



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

“FACTORES PRONÓSTICOS ASOCIADOS A MORTALIDAD EN PACIENTES CON PÉNFIGO VULGAR EN PETRÓLEOS MEXICANOS”

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. MAURICIO ADRIÁN SALINAS RAMÍREZ

TUTOR DE TESIS:

DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

ASESOR DE TESIS:

DR. MARTÍN CORONADO MALAGÓN

CIUDAD DE MÉXICO 2018





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.



DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS

DIRECTORA DEL H.C.S.A.E



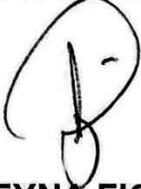
DR. JAVIER LUNA MARTÍNEZ

SUBDIRECTOR MEDICO



C.P. ANA VIRGINIA ESTRADA PÉREZ

SUBDIRECTORA ADMINISTRATIVA



DR. JESUS REYNA FIGUEROA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y DIRECTOR DE TESIS



DR. MARTIN CORONADO MALAGON

ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

“Dondequiera que el arte de la medicina es amado, también hay un amor a la humanidad”.

“Hipócrates”

La vereda que hemos caminado a lo largo de estos años en el arte que conlleva ser médico, me ha traído tantas enseñanzas, experiencias y, sobre todo, una calidad humana, que me ha mostrado los diferentes matices que experimenta el hombre en la salud y en la enfermedad, en la felicidad y en la tristeza, en la satisfacción y en la frustración, en la alegría y en el sufrimiento; con todo esto puedo decir que no solo he aprendido a ser médico, he aprendido a vivir, he aprendido a ser más humano cada día por el resto de mi existencia.

A mis padres, quiero dedicar estas palabras, por su incesante apoyo incondicional, por el amor que me han dado todos estos años, por sus palabras de aliento a seguir adelante, a pesar de todos los infortunios que atravesamos para conseguir portar con orgullo una bata blanca, y tener la honra de ser llamados médicos. Puedo decir con orgullo que todos estos logros no serían posibles, sin la dicha de tener los padres que me prestó Dios para ser mejor cada día. Gracias Mauricio y Eloísa, gracias mamá y papá por todos los logros juntos.

A mis hermanas por ser mis entrañables compañeras de vida, mis confidentes y mejores amigas, por el apoyo que han mostrado para que logremos todos los objetivos que nos hemos propuesto, a pesar de las dificultades que hemos tenido, de las alegrías y las tristezas que hemos compartido; es para mí un honor decir que no solo tengo hermanas, tengo dos ángeles que me cuidaran por siempre.

Al Dr. Cesar Alejandro Arce Salinas, por darme la oportunidad de formar parte de las filas de sus alumnos, por las enseñanzas no solo académicas sino de vida, por buscar que lograra exponer todo mi potencial, por enseñarme lo que realmente significa ser médico, por convertirme en el internista que soy y lo que podría llegar a ser. Sin todas esas vivencias no podría ser el profesionalista y ser humano que soy actualmente. Gracias Dr. Arce por enseñarme a disfrutar la vida.

Al Dr. Darío Ochoa Mena, quiero agradecer su infinito apoyo en la elaboración de este proyecto, sin todo ello no hubiera sido posible la culminación de este trabajo. Gracias por mostrarme que en la medicina una sonrisa puede cambiar la vida y el estado de salud de cualquier persona.

Al Dr. Martín Coronado Malagón, por ser mi guía y uno de mis ejemplos a seguir en el estilo de vida que significa ser internista. Gracias por enseñarme a extender la mano en apoyo a cualquier persona que requiera tan solo ser escuchada. La medicina interna no solo consiste en saber un sinfín de enfermedades, sino en conocer a cada uno de tus pacientes y escuchar la experiencia de vida que tienen para regalarnos cada día, gracias por hacerme entender eso y más a lo largo de estos años.

