menor incidencia de eventos adversos en aquellos pacientes donde se administraron pulsos con dexametasona comparados con aquellos con terapia esteroidea convencional (oral) por periodos prolongados, como lo son: Aumento de peso, alteraciones electrolíticas, Diabetes mellitus, hipertensión y osteoporosis, como lo reporta Pasricha *et al.* en un estudio, según el cual el uso de pulsos de dexametasona y ciclofosfamida es eficaz en lograr una remisión clínica de la enfermedad sin recaída a largo plazo, incluso superando a los esteroides orales, con un mejor perfil de seguridad. Sin embargo, se requiere una adecuada

selección de los pacientes debido a los efectos secundarios de la ciclofosfamida, en particular la toxicidad gonadal.^{12,13}

Actualmente no se cuenta con algún estudio que establezca la evolución clínica de pacientes con pénfigo vulgar tratados con pulsos de metilprednisolona y dexametasona con ciclofosfamida.¹⁴

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 g/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 minociclina^{32.}

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}.

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.

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 dosis⁵⁴.
- 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 semana⁵⁵.

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.

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.

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%^{55, 56} Coronel-Pérez y cols. reportaron una mortalidad de 5% en población española⁵⁷.

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 pronóstico⁵⁸.

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 años⁵⁹.

Finalmente, las causas de muerte en estos pacientes son por infecciones sistémicas con choque séptico causado principalmente por estafilococo dorado, y neumonía fulminante⁶⁰.

Como se reportó en líneas anteriores, en México no tenemos estudios 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

MATERIAL Y MÉTODO.

Planteamiento del problema

El Pénfigo vulgar es una enfermedad ampollosa de origen autoinmune, la cual presentaba una mayor mortalidad previo al uso de terapia esteroidea; en la actualidad la terapia del pénfigo vulgar es muy amplia y requiere dosis elevadas de esteroides, también conocidas como megadosis o pulsos, necesarios para alcanzar la remisión de la enfermedad. El uso de pulsos de metilprednisolona y dexametasona se ha convertido en un estándar del tratamiento de dicha enfermedad. Existen escasos estudios en la literatura sobre el uso y la eficacia de los pulsos en pénfigo vulgar, algunas de ellos contradictorios. En la población mexicana no se cuenta aún con un registro de los resultados del uso de terapia a base de pulsos de metilprednisolona y dexametasona (que actualmente se usan de manera indistinta) sobre la evolución clínica de la enfermedad, sin embargo en el servicio de dermatología de este presente hospital se cuenta con un amplio registro de pacientes sometidos a pulsos de metilprednisolona y/o dexametasona, pudiendo evaluar el desenlace de cada uno de estos pacientes identificando cada una de las variables que intervienen en dicha evaluación

Justificación

El pénfigo es una enfermedad autoinmune ampollosa, la cual compromete la vida del paciente, no se cuenta aún con algún consenso para la terapia de dicha patología, por lo que el tratamiento debe de ser individualizado en cada paciente,

siendo algunos candidatos para terapia con pulsos a base de metilprednisolona y dexametasona, sobre todo aquellos que cuentan con una superficie corporal afectada mayor y que no han respondido a tratamiento convencional, existiendo en la población mexicana pocos registros acerca del desenlace de los pacientes que recibieron tratamiento con dicha terapia. El determinar que la evolución del paciente con pénfigo vulgar con pulsos con alguna modalidad de esteroide (dexametasona o metilprednisolona), llevó al paciente a una evolución clínica favorable servirá de base para la elección del esteroide para pulso en los pacientes con requerimiento del mismo en el hospital al igual que para llevar un registro de las variables que pueden intervenir en la evolución de dichos pacientes. Se realizó este estudio, además para fines de tesis.

Objetivos

General:

Evaluar la evolución clínica de los pacientes con pénfigo vulgar tratados con pulsos con dexametasona o metilprednisolona en el Hospital General de México en un periodo de 20 años (1990-2009).

Específicos:

Evaluar el tiempo de remisión de la enfermedad posterior a la administración de pulsos de dexametasona y metilprednisolona.

Evaluar los requerimientos de esteroide sistémico posterior a la administración de pulsos de dexametasona y metilprednisolona.

Comparar el periodo de remisión de la enfermedad entre la administración de pulsos de dexametasona o metilprednisolona

Evaluar el tiempo de recaídas y el número de éstas en pacientes que recibieron pulsos de dexametasona y metilprednisolona como tratamiento para pénfigo vulgar.

Metodología

Tipo y diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de dos modalidades de pulsos de esteroide intravenoso en pacientes con pénfigo vulgar.

Población y tamaño de la muestra

La población que se estudiará será aquella registrada en la clínica de enfermedades ampollosas del Servicio de Dermatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con diagnóstico de pénfigo vulgar que hayan recibido tratamiento a base de pulsos con dexametasona o metilprednisolona durante el periodo comprendido entre 1990 y 2009.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

Expedientes de pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar que hayan recibido pulsos de metilprednisolona.

Expedientes de pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar que hayan recibido pulsos de dexametasona.

Registrados en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Criterios de no inclusión:

Expedientes con datos incompletos o insuficientes.

Definición de las variables

| VARIABLE | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICIÓN | OPERACIONALIZACION |
|--|-------------------------|---|--|
| Edad | Cualitativa continua | Años | Años cumplidos al momento del estudio |
| Género | Cualitativa nominal | Mujer Hombre | Fenotipo del paciente al momento del estudio |
| Dosis de esteroide acumulada previo al uso de pulsos | Cuantitativa | Miligramos por kilogramo de peso | Dosis en miligramos de esteroide acumulada previo al uso de pulsos |
| Adyuvante previo | Cualitativa | Dapsona Azatioprina Talidomida Metotrexate | Fármaco empleado para disminuir la dosis de esteroide empleada |

| | | | |
|---|--------------|------------------|---|
| Superficie corporal afectada inicial/semana 1/2/3/4/6/8, mes 3/4/5/6/7/8/9/10/11/12 | Cuantitativa | Metros cuadrados | Metros cuadrados de piel afectada en el paciente |
| Albúmina | Cuantitativa | g/dL | Cantidad de proteína sintetizada en el hígado que se encuentra en el torrente sanguíneo |
| Hemoglobina | Cuantitativa | g/dL | Cantidad de heteroproteína en la sangre que transporta oxígeno reportado en la biometría hemática |
| Neutrófilos | Cuantitativa | % | Porcentaje de glóbulos blancos de tipo granulocito reportado en la biometría hemática. |
| Leucocitos | Cuantitativa | x10e3/uL | Recuento total de glóbulos blancos, reportado en la biometría hemática. |
| Edad de inicio | Cuantitativa | Años | Años cumplidos al inicio del pénfigo. |

| | | | | |
|---------------|-----|--------------|-------------------------------|--|
| Severidad | | Cualitativa | Leve, moderado y severo | Grado de afección cutánea al momento del diagnóstico en base a la superficie corporal afectada (Leve=<30%, Moderado= 30-60%, Severo >60%). |
| Dosis control | PDN | Cuantitativa | gramos | 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 | | Cualitativa | Meses | 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 | Cuantitativa | Gramos | | Dosis PDN remisión con tratamiento |
| Meses remisión con tratamiento | Cualitativa | Meses | | 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 | Cuantitativa | Gramos | | 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 | Cualitativa | Meses | 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 |
| Mortalidad | Cualitativa | Vivo o finado | Defunción por pénfigo. |
| Tiempo de inicio de los síntomas al diagnóstico | Cualitativa | Meses | Tiempo en meses del diagnóstico del inicio de los síntomas al diagnóstico del pénfigo |
| Tiempo de recaída con tratamiento | Cualitativa | Meses | 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 | Cualitativa | Meses | 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 |
| Tipo de pulso | Cualitativa | Dexametasona Metilprednisolona | Tipo de fármaco empleado para el pulso |

Procedimiento.

Se recabaron los expedientes clínicos de aquellos pacientes con diagnóstico de Pénfigo vulgar que hayan sido hospitalizados en el servicio de Dermatología para recibir pulsos a base de metilprednisolona o dexametasona, se evaluó la dosis total de esteroide así como el uso de terapia adyuvante previo y posterior al pulso, el tiempo de control de la enfermedad, el tiempo de seguimiento de cada paciente, la edad y género del paciente, todos estos datos se recabaron en una base de datos en Excel.

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.

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.

Resultados.

Se seleccionaron un total de 62 expedientes de pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar, de los cuales 47% eran del sexo masculino y 53% del sexo femenino; la mayoría de los pacientes se encontraba dentro de los 41 años de edad promedio, (rango de 29 a 39 años de edad, D.E= 15.42), de aquellos que recibieron pulsos de metilprednisolona el promedio de edad fue de 41 años (D.E.= 14.18) y de los pacientes con dexametasona el promedio de edad fue de 48 años (D.E.= 14.12), de los 62 pacientes 47% recibieron pulsos de esteroide, y de éstos 24% lo hicieron con dexametasona y 76% con metilprednisolona. De los pacientes que recibieron pulsos a base de dexametasona 72% eran del sexo masculino y 28% del sexo femenino, de aquellos con metilprednisolona 64% eran del sexo femenino y 36% del sexo masculino, de los 33 (53%) pacientes de los 62 que no recibieron pulsos de esteroide 51% eran del sexo femenino y 49% eran del sexo masculino.

La severidad inicial de la enfermedad de los pacientes sin pulso de esteroide fue 43% leve, 50% moderado y 7% severo, de aquellos que recibieron pulsos con metilprednisolona fue 13% leve, 27% moderado y 60% severo, de aquellos que recibieron pulsos a base de dexametasona la severidad inicial fue 14% leve, 14% moderado y 72% severo.