A mis compañeros por una amistad que durará toda la vida, por tantas experiencias y vivencias juntos, por el apoyo durante todos estos años, por tantas alegrías, por los buenos ratos y por esta vida que decidimos tomar. Gracias Adriana Tripp, Alejandro Noguez, Álvaro Avilés, José Luis García, Alejandro Svarch, gracias por esta gran familia que supimos formar a lo largo de estos cuatro años de una de las mejores experiencias de mi vida, convertirme en médico internista.

INDICE

Introducción	5
Planteamiento del Problema	10
Justificación	10
Objetivo	11
Diseño	11
Material y Métodos	11
Criterios de Selección	12
Definición Operativa de Variables	13
Descripción de Procedimientos	17
Análisis Estadístico	19
Consideraciones Éticas	19
Resultados	22
Discusión	35
Conclusiones	39
Referencias	39

INTRODUCCIÓN

El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos IgG dirigidos contra las proteínas desmosomales, cuya consecuencia clínica es la aparición de ampollas intraepiteliales mucocutáneas. La desmogleína-3 es el antígeno principal (90% de los casos), sin embargo, 50 a 60% de los pacientes pueden presentar anticuerpos contra desmogleína-1, siendo estos determinantes para el perfil fenotípico. ^{1, 2, 3, 4}

Antes de la aparición de los esteroides la mortalidad alcanzaba el 100%; posteriormente, con toda la terapéutica que se cuenta hoy en día, ha cambiado enormemente ese panorama, con una caída de la mortalidad a 30% en promedio. Algunos estudios han mostrado una menor mortalidad en pacientes con afectación mucosa (1-17%) en comparación con la mucocutánea (34-42%). ^{1, 5}

Actualmente la mortalidad varía ampliamente en diferentes países. Los estudios realizados muestran mortalidad a un año en Estados Unidos del 6% y en Francia del 41%. En una cohorte de Taiwán de 853 pacientes, se observaron 88 muertes durante un período de seguimiento de 3.8 años; siendo las principales causas: neumonía (3.64; IC 95%: 1.30-10.21), septicemia (11.57; IC 95%: 2.95-45.34), enfermedad cardiovascular (2.69; IC 95%: 1.18 -6.12) y úlcera péptica (8.44; IC 95%: 1.22-58.21). Por otro lado, en una cohorte en Alemania de 130 pacientes, se presentaron 22 muertes, con una tasa de supervivencia global de 8 meses, siendo los factores que la disminuían la sobrevida el inicio de la enfermedad después de los 65 años, la presencia de cardiopatía isquémica, arritmia cardíaca, un nivel de anti-desmogleína-1 ≥ 100 U/ml al momento del diagnóstico, y VSG ≥ 30 mm/h ($p=0.039$). ^{6, 7, 8, 9}

En México hay pocos estudios acerca de la mortalidad por PV y los factores relacionados con ésta. En uno de ellos, Tirado et al, señalan como predictor de mortalidad el lactato sérico elevado, asociado a procesos infecciosos, siendo las más frecuentes las respiratorias (10/22, 46%), de tejidos blandos (6/22, 27%), urológicas (4/22, 18%) y las infecciones bacterianas (2/22, 9%). Concluyen que las cifras de lactato sérico ≥ 4 mmol/L se asocian con aumento de la mortalidad a los 28 días en pacientes con sepsis grave (OR 13.28, IC 95% 4.32-18.35, $p = 0.001$); teniendo la necesidad de iniciar un tratamiento más agresivo en este grupo de pacientes. 10, 11, 30

El PV es la enfermedad crónica potencialmente fatal, siendo la forma más frecuente y agresiva de las enfermedades ampollosas autoinmunes; representa el 70% de todos los casos y se caracteriza por la aparición de ampollas con posterior ulceración en la piel y membranas mucosas. La prevalencia es igual en hombres y mujeres. Cuenta con dos picos de incidencia en la tercera y sexta década de la vida, la que es variable y va desde 0.68 por cada 100 mil habitantes por año, como en el Reino Unido; 0.76, como en Finlandia; hasta 1.61, como en Israel, o 4.7 en Taiwán por millón al año; siendo mayor en mujeres y pacientes geriátricos. Predomina en judíos de ascendencia Ashkenazi, con una incidencia de 1.6-3.2 por 100 mil habitantes cada año. 1, 4, 5, 6, 8, 12, 13, 14, 15

Su presencia se ha asociado con diversos tipos de enfermedades, entre las que destacan la diabetes mellitus tipo 2 (SPR = 2.20, IC 95%: 1.64-2.87), dislipidemia; algunas enfermedades autoinmunes, como miastenia gravis, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmune (SPR = 1.53; IC 95%: 1.08-2.10) y enfermedades inflamatorias intestinales (SPR = 1.48; IC 95%: 0.40-3.80). Hsu, et

al, encontraron una fuerte asociación del PV con el síndrome de Cushing (17.23 (2.41-122.90)), insuficiencia adrenal (4.08 (1.71-9.73)), miastenia gravis (6.92 (2.55-18.79)), mucositis (17.19 (7.73-38.22)), infecciones por virus herpes (7.98 (3.62-17.62)), infecciones fúngicas (4.03 (3.60-4.52)), insomnio (18.02 (2.46-131.88)) e hidradenitis (5.34 (1.33-21.43)). Entre las neoplasias malignas, el linfoma no Hodgkin (1.52 (1.15-2.03)) y la leucemia (1.56 (1.08-2.24)) mostraron una asociación positiva, teniendo la misma tendencia en adultos >60 años, agregando osteoporosis, trastornos hidroelectrolíticos e infecciones bacterianas; con valores estadísticamente significativos. 7, 16, 17, 18

Existen diversos factores desencadenantes que pudieran estar relacionados tanto con la presentación, gravedad y con la mortalidad de PV. Entre ellos, a exposición a plaguicidas (14.8% vs. 5.4%, OR 3.06), vapor de metal, uso de anticonceptivos orales (43.8% vs. 30.5%, OR 1.78) y embarazos fueron significativamente mayores. Valikhani et al encontraron, en una cohorte de Irán, que el 17.1% de los pacientes con PV presentaron tabaquismo activo o inactivo, en comparación con el 27.3% en el grupo control (P = 0.013). 11, 14, 17, 19, 20, 28

Existe una amplia gama de fármacos utilizados en PV, siendo los esteroides sistémicos el pilar del tratamiento. La prednisona sigue siendo el tratamiento de elección, consiguiendo una remisión completa en el 29% de los casos. Otra opción, para formas más graves y manejo intenso, consiste en los pulsos de esteroide. En el estudio PEMPULS, el primer ensayo clínico aleatorizado para la búsqueda de eficacia de los mismos no fue posible encontrar diferencia significativa en la remisión. 1, 2, 4, 5, 11, 12, 15, 17, 22

Dentro de los fármacos inmunosupresores, la azatioprina (AZA) es el más frecuentemente utilizado, logrando una tasa de remisión completa de 45% y tasas de mortalidad de 1.4-7%. El mofetil micofenolato (MMF) es utilizado en PV refractario, logrando una remisión completa en el 70% de los casos. Beissert et al, demostraron su seguridad y eficacia mostrando una remisión completa después de una duración media de 74 ± 127 días de tratamiento con AZA, vs. una media de 91 ± 113 días con MMF, no mostrando diferencia estadísticamente significativa. 1, 5, 12, 23, 24

La terapia a base de pulsos mixtos (pulso dexametasona-ciclofosfamida) ha mostrado eficacia en pacientes con PV recurrente o refractario, con tasas de remisión completa hasta del 63%. En un estudio realizado en la India, con 300 pacientes, se consideró que el 49% de los pacientes requieren ≤ 6 pulsos para lograr la remisión clínica, y solo el 11% requieren más de 2 años de terapia de pulso; 190 pacientes (63%) alcanzaron la remisión completa, 123 (41%) durante más de 2 años y 48 (16%) durante más de 5 años. La tasa de mortalidad fue del 4%. El rituximab ha mostrado respuestas exitosas en pacientes con PV refractarios, extensos y recurrentes; una remisión total a la 9° infusión. Ahmed, et al, demostraron una remisión completa sostenida durante 22 a 37 meses. 1, 5, 12, 25, 26