Se utilizaron estadísticos t por medio del paquete estadístico Stata 10.0, con lo cual se obtuvieron los siguientes resultados con respecto a cada variable. (Tabla 1 y 2)

| Variables | Sin pulsos de esteroide | Con pulsos de esteroide | Valor P |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| SCA inicio | 22.19±21.99 | 43.67±28.34 | .0017 |
| SCA 1 semana | 19.15±20.34 | 38.82±27.79 | .0028 |
| SCA 2 semanas | 15.09±16.12 | 27.93±19.04 | .0062 |
| SCA 3 semanas | 11.42±13.34 | 21.65±16.63 | .0106 |
| SCA 4 semanas | 8.60±10.62 | 12.82±11.20 | .1394 |
| SCA 6 semanas | 6.28±8.82 | 8.90±10.12 | .2912 |
| SCA 8 semanas | 4.15±6.85 | 6.71±9.89 | .254 |
| SCA 3 mes | 1.84±3.96 | 4.11±7.51 | .1661 |
| SCA 4 mes | 1±2.19 | 2.55±4.57 | .114 |
| SCA 5 mes | 0.93±2.19 | 1.85±4.30 | .3235 |
| SCA 6 mes | 1.09±3.61 | 1±2.30 | .9065 |
| SCA 7 mes | 0.87±3.49 | 1.55±5.81 | .5981 |
| SCA 8 mes | 1.42±6.95 | 1.74±6.02 | .8509 |
| SCA 9 mes | 1.60±8.69 | 1.55±4.75 | .9773 |
| SCA 10 mes | 0.03±0.17 | 1.55±4.75 | .1076 |
| SCA 11 mes | 0.03±0.17 | 1.40±4.7 | .1411 |
| SCA 12 mes | 0.03±0.17 | 1.59±6.0 | .1882 |
| Dosis PDN control (g.) | 3.55±2.78 | 6.19±10.65 | .2287 |
| Dosis PDN remisión con tx | 14.95±7.93 | 14.33±11.75 | .8377 |

| | | | |
|-------------------------------|-------------|-------------|-------|
| Meses remisión con tx | 12±6.57 | 14.07±17.46 | .6095 |
| Dosis PDN remisión sin tx | 17.01±9.42 | 19.85±21.52 | .6883 |
| Meses remisión sin tx | 12.64±6.89 | 15.36±24.05 | .7229 |
| Edad inicio (años) | 40.18±14.53 | 41.37±14.68 | .7493 |
| Leucocitos % | 10.38±4.34 | 11.55±4.65 | .3 |
| Neutrófilos % | 66.91±18.21 | 70.33±16.62 | .385 |
| Hemoglobina | 14.74±1.99 | 14.05±1.43 | .1204 |
| Albúmina | 3.48±0.70 | 3.13±0.61 | .0419 |
| Tiempo inicio síntomas al dx. | 10.72±13.61 | 9.12±14.04 | .6502 |

Tabla 1.

| Variables | Con pulsos de metilprednisolona | Con pulsos de dexametasona | Valor P |
|---------------|---------------------------------|----------------------------|---------|
| SCA inicio | 44.86±26.97 | 39.92±34.36 | .7367 |
| SCA 1 semana | 41.5±26.81 | 30.42±31.29 | .4213 |
| SCA 2 semanas | 31.81±18.08 | 15.71±17.83 | .0642 |
| SCA 3 semanas | 25.22±16.78 | 10.42±10.53 | .0135 |
| SCA 4 semanas | 15.04±11.81 | 6.14±5.45 | .013 |
| SCA 6 semanas | 10.20±10.82 | 5±6.85 | .1563 |
| SCA 8 semanas | 7.71±10.58 | 3.71±7.31 | .2844 |

| | | | |
|---------------------------|-------------|-------------|-------|
| SCA 3 mes | 4.35±7.72 | 3.42±7.39 | .7843 |
| SCA 4 mes | 2.65±4.89 | 2.28±3.86 | .8447 |
| SCA 5 mes | 2.2±4.87 | 0.85±1.86 | .3108 |
| SCA 6 mes | 1.15±2.60 | 0.57±1.13 | .4313 |
| SCA 7 mes | 1.7±6.69 | 1.14±2.03 | .7435 |
| SCA 8 mes | 1.6±6.69 | 2.14±3.93 | .7998 |
| SCA 9 mes | 1.1±4.45 | 2.85±5.66 | .4767 |
| SCA 10 mes | 0.85±3.34 | 3.57±7.48 | .3837 |
| SCA 11 mes | 1.15±4.46 | 2.14±5.66 | .6846 |
| SCA 12 mes | 1.65±6.69 | 1.42±3.77 | .9159 |
| Dosis PDN control (g.) | 6.68±12.17 | 4.88±5.10 | .6021 |
| Dosis PDN remisión con tx | 12.77±11.23 | 18.23±13.18 | .3971 |
| Meses remisión con tx | 15.84±20.17 | 9.66±6.88 | .31 |
| Dosis PDN remisión sin tx | 18.77±23.96 | 21.75±19.69 | .8295 |
| Meses remisión sin tx | 21.42±29.07 | 4.75±1.5 | .1804 |
| Edad inicio (años) | 40.59±14.14 | 43.85±17.21 | .6599 |
| Leucocitos % | 12.20±4.05 | 9.51±4.96 | .0945 |
| Neutrófilos % | 70.37±19.57 | 70.20±18.99 | .9706 |
| Hemoglobina | 13.82±1.99 | 14.79±1.25 | .2283 |
| Albúmina | 3.10±0.70 | 3.21±0.66 | .6322 |

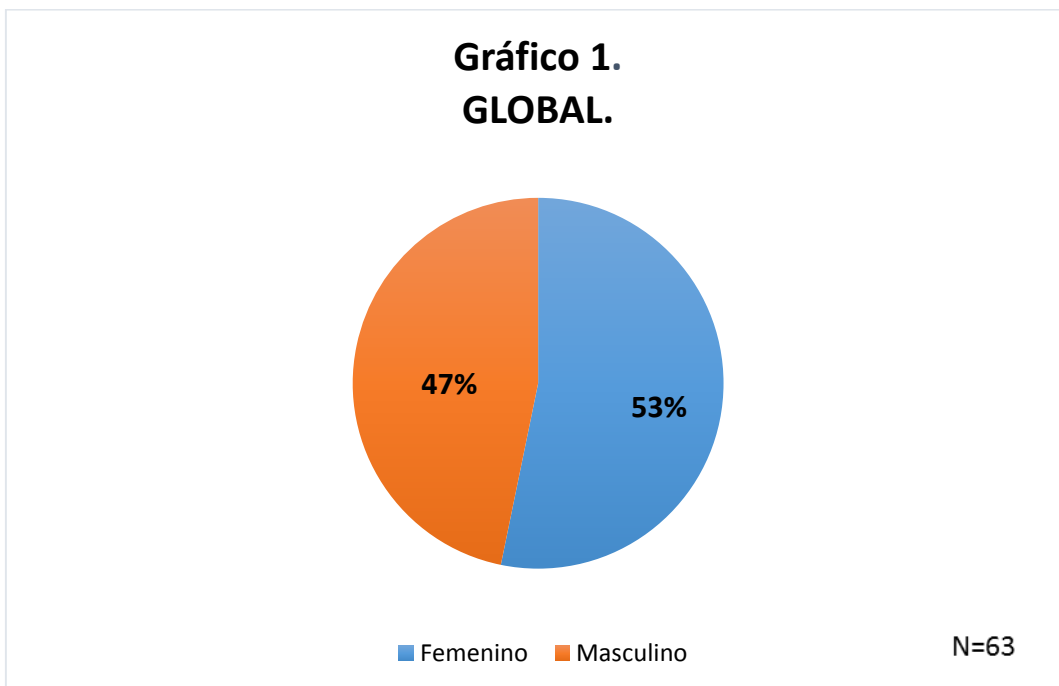
| | | | |
|-------------------------------|------------|-----------|-------|
| Tiempo inicio síntomas al dx. | 9.88±15.86 | 6.71±5.61 | .4341 |
|-------------------------------|------------|-----------|-------|

Tabla 2.

Se realizó el cálculo de la mortalidad en relación a la aplicación de pulsos y el no administrarlos, con una $p = .693$

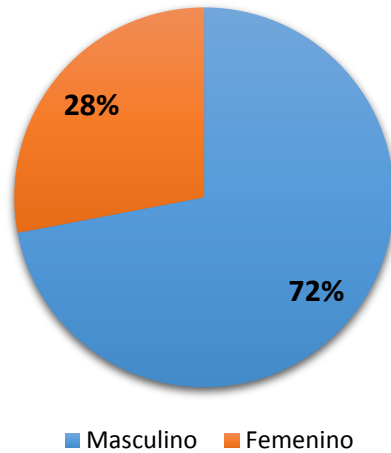
Se encontró una predilección por el sexo femenino en un 53% de manera global.

Ver Gráfico 1.



En aquellos pacientes pulsados con dexametasona se encontró una predilección por el sexo masculino. Ver Gráfico 2.

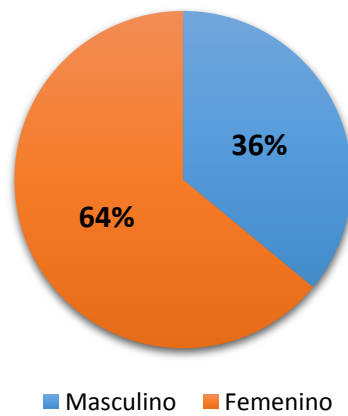
Gráfico 2.
PULSOS CON DEXAMETASONA



N=7

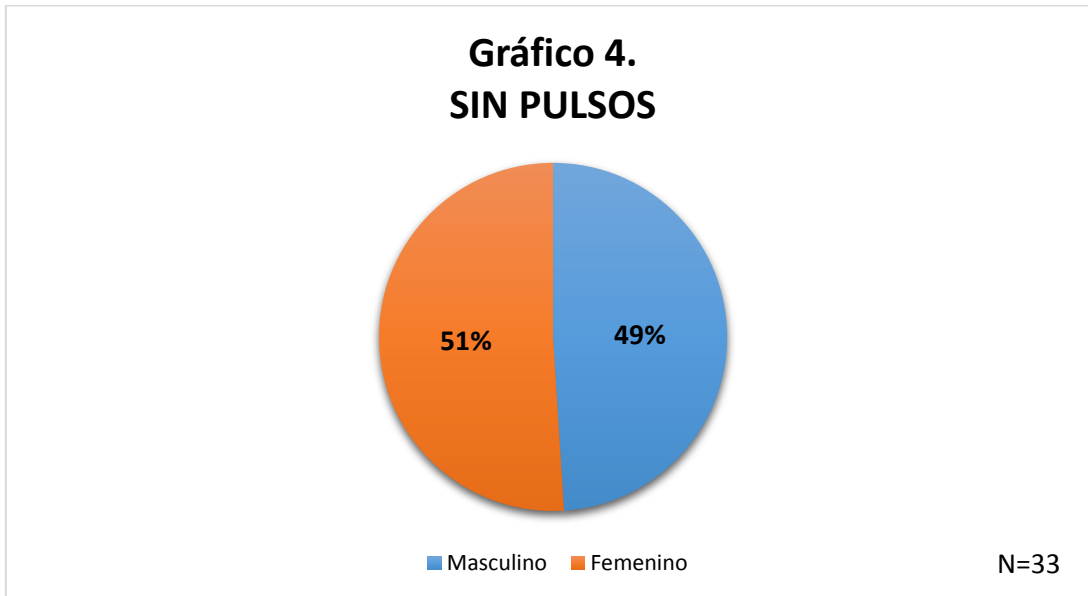
En los pacientes que recibieron pulsos con metilprednisolona el 63% fueron del sexo femenino. Ver Gráfico 3.

Gráfico 3.
PULSOS CON METILPREDNISOLONA

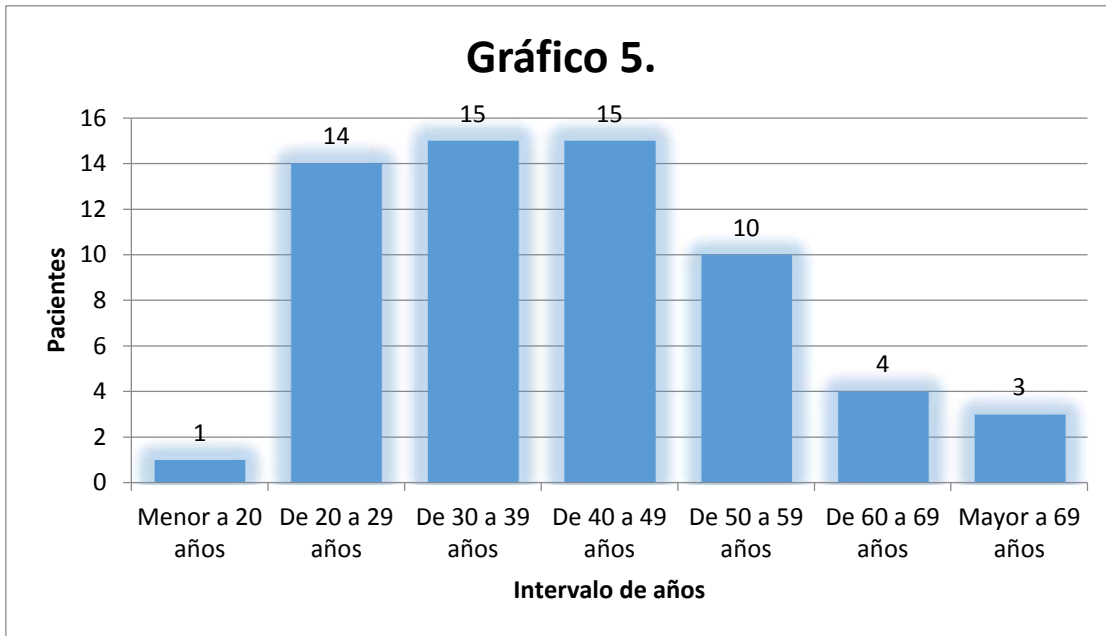


N=22

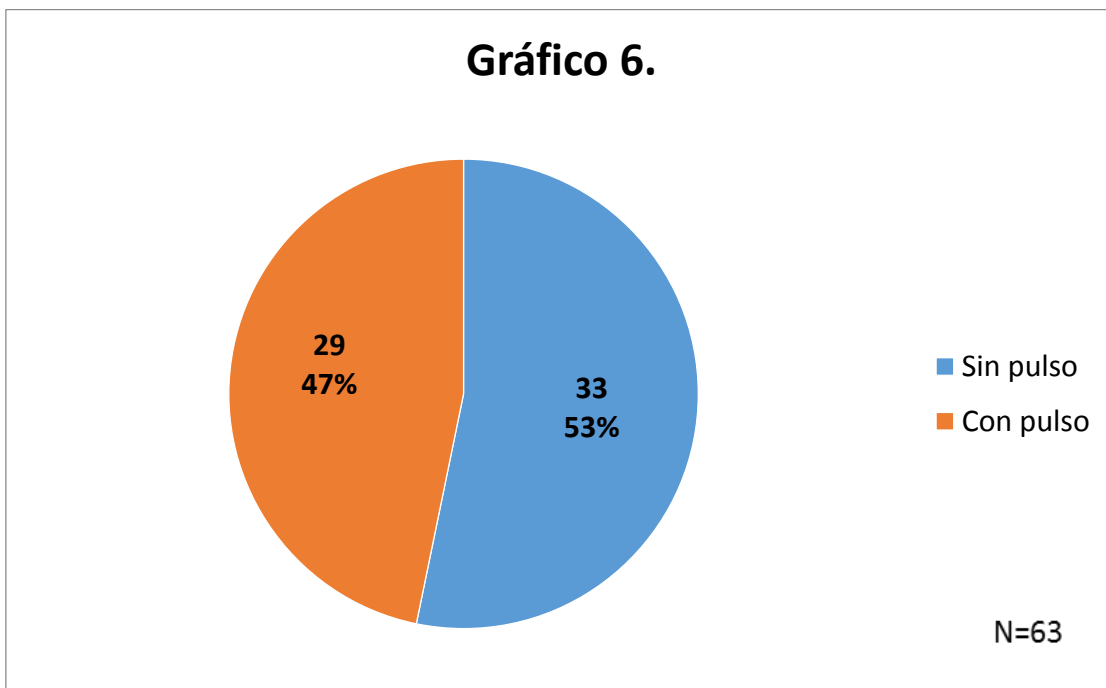
En aquellos pacientes que no recibieron pulsos se encontró escasa predilección por el sexo femenino. Ver Gráfico 4.



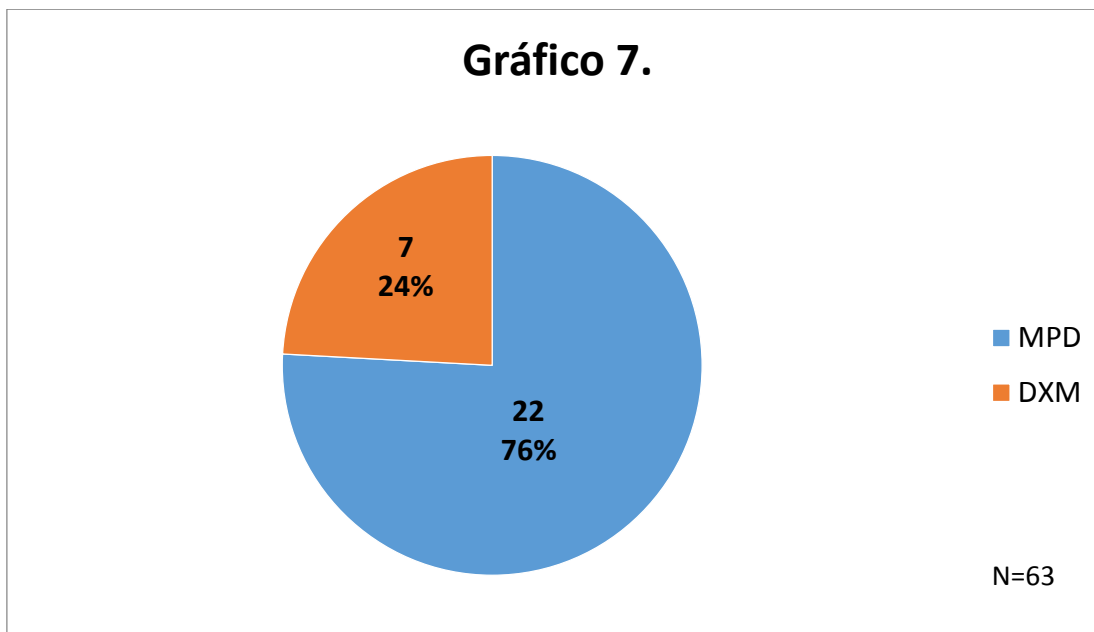
El grupo etario en el que se encontró el mayor número de casos, de manera global, está comprendido entre los 31-49 años, que coincide con el mayor rango de edad para pénfigo vulgar en México. Ver Gráfico 5.



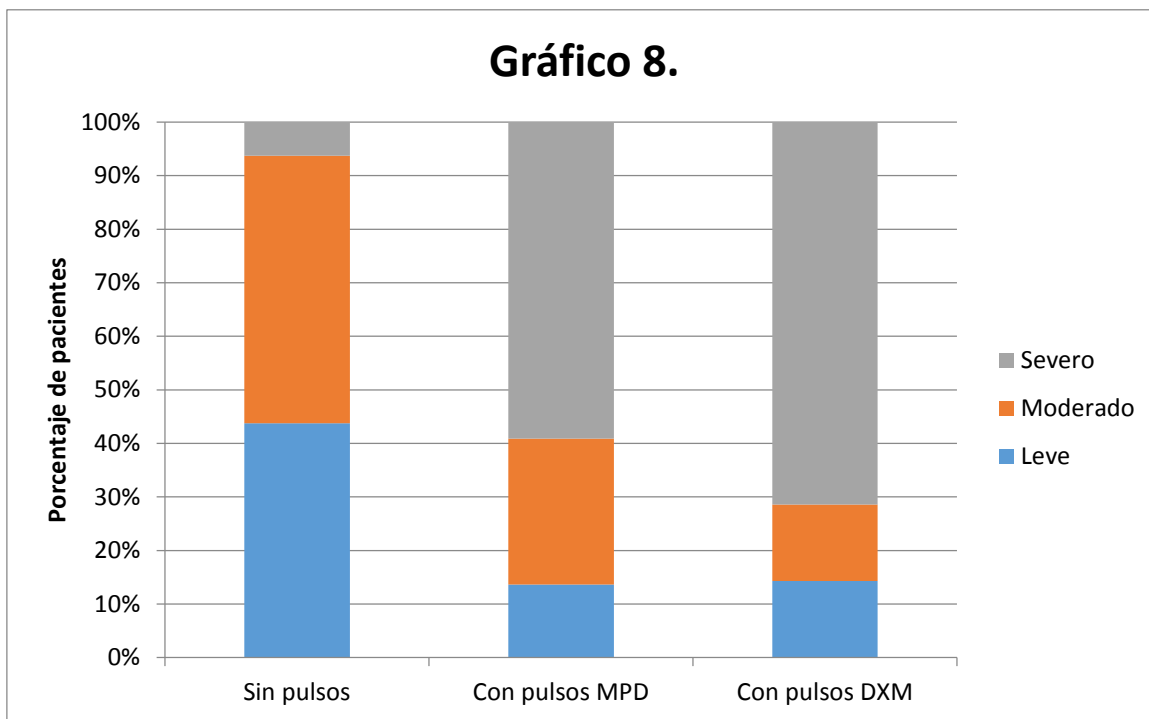
Del total de 62 pacientes el 53% recibió tratamiento a base de pulsos con esteroide y el 29% restante no. Ver Gráfico 6.



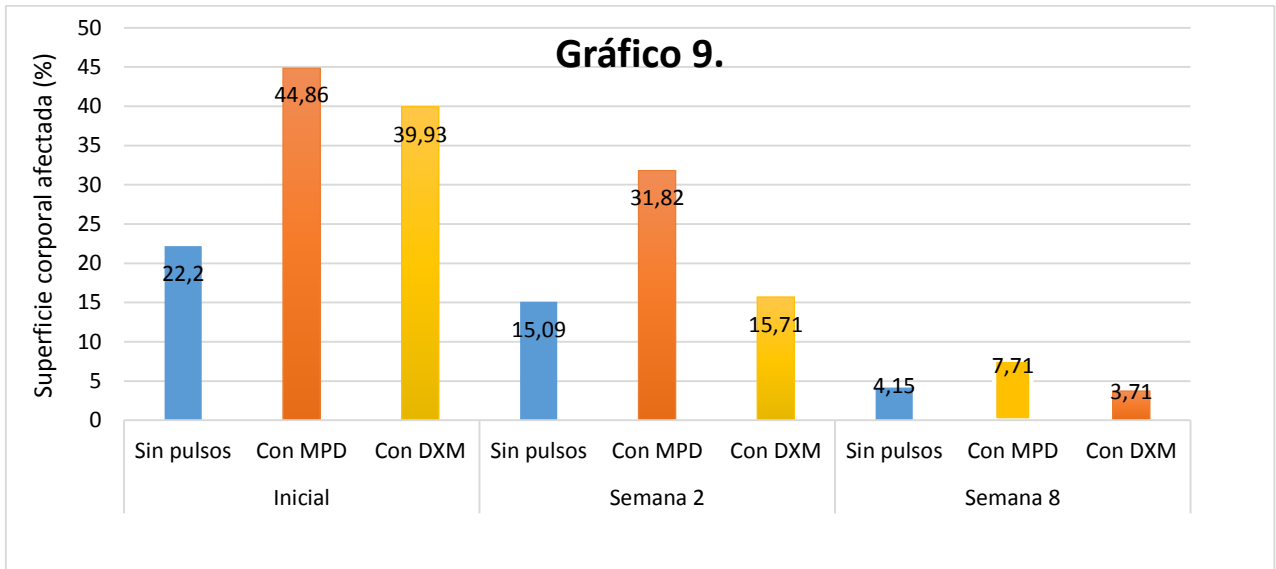
De los 33 pacientes que recibieron la mayoría fue a base de metilprednisolona versus dexametasona. Ver Gráfico 7.