Existen 4 posibles patrones de remisión: 1) Respuesta rápida con remisión completa y permanente (17%); 2) Respuesta lenta con remisiones parciales e intermitentes y recaídas de menor intensidad a las del cuadro inicial (37%); 3) respuesta intermitente (35%) y; 4) resistencia al tratamiento (10%). A partir de la era de los corticoides la mortalidad en pacientes con PV ha mostrado una transformación impresionante con una reducción de la misma, hasta del 30%;

siendo menor en pacientes con PV predominantemente mucoso (1-17%) en comparación con aquellos con afectación mucocutánea (34-42%). Avelar et al, demostraron que la mortalidad se relaciona principalmente con la sepsis y sus formas graves. En estas condiciones, la determinación de marcadores para estratificar el riesgo de muerte parece ser útil para mejorar el diagnóstico. 1, 3, 4, 5, 15

Diversos estudios de cohorte se han realizado para estimar las tasas de mortalidad de PV. En Irán, un estudio prospectivo con 1,206 pacientes encontró tasas de mortalidad del 6%, siendo la sepsis la principal causa de muerte. Risser et al, encontraron una tasa de mortalidad 0.023 por cada 100,000 habitantes en Estados Unidos. 29 En Taiwán, en una cohorte de 853 pacientes, se observaron 88 muertes (10.3%), durante un período de seguimiento de 3.8 años (SMR 2.36; IC 95%: 1.92-2.91); siendo las principales: neumonía (3.64; IC 95%: 1.30-10.21), septicemia (11.57; IC 95%: 2.95-45.34), enfermedad cardiovascular (2.69; IC 95%: 1.18-6.12) y úlcera péptica (8.44; IC 95%: 1.22-58.21). El 51.1% de los casos murieron durante el primer año posterior al diagnóstico. La mortalidad global de los pacientes con PV es 2.36 veces mayor que la de la población general, principalmente por infecciones asociadas al grupo etario mayor o igual a 65 años. Kridin et al, encontraron en una cohorte en Israel de 2679 pacientes que las tasas de mortalidad estandarizadas para muerte por infecciones (22.6), principalmente neumonía (25.7) y septicemia (8.6), y por enfermedades cardiovasculares (2.8) fueron significativamente mayores de lo esperado. Se presentaron 48 muertes (19.7%), ocurriendo la quinta parte durante el primer año después del diagnóstico, principalmente en mayores de 65 años. 3, 6, 8, 17, 27

Existen pocos estudios acerca de los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con PV. Dentro de los más representativos encontramos una cohorte de Estados Unidos donde Hsu et al, demostraron que la asociación de raza, en donde hispanos (OR 0.71, 0.54-0.95) y asiáticos (OR 1.84, 1.37-2.47) muestran una fuerte asociación; el número de comorbilidades crónicas (≤ 6 , OR 1.71; 1.0-2.93), podrían ser predictores significativos de mortalidad en pacientes con PV. 7, 17

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuáles son los factores pronósticos asociados a mortalidad, relacionados y no relacionados con la enfermedad, en pacientes con diagnóstico de PV en Petróleos Mexicanos?

JUSTIFICACIÓN.

Existen pocos estudios clínicos realizados en nuestra población, ninguno que evalúe la tasa de mortalidad. En cuanto a los factores de riesgo sólo se ha encontrado el lactato sérico elevado, pero más bien como marcador de una complicación que es la sepsis, más que del PV mismo. De acuerdo con nuestro estudio piloto, existen alrededor de 300 pacientes con diagnóstico de enfermedades ampollas en el sistema médico de PEMEX, por lo que podemos construir una formidable observación acerca de su curso clínico, forma de presentación y factores relacionados con la mortalidad. Y diferenciar complicaciones propias de la enfermedad como pérdida epitelial o ajenas a la enfermedad, como el desequilibrio hidroelectrolítico o la sepsis. Ello podrá en un futuro permitir generar más

investigación con relación a esta enfermedad en la población mexicana, además de identificar a pacientes con perfiles de riesgo mayor para realizar seguimiento o tratamiento más agresivo con la intención de intentar modificar el pronóstico.