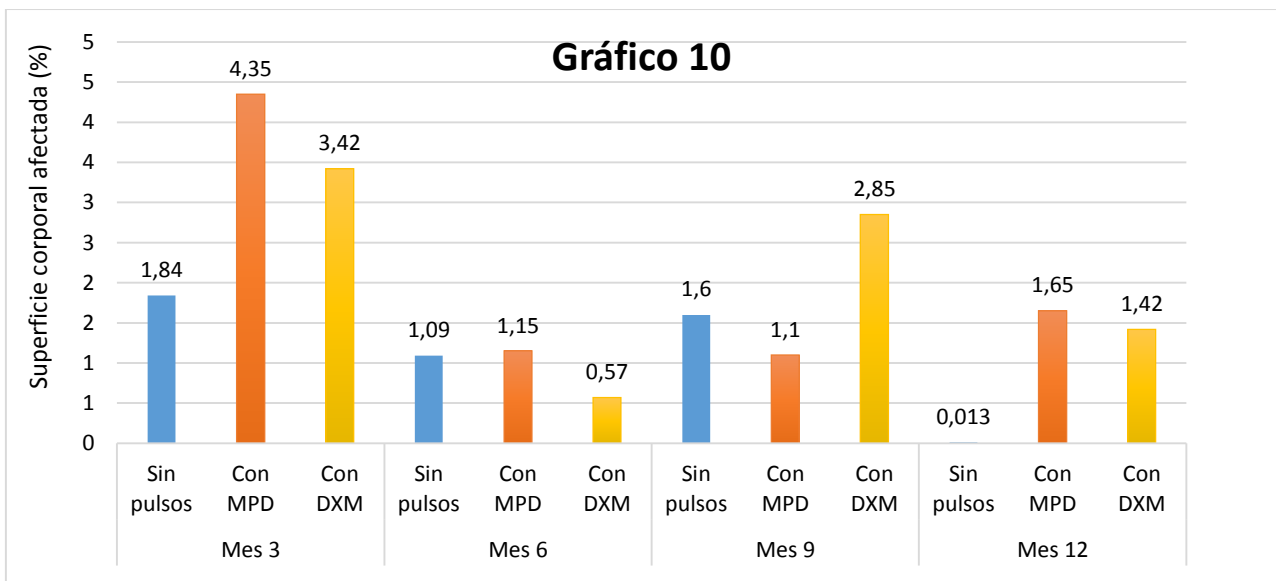
Se evaluó la severidad del pénfigo según la superficie corporal afectada de los pacientes sin pulso y aquellos que recibieron pulsos de metilprednisolona y dexametasona, encontrándose mayor severidad en aquellos pacientes que recibieron pulsos de dexametasona, seguido de aquellos que recibieron pulsos de metilprednisolona, coincidiendo con la indicación de a mayor severidad los pacientes son candidatos para recibir tratamiento a base de pulsos con esteroide. Ver Gráfico 8.



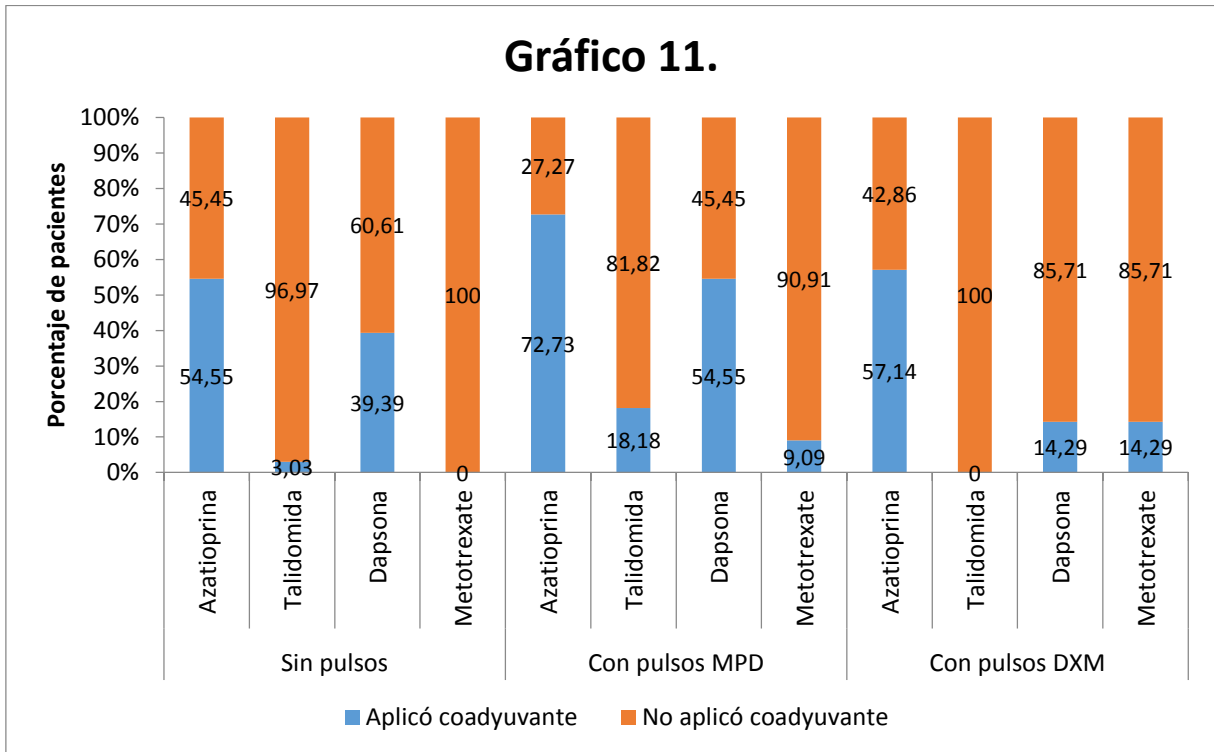
Se cuantificó la superficie corporal afectada, inicial, a la segunda y octava semana, ya que éstas coinciden con el tiempo de control (semana 2) y remisión (semana 8) de los pacientes en estudio, se encontró una superficie corporal afectada mayor en aquellos pacientes que recibieron pulsos a base de metilprednisolona en un 44%, seguido de aquellos que recibieron pulsos de dexametasona, se encontró un mayor decremento de la superficie corporal afectada en la segunda y octava semana en los pacientes tratados con dexametasona, sin embargo éstos se encontraban con menor superficie corporal afectada al inicio. Los pacientes que no recibieron pulsos de se encontraban con un menor porcentaje de superficie corporal, con disminución igualmente de ésta al administrarse el tratamiento. Ver Gráfico 9.



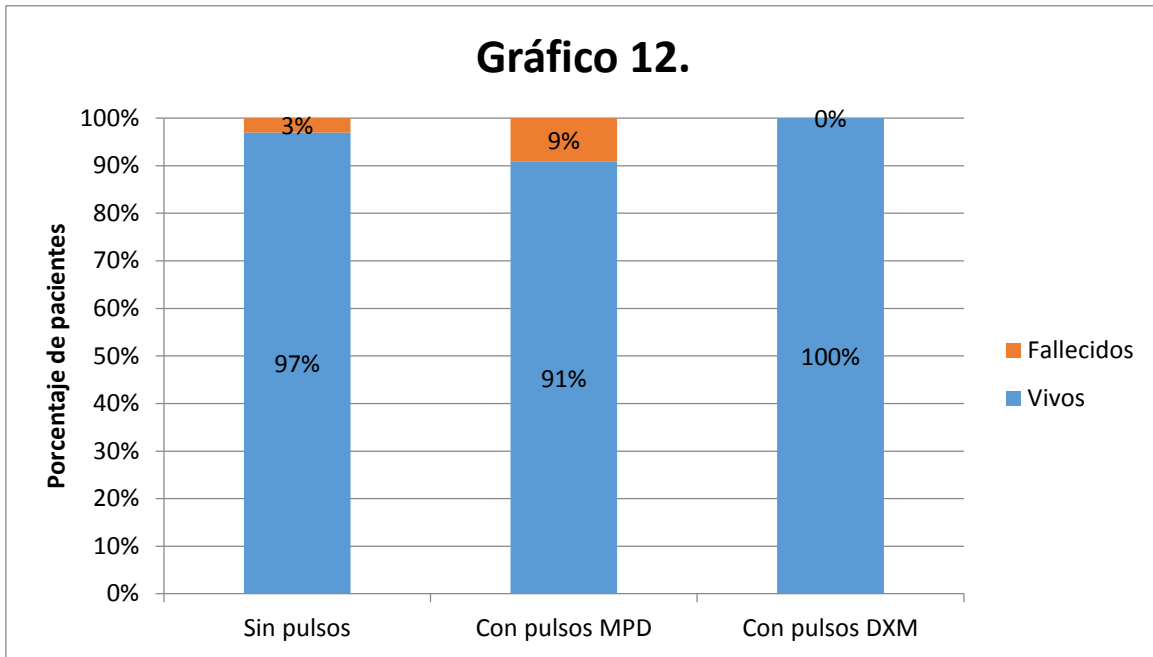
Se observa mayor reducción de la superficie corporal afectada en el tercer y doceavo mes en aquellos pacientes sin pulso de esteroide, sin embargo en el noveno mes se observa una mayor reducción en aquellos que fueron sometidos a pulsos de dexametasona, en el doceavo mes se presenta un ligero incremento de la superficie corporal afectada en los pacientes sometidos a pulsos de metilprednisolona. Ver Gráfico 10.



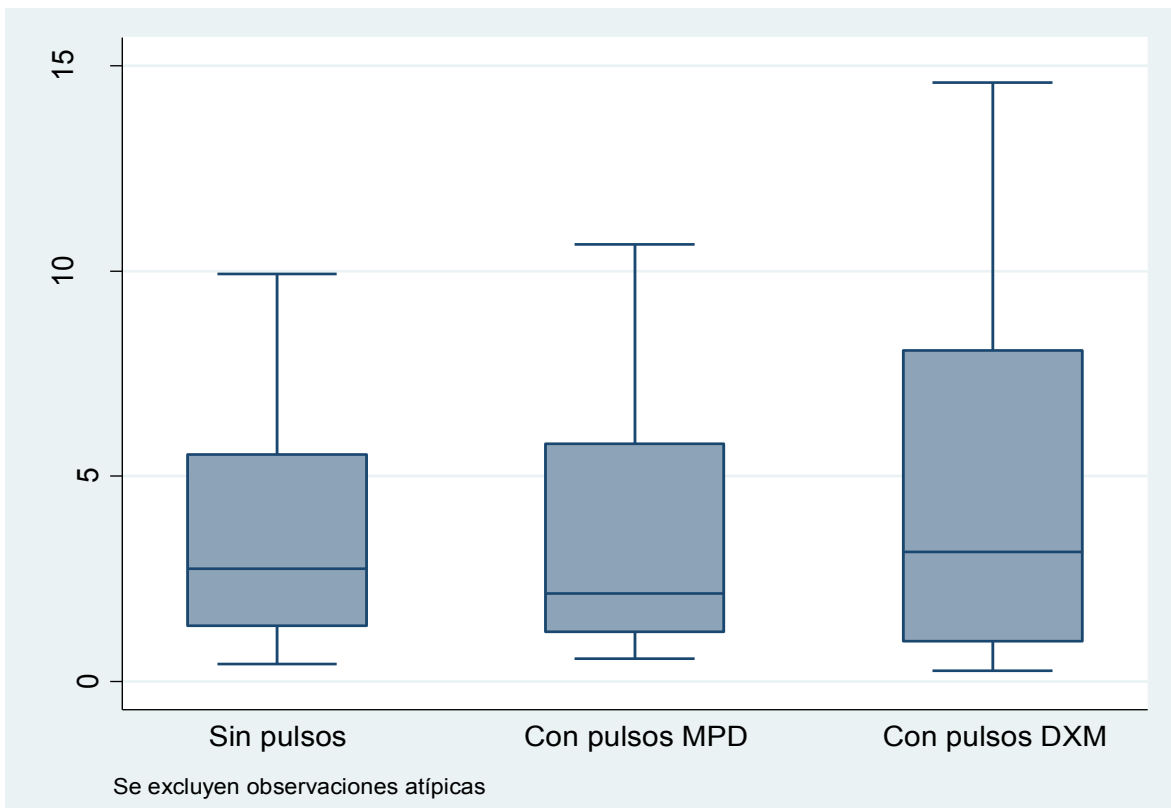
El mayor coadyuvante utilizado dentro de los 3 grupos fue la Azatioprina, seguido de Dapsona. Ver Gráfico 11.



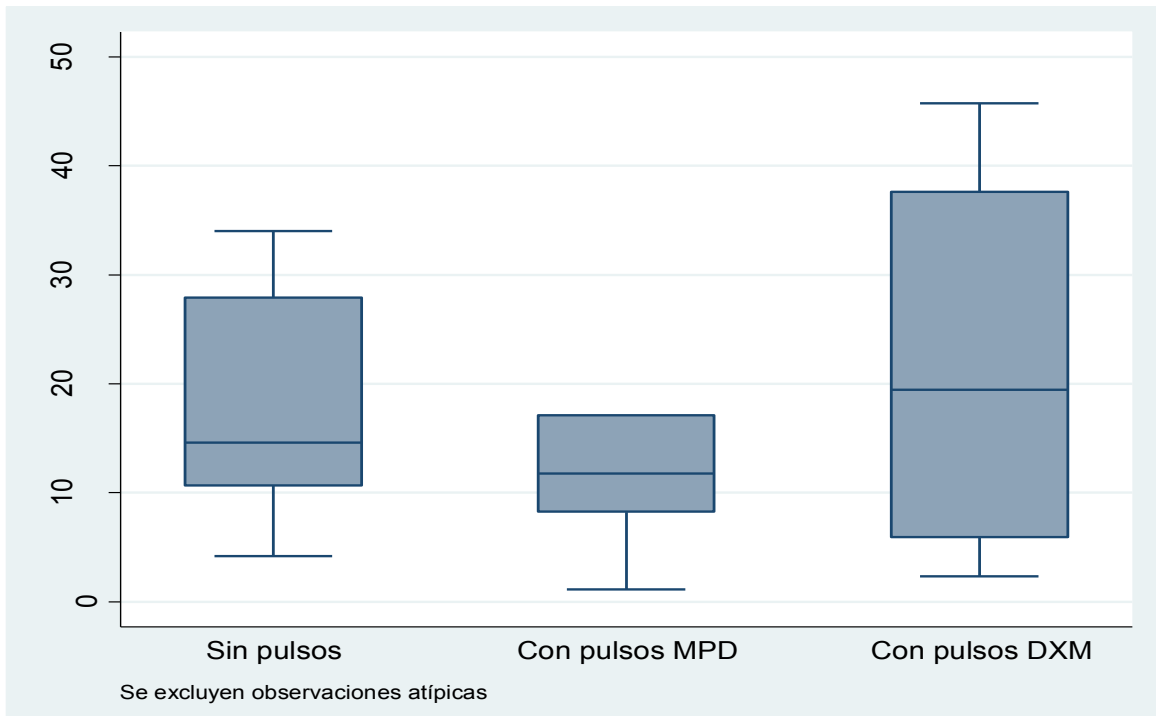
Se observó una mayor mortalidad en aquellos pacientes que recibieron pulsos del metilprednisolona que con aquellos que los recibieron con dexametasona y los que no recibieron pulsos. Ver Gráfico 12.



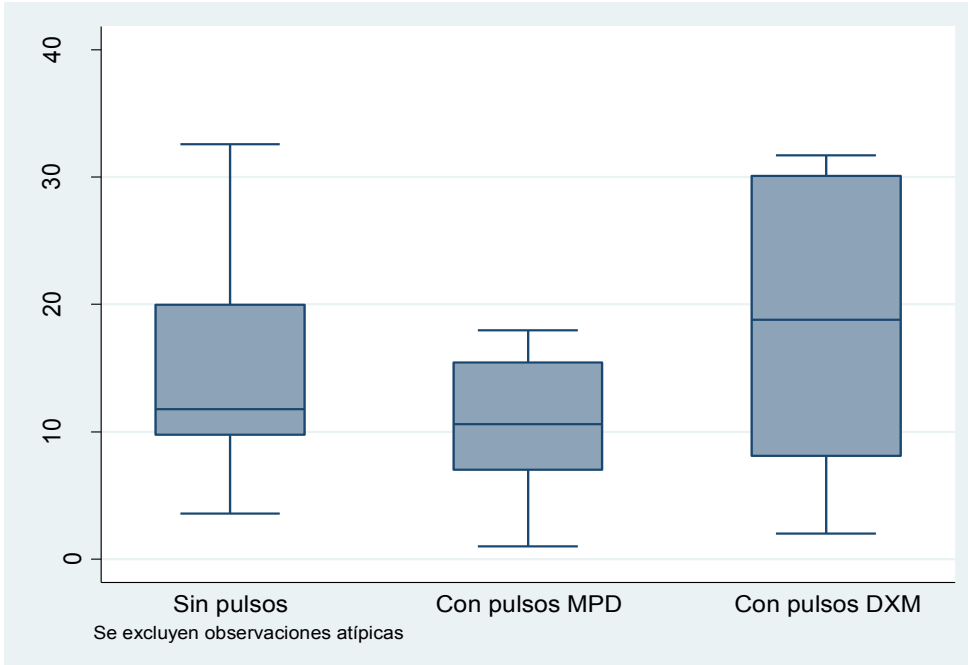
Con respecto a la dosis de prednisona para llegar a la fase de control se observó una media similar en los 3 grupos, con mayor dispersión en aquellos que recibieron pulsos de dexametasona. Ver Gráfico 13.



Con respecto a la dosis de prednisona para llegar a fase de remisión sin tratamiento se observaron igualmente medias similares con mayor variabilidad en aquellos que recibieron pulsos de dexametasona. Ver Gráfico 14.

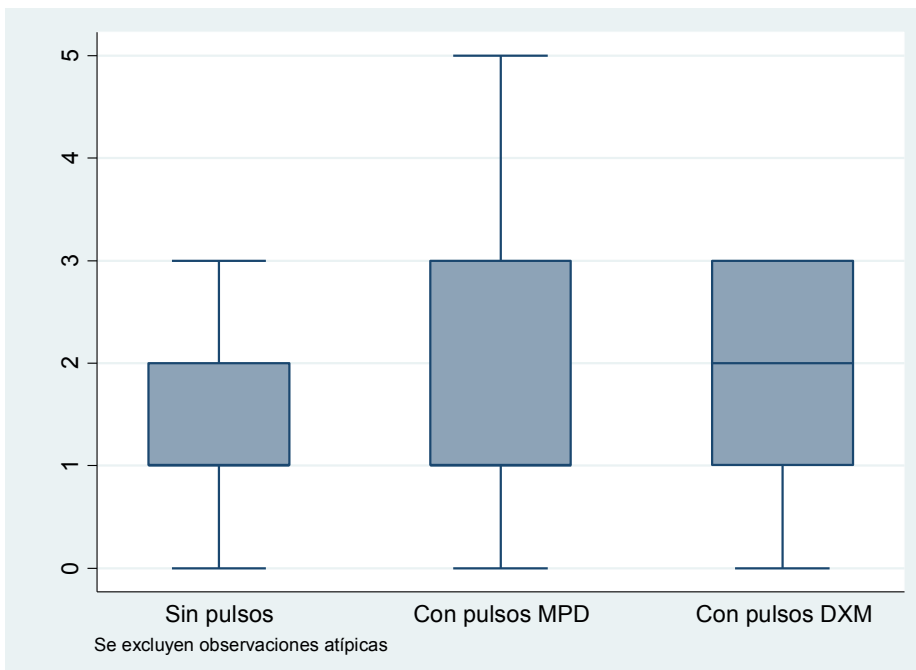


En la dosis de prednisona para llegar a fase de remisión con tratamiento se observaron medias similares con una mayor variabilidad en aquellos que recibieron pulsos de dexametasona. Ver Gráfico 15.