OBJETIVO.

1) Principal:

- ✓ Identificar los factores pronósticos asociados a mortalidad en pacientes con PV.

2) Secundario:

- ✓ Identificar el porcentaje de mortalidad de PV en Petróleos Mexicanos.

HIPÓTESIS.

Debido a que es un estudio observacional descriptivo no amerita hipótesis.

DISEÑO.

Se trata de un estudio observacional descriptivo, de cohorte retrospectivo, ya que partirá de aquellos pacientes que han fallecido y comparará los principales factores relacionados con aquellos en que no ocurrió el deceso. Podrá mostrar asociaciones calificadas como razones de momios.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Universo de estudio: Todos los individuos mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de PV de las unidades médicas de PEMEX, que incluyen los 2 hospitales centrales (Hospital Central Sur de Alta Especialidad y Hospital Central

Norte de Concentración) y los 6 hospitales regionales (Hospitales Regionales de Villahermosa, Minatitlán, Salamanca, Poza Rica, Reynosa y Ciudad Madero).

Población de estudio: Todos los individuos mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de PV de las unidades médicas de PEMEX, que incluyen los 2 hospitales centrales (Hospital Central Sur de Alta Especialidad y Hospital Central Norte de Concentración) y los 6 hospitales regionales (Hospitales Regionales de Villahermosa, Minatitlán, Salamanca, Poza Rica, Reynosa y Ciudad Madero).

Tamaño de la muestra.

A convención por tratarse de un estudio observacional descriptivo. Aunque considerando una mortalidad de 30% con un ancho de intervalos de confianza de 0.2 unidades para una muestra a una sola cola con un alfa de 0.05 se requiere de una muestra de 81 pacientes y 24 eventos. En caso de que el número de eventos (en este caso, muertes) disminuya por ejemplo a 20%, se requieren de 100 sujetos de estudio y 40 eventos. Todo ello con la fórmula para cálculos binomiales:

$$N = 4Z_{\alpha}^2P(1-P)/(W^2)$$

Los casos serán aquellos pacientes que hayan fallecido como consecuencia o no del PV. Los controles serán aquellos pacientes con diagnóstico de PV que no hayan fallecido después de un tiempo de seguimiento de 1 año.

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión.

- a) ≥ 18 años con diagnóstico de PV (criterios clínicos, serológicos y/o histopatológicos)

Criterios de exclusión.

- a) Paciente no diagnosticado en las unidades médicas de Petróleos Mexicanos.
- b) Lesiones compatibles con PV sin reporte histopatológico confirmatorio.

Criterios de eliminación.

- a) Pérdida de seguimiento por más de 2 años posterior al diagnóstico de PV.
- b) Paciente que no haya aceptado el tratamiento para PV.

Definición Operativa de variables.