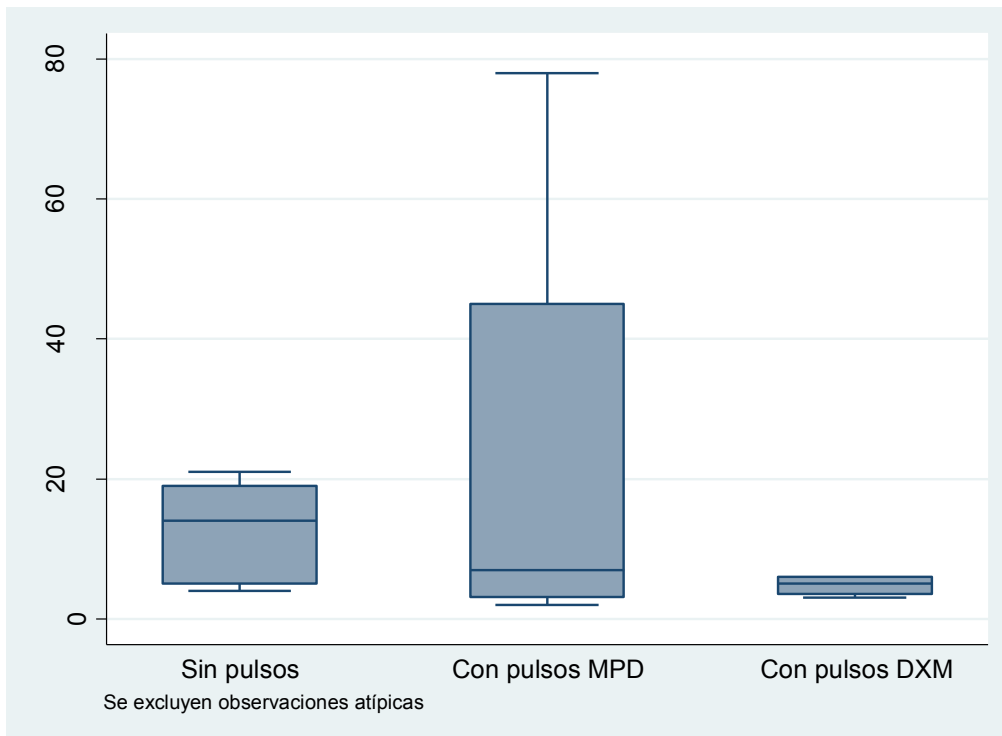


Con lo que respecta a los meses en fase de control se observaron medias similares en aquellos pacientes que recibieron pulsos de metilprednisolona y en los que no recibieron pulsos de esteroide con una media mayor en aquellos que recibieron pulsos de dexametasona pero con mayor variabilidad en los que recibieron metilprednisolona. Ver Gráfico 16.

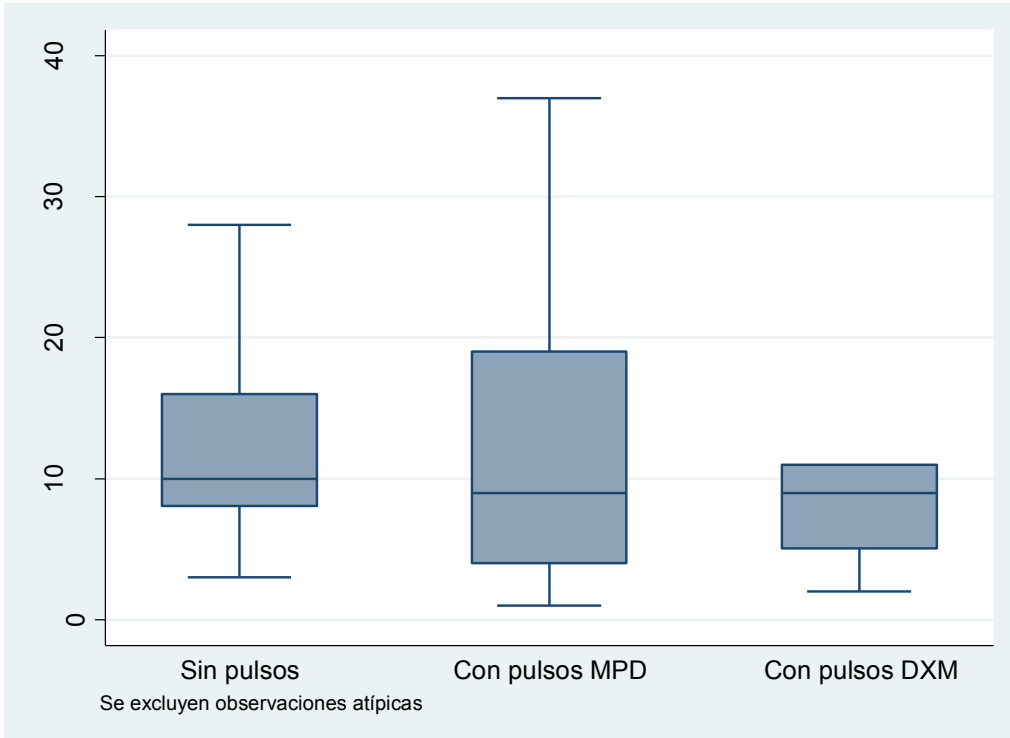
Meses en control



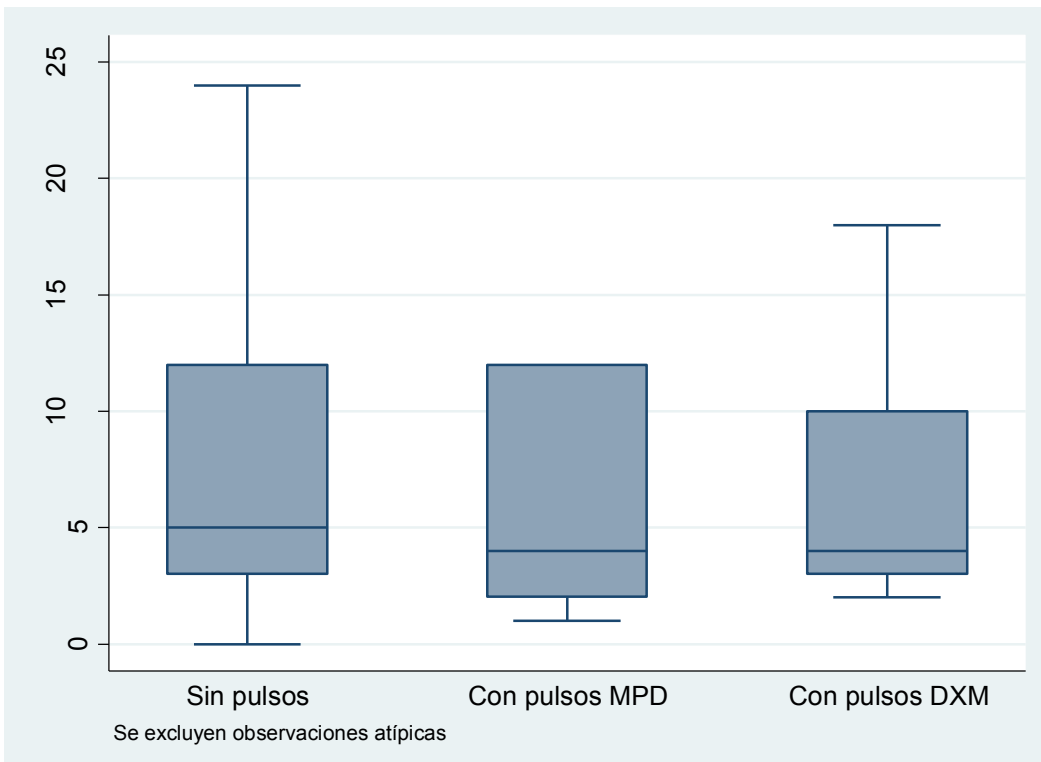
Con respecto a los meses en remisión sin tratamiento se observó una media mayor en aquellos que no recibieron pulsos y una similar en los que recibieron pulsos de esteroide, con una mayor variabilidad en los que recibieron pulsos con metilprednisolona comparado con los de dexametasona. Ver Gráfico 17.



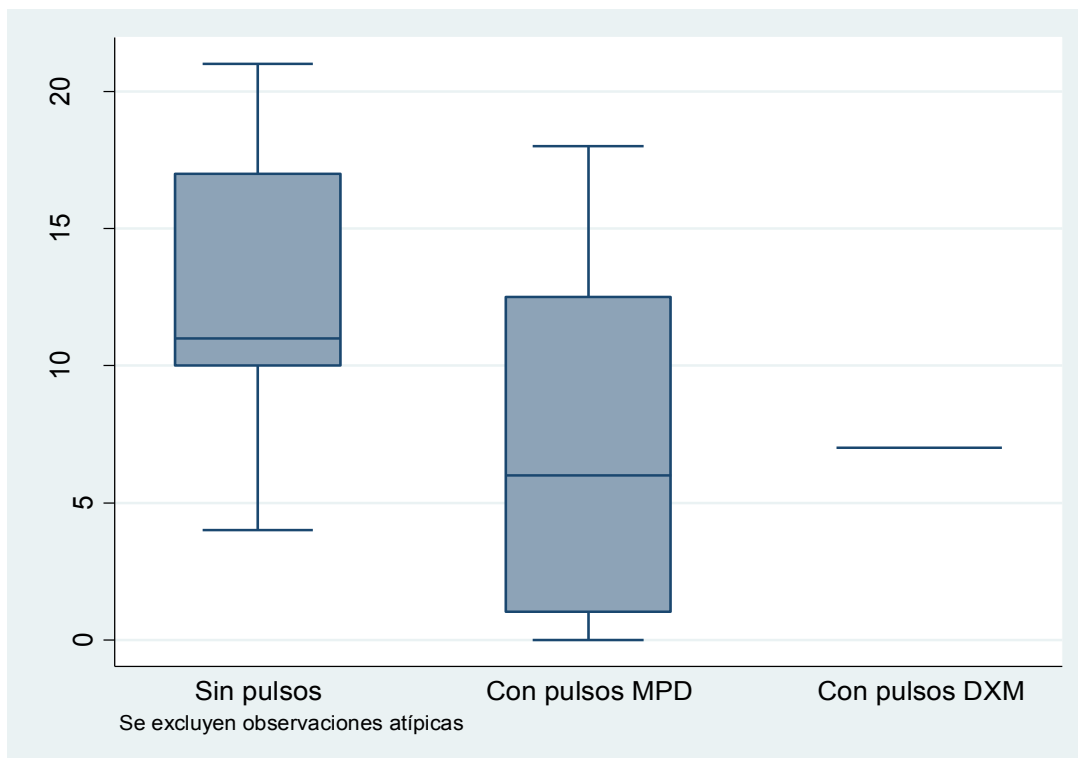
Con respecto a los meses en remisión con tratamiento se observó una media similar en todos los grupos, con mayor variabilidad en aquellos que recibieron pulsos de metilprednisolona. Ver Gráfico 18.



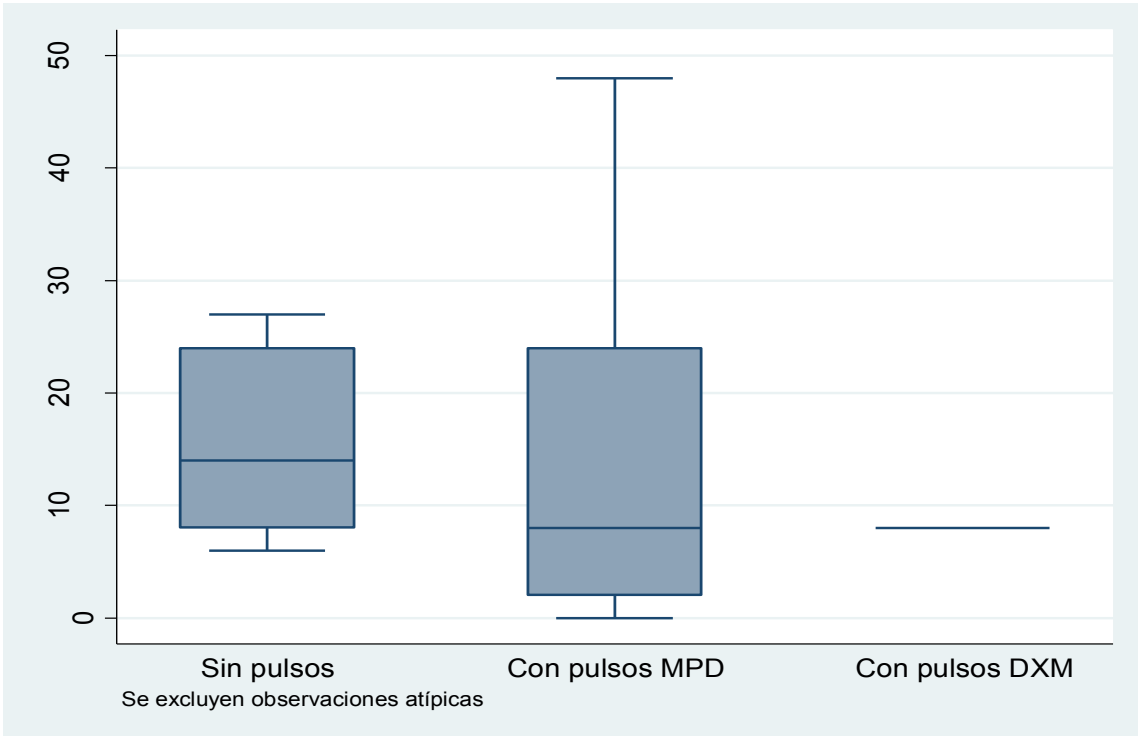
Se observaron medias similares en los meses de inicio de la sintomatología, con mayor variabilidad en aquellos pacientes que no recibieron pulsos de esteroide. Ver Gráfico 19.



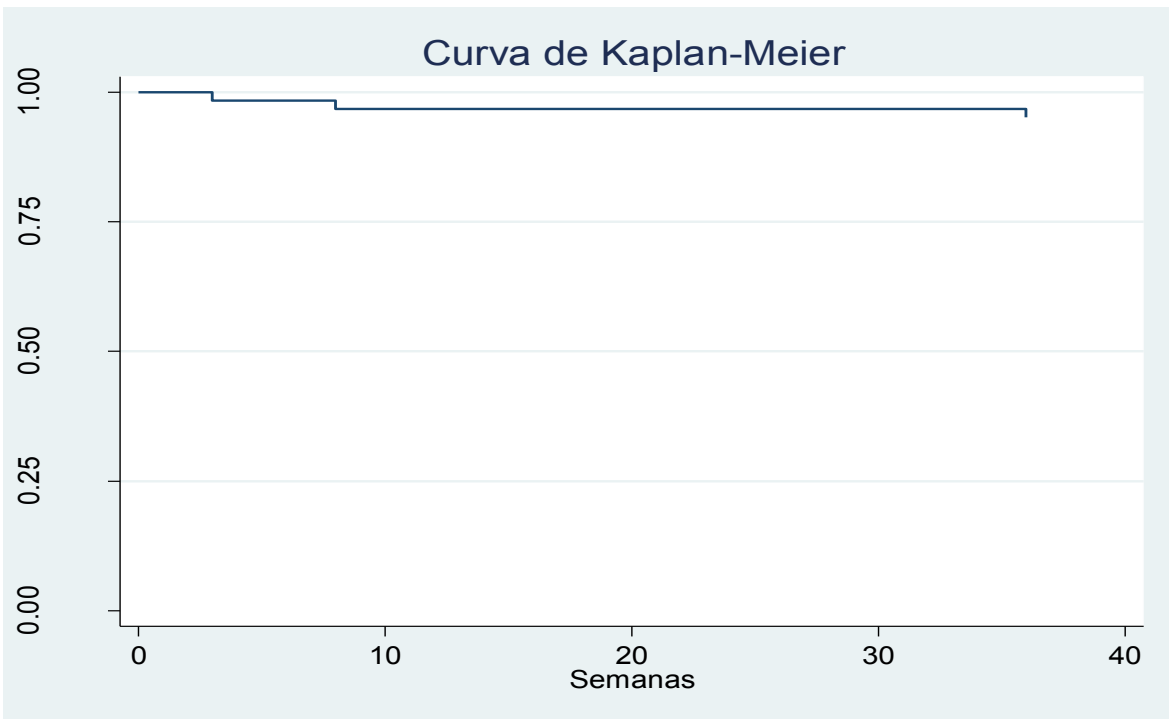
Se observó una media similar en los meses de recaída sin tratamiento en aquellos pacientes con pulsos de dexametasona y metilprednisolona, siendo mayor en aquellos que no recibieron pulsos, con una mayor variabilidad en éstos últimos. Ver Gráfico 20.



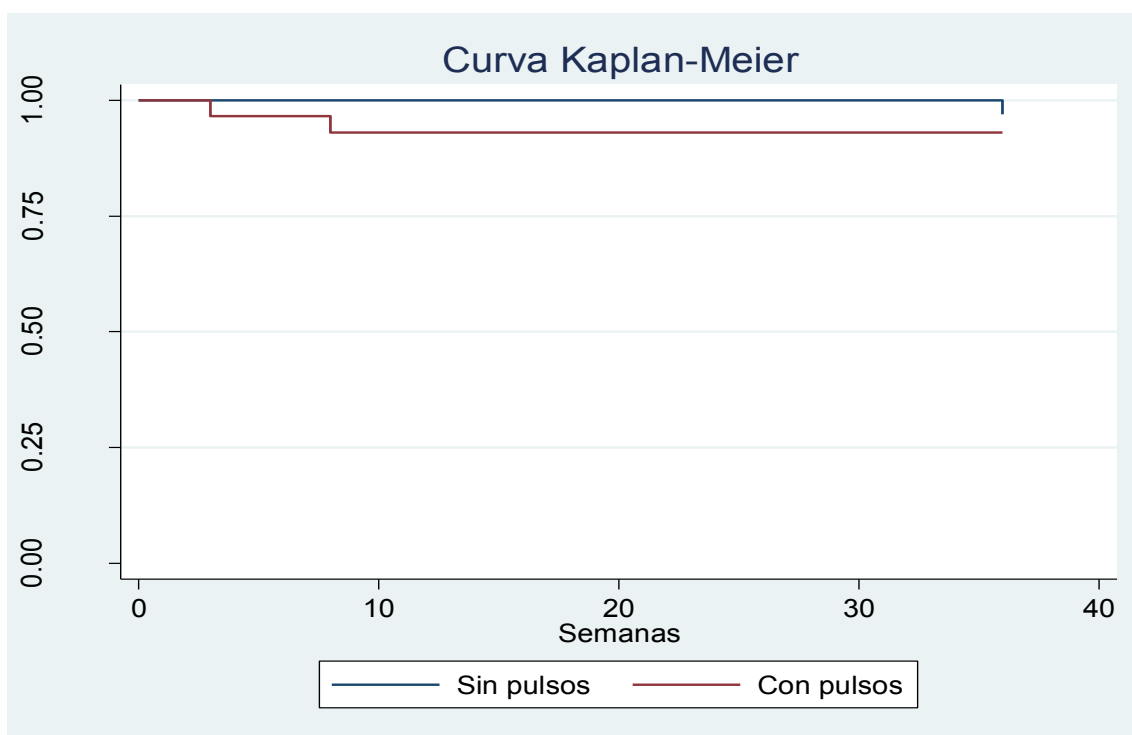
Se observó una media similar en los pacientes que recibieron pulsos de dexametasona y metilprednisolona en los meses de recaída sin tratamiento, con una mayor dispersión en aquellos que utilizaron metilprednisolona. Ver Gráfico 21.



En la curva de Kaplan-Meier se observa una tasa de supervivencia de 0.9839 en la tercera semana, en la octava semana de 0.9678, y en la semana 36 de 0.9516. Ver Gráfico 22.



En la curva de Kaplan-Meier se observa una tasa de supervivencia de 0.9839 en la tercera semana, en la octava semana de 0.9678, en los pacientes que recibieron pulsos y en la semana 36 de 0.9516 en los pacientes que no recibieron pulsos. Ver Gráfico 23.



Discusión.

Con respecto a la muestra se encontró mayor afección de la superficie corporal afectada en aquellos pacientes que recibieron pulsos de esteroide comparado con aquellos que no, esto coincide con los criterios establecidos por Pasricha y Gupta⁴ donde se indica el uso de pulsos de esteroide en pacientes con mayor afección de superficie corporal, actividad y aquellos que no respondan a terapia esteroidea, evidenciándose este comportamiento hasta la tercera semana con una p significativamente estadística, con posterior reducción de la superficie corporal,

siendo ya no significativa la diferencia en ambos grupos, dando la pauta que la terapia esteroidea en pulsos es una medida de rescate en aquellos pacientes en los que se encuentren indicados.

Se documentó niveles más bajos de albúmina sérica en aquellos pacientes en los cuales se administraron pulsos de esteroide, siendo una de éstas un factor importante para la respuesta a terapia esteroidea oral, ya que la albúmina es una proteína la cual transporta el esteroide, y al encontrarse disminuida produce menor efecto terapéutico. El resto de las variables no se encontraron estadísticamente significativas.

Dentro de los pacientes que recibieron pulsos de dexametasona se observa una mayor reducción de la superficie corporal afectada a partir de la segunda, tercera y cuarta semana, con una p estadísticamente significativa, sin embargo se observa mayor conteo leucocitario en aquellos pacientes que recibieron pulsos de metilprednisolona con una p menor a 0.1, que le otorga una significancia del 10%, esto evidenciando que aquellos pacientes que recibieron metilprednisolona pudieran haber presentado algún foco infeccioso al momento de la administración del pulso o haber desarrollado uno concomitantemente.

Con respecto al predominio de sexo, el pénfigo se presentó más frecuentemente en mujeres, 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 años¹, con un promedio global de 51.8 años. Reportes previos en México han determinado una edad

promedio de 40.98 ± 11.61 años, y en el Pénfigo vulgar de 40.18 ± 11.57 , en un rango de 22 a 62 años¹⁹. En nuestro estudio se encontró una mayor prevalencia entre los 30 a 49 años.

En este estudio se reporta menor superficie corporal afectada a la semana dos, tres y cuatro al administrarse pulsos de dexametasona comparados con metilprednisolona, con una p estadísticamente significativa menor a 0.05, sin embargo, no se encontraron diferencias a nivel de la mortalidad y de la dosis de prednisona acumulada con y sin tratamiento al comparar ambos pulsos.

Dentro de la muestra que no recibió tratamiento a base de pulsos la mayoría se encontraba con menor severidad de la enfermedad, siendo entre leve y moderado, no estando indicada en este tipo de pacientes la terapia a base de esteroide en pulsos, como lo comentan los autores Cathy Y. Zhao y Dedee F. Murrell⁶⁰ en su artículo los esteroides sistémicos son la terapia angular en el tratamiento de Pénfigo vulgar, en inicio del uso de estos en 1950 se acompañó de una reducción en la mortalidad del 75% al 30%. A pesar de la eficacia que se documenta, hay dos inconvenientes en base a esta terapia que son los efectos adversos que se presentan en su uso prolongado y a altas dosis al igual que el establecer un régimen óptimo de tratamiento, en este estudio se documentó una reducción a nivel de la superficie corporal afectada en los pacientes con pénfigo vulgar leve a moderado en tratamiento con esteroides vía oral, sin embargo no se encontró diferencias en la mortalidad al compararlo con la terapia a base de pulsos con metilprednisolona y dexametasona.

De los pacientes que recibieron pulsos de esteroide la mayoría los recibió con metilprednisolona, que fueron 22 pacientes, y 7 con dexametasona, presentándose en los primeros mayor severidad y mayor afección de superficie corporal, siendo esto un indicativo para inicio de pulsos, ya que están indicados en casos de enfermedad severa o resistente a terapia convencional como lo indica Pasricha y Gupta^{1,4} en la serie de estudios publicados 4. Con respecto al desenlace clínico entre el uso de metilprednisolona y dexametasona se encontró en nuestro estudio menor afección de la superficie corporal afectada a la semana dos, tres y cuatro con el uso de dexametasona, esto concuerda un poco con un estudio publicado por Rose E., et al.⁶¹ donde realiza el comparativo de uso de dexametasona y ciclofosfamida intravenoso versus metilprednisolona y azatioprina vía oral encontrando que el uso de dexametasona en combinación con ciclofosfamida intravenosa en pulsos arrojaba menores recurrencias al igual que mejor tolerancia que la combinación de azatioprina con metilprednisolona vía oral, sin embargo refieren igualmente que no se cuenta con evidencia suficiente para que este tipo de resultados sean concluyentes aunado a las diferentes presentaciones de administración y la asociación con otro tipo de fármacos. Otro tipo de estudios como el reportado por Dubravka Zivanovic y cols.⁶² reportan únicamente el beneficio de la administración de pulsos de dexametasona en pacientes con pénfigo vulgar refractarios a terapia esteroidea convencional, coincidiendo con otro tipo de estudios publicados como es el de Sakthi Kandan, y Devinder Mohan Thappa⁶³. Sin embargo, no se cuenta con estudios comparativos acerca de la terapia en pulsos entre metilprednisolona y dexametasona.

Con respecto a los coadyuvantes, el más utilizado fue Azatioprina, el cual es un antimetabolito de purinas indicado como coadyuvante o como monoterapia en casos leves (nivel de recomendación B, calidad de evidencia II-III, sus tasas de remisión completa son de 28 a 45%, seguido de la Dapsona la cual inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos y está indicada como terapia coadyuvante (nivel de recomendación C, calidad de evidencia IV). Administrada junto con corticoesteroides o agentes inmunosupresores induce tasas de remisión de incluso 81% como aquellas reportadas por Martin LK, Werth V y cols.⁶⁴ Los pacientes con mayor uso de coadyuvantes fueron aquellos sometidos a pulsos de metilprednisolona, esto puede ser debido al mayor número de pacientes que se encontraban en la muestra y/o mayor severidad de la enfermedad.

Se cuenta con un estudio reportado por Iffat Hassan y cols.⁶⁵ Donde se evalúan varios regímenes de pulsos comparando dexametasona en combinación con azatioprina, ciclofosfamida y metotrexate, documentando que la asociación de dexametasona y ciclofosfamida fue el régimen más efectivo, con mayor tiempo de remisión de y menor tiempo de respuesta, desgraciadamente este tipo de coadyuvante no se encontraba en nuestro estudio. Sin embargo hay otro tipo de estudios que refutan esta práctica como el publicado por Chitra S. Nayak y cols.⁶⁶ Donde se realizó un estudio retrospectivo de 98 pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar que recibieron pulsos a base de dexametasona observados por un periodo de 6 meses, encontrando que la severidad aumentó con el uso de pulsos de dexametasona y la duración de la enfermedad se incrementó en aquellos que contaban con terapia esteroidea vía oral concomitante. Concluyendo que se

necesitan estudios posteriores que descifren los factores que pudieron haber intervenido en este tipo de comportamiento.

La mortalidad en estos pacientes ha sido valorada en diferentes estudios, de los reportes encontrados en México se ha visto que el Pénfigo vulgar tiene una mortalidad que va del 8 al 10%¹⁹. En nuestro estudio se observó una mortalidad del 9% en aquellos pacientes que recibieron pulsos con metilprednisolona, del 0% en aquellos con dexametasona y 3% en aquellos que no recibieron tratamiento, coincidiendo con las cifras estadísticas publicadas. Las diferencias entre la frecuencia de mortalidad pudo ser debida a que la muestra no fue homogénea, ya que se contaba con mayor número de pacientes dentro del grupo que recibieron pulsos con metilprednisolona, al igual que éstos contaban con mayor severidad de la enfermedad. Sin embargo, no se cuenta con estudios concluyentes que demuestren la superioridad de metilprednisolona sobre dexametasona o viceversa e incluso un régimen establecido de la dosis y el tiempo de duración de tratamiento.

En otro tipo de estudios relacionados con otras patologías como Artritis reumatoide y glomerulonefritis se ha demostrado la misma eficacia entre pulsos administrados con metilprednisolona y dexametasona, sin embargo no se encuentra información que compare estos dos fármacos con respecto a pénfigo vulgar.

Con respecto a la dosis de prednisona para llegar a la fase de control se observó una media similar dentro de los 3 grupos, con una mayor variabilidad en aquellos que recibieron pulsos de dexametasona, siendo similar en las dosis de prednisona con tratamiento y sin tratamiento. Se observó una media similar en el inicio de los síntomas, con una mayor variabilidad en aquellos que no recibieron pulsos.

Se observó una media mayor con respecto a los meses en control en aquellos pacientes que recibieron pulsos de dexametasona, siendo concordante con los datos expuestos anteriormente donde se observa una mayor reducción de la superficie corporal afectada en aquellos pacientes que recibieron este régimen, sin embargo, se obtuvo una media mayor de meses en remisión sin tratamiento y con tratamiento en aquellos pacientes que no recibieron terapia esteroidea en pulsos, a pesar de que se encontró una media mayor en estos pacientes en relación a los meses de recaída con tratamiento y sin tratamiento comparada con los que recibieron pulsos de dexametasona y metilprednisolona.

Se obtuvo una tasa de sobrevivencia de 0.9839 en la tercera semana, en la octava semana de 0.9678, en los pacientes que recibieron pulsos y en la semana 36 de 0.9516 en los pacientes que no recibieron pulsos, observándose en ambos grupos tasas de sobrevivencia mayores al 90%.

En este estudio no se puede concluir la superioridad de alguno de los esteroides empleados para pulso en específico, ya que también pueden intervenir variables como el uso de antibióticos, la presencia de otras comorbilidades, etc.

Conclusiones.

1. En nuestro estudio se encontró que el grupo de edad más afectado estaba comprendido entre los 31-49 años.
2. Se observó reducción de la superficie corporal afectada mediante la administración de pulsos con dexametasona en comparación con metilprednisolona, manteniendo este comportamiento en la tercera y cuarta

semana, observándose este tipo de resultados tanto en los gráficos como al obtener el valor de p.

3. No se obtuvo ninguna significancia en la mortalidad de los pacientes al comparar la mortalidad en aquellos que recibieron pulsos de metilprednisolona y dexametasona.
4. Se observó mayor severidad al inicio en aquellos pacientes que recibieron pulsos de dexametasona que aquellos con metilprednisolona.
5. El coadyuvante más utilizado fue azatioprina, seguido de Dapsona en ambos grupos.
6. Se observó una media mayor con respecto a los meses en control en aquellos pacientes que recibieron pulsos de dexametasona,
7. Se obtuvo una tasa de sobrevivencia superior al 90% en ambos grupos.

En nuestro estudio se encontraron resultados favorables con la administración de pulsos con dexametasona, siendo este tipo de pacientes los que se encontraban con mayor severidad de la enfermedad, sin embargo en este estudio no se incluyen otro tipo de factores, como el uso de antibioticoterapia, las comorbilidades previas, la presencia de infecciones, etc.

La estrategia de tratamiento óptimo para pénfigo vulgar permanece incierta, Las intervenciones para este padecimiento aparentan ser prometedoras, sin embargo requieren estudios a futuro, incluyendo la terapia coadyuvante con azatioprina, sulfasalazina, pentoxifilina, infliximab, factor de crecimiento epidérmico, inmunoglobulina y pimecrolimus. Las intervenciones como los regímenes de pulsos

con metilprednisolona y dexametasona requieren más estudios en donde se utilicen métodos doble ciegos, aleatorios en donde se enfoquen en varios estadios de la enfermedad, con múltiples regímenes de tratamiento.

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.

84

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, 15^a 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, Budimčić 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. Dermatosis 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 ampollosas 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.
60. Cathy Y. Zhao, Dedee F. Murrell Pemphigus vulgaris: An evidence-based treatment update. *Drugs* 2015; 75: 271–284

61. Ros E, Wever S, Zilliken D, Linse R, Haustein UF, Brocker EB, Intravenous dexametasone-cyclophosphamide pulse therapy in comparison with oral methylprednisolone-azathioprine in patients with pemphigus: results of a multicenter prospectively randomized study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3(3) 200-6.
62. Dubravka Zivanovic, Ljiljana Medenica, Srdjan Tanasilovic, Sonja Vesic, Dusan Skiljevic, Maja Tomovic, Milos M. Nikolic Dexamethasone Cyclophosphamide Pulse Therapy in Pemphigus. A Review of 72 Cases. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11 (2): 123-129
63. Kandan S, Thappa DM. Outcome of dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus: A case series. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009; 75: 373-8
64. Martin Lk, Werth V, Villanueva E, Segall J, Murrell DF, Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane database Syst Rev* 2009; 21(1).
65. Iffat Hassan, Farah Sameem, Qazi Manaam Masood, Imran Majid, Zubair Abdullah, Qazi Masood Ahmad Non Comparative Study on Various Pulse Regimens (DCP, DAP and DMP) in Pemphigus: Our Experience. *Indian J Dermatol* 2014; 59(1)
66. Nayak CS, Ray S, Thombre A, Jain M. Factors affecting the duration of phase I of dexamethasone -cyclophosphamide pulse therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014;80:296-9.

ANEXOS

Hoja de recolección de datos.

| | | | | | | | |
|--|--------------------|--------------------|-------------------|--|-----------------------|--------------------|--------------------|
| Número: | | | | | | | |
| Expediente General: | | | | | | | |
| Edad: | | | | Género | | | |
| Datos de laboratorio | | | | | | | |
| Leucocitos (x10e3/uL) | Neutrófilos (%) | Eosinófilos (%) | Linfocitos (%) | Plaquetas (x10e3/uL) | Hemoglobina (g/dL) | Hematocrito (%) | Albúmina (g/dL) |
| Electrolitos séricos | | | | | | | |
| Sodio | | Potasio | | | Cloro | | |
| Pulso | | | | | | | |
| Metilprednisolona | | | | | | | |
| Ciclofosfamida | | | | | | | |
| Signos vitales previos al pulso | | | | Signos vitales posterior al pulso | | | |
| 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 |

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

| Adyuvante | | | |
|--|---------|------------|-------------|
| Azatioprina | Dapsona | Talidomida | Metotrexate |
| Mortalidad | | | |
| Vivo | | Fallecido | |
| Tiempo diagnóstico a muerte | | | |
| Tiempo recaída con tratamiento (meses) | | | |
| Tiempo recaída sin tratamiento (meses) | | | |