Variable	Definición Operacional	Tipo	Escala de Medición
No Relacionadas con la Enfermedad			
Variables Demográficas			
Edad	Al momento del diagnóstico de PV de acuerdo con el expediente electrónico.	Cuantitativa continua	Años
Género	Identidad sexual de los individuos.	Cualitativa nominal	Hombre / Mujer
Ocupación	Actividad laboral que realiza cada uno de los participantes al momento del diagnóstico de PV, incluidas las labores del hogar. Da la idea de si se trata de un trabajo principalmente físico o intelectual.	Cualitativa nominal	Profesional de la Salud / Profesional administrativo / Profesional de actividades al aire libre / Actividades domésticas
Variables Somatométricas			
Peso	Cantidad de masa expresada en kilogramos de un individuo al momento del diagnóstico de PV.	Cuantitativa continua	Kilogramo
Índice de Masa Corporal	Indicador de la relación entre el peso y la talla, obtenidos del expediente de electrónico de cada individuo al momento del diagnóstico de PV.	Cuantitativa continua	kilogramo/metro cuadrado
Comorbilidades Asociadas			
Factores de Riesgo Cardiovascular			
Diabetes Mellitus	Diagnóstico referido o descrito en el expediente clínico del individuo como portador de Diabetes Mellitus (Glucemia en ayuno $\geq 12\text{mg/dl}$, HbA1c $\geq 6.5\%$, o que se encuentre en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulino terapia).	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Hipertensión Arterial	Diagnóstico referido o descrito en el expediente clínico del individuo como portador de Hipertensión Arterial Sistémica (cifras de tensión arterial $\geq 140/90$ mm Hg y/o que se encuentre en tratamiento con antihipertensivos orales)	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Cardiopatía Isquémica	Diagnóstico referido o descrito en el expediente clínico del individuo como portador de cardiopatía isquémica (electrocardiograma con zonas inactivables, ecocardiograma con evidencia de acinesia, hipocinesia)	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente

Arritmia cardiaca	Diagnóstico referido o descrito en el expediente clínico del individuo como portador de arritmia cardiaca, ya sea bradiarritmia o taquiarritmia, manifestada por electrocardiograma, holter de 24 horas, uso de antiarritmicos o portador de marcapasos cardiaco permanente.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Tabaquismo	Referido por el paciente en el historial clínico del expediente electrónico.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Dislipidemia	Diagnóstico referido o descrito en el expediente clínico del individuo como portador de Dislipidemia, o bien, cifras de colesterol total ≥ 200 mg/dl, triglicéridos ≥ 150 mg/dl y/o LDL ≥ 130 mg/dl.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Enfermedades Autoinmunes			
Enfermedad Tiroidea Autoinmune (ETA)	Diagnóstico referido o descrito en el expediente clínico del individuo como portador de ETA, diagnosticado por pruebas función tiroidea, serología de anticuerpos y/o histopatología.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Lupus Eritematoso Sistémico	Diagnóstico referido o descrito en el expediente clínico del individuo como portador de LES, diagnosticado de acuerdo a los criterios de clasificación SLICC 2012	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)	Diagnóstico referido o descrito en el expediente clínico del individuo como portador de EII, sea enfermedad de Crohn, CUCI, CM, CI; diagnosticado por serología de anticuerpos, endoscopia y/o histopatología.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Artritis Reumatoide	Diagnóstico referido o descrito en el expediente clínico del individuo como portador de AR, diagnosticado de acuerdo a los criterios de clasificación de EULAR/ACR 2010	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Neoplasias Hematológicas			
Linfoma de Hodgkin	Diagnóstico referido o descrito en el expediente clínico del individuo como portador de LH, diagnosticado por cito morfología, histopatología y/o inmunohistoquímica.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Linfoma No Hodgkin	Diagnóstico referido o descrito en el expediente clínico del individuo como portador de LNH, diagnosticado por cito morfología, histopatología y/o inmunohistoquímica.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Leucemias Agudas	Diagnóstico referido o descrito en el expediente clínico del individuo como portador de Leucemias Agudas, diagnosticado por cito morfología, histopatología y/o inmunohistoquímica.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Leucemias Crónicas	Diagnóstico referido o descrito en el expediente clínico del individuo como portador de Leucemias Crónicas, diagnosticado por cito morfología, histopatología y/o inmunohistoquímica.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Neoplasias No Hematológicas			
Cáncer de tiroides	Diagnóstico referido o descrito en el expediente clínico del individuo como portador de cáncer de tiroides, diagnosticado por cuadro clínico, imagen y/o estudio histopatológico.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Cáncer del tubo digestivo	Diagnóstico referido o descrito en el expediente clínico del individuo como portador de cáncer del tubo digestivo, diagnosticado por cuadro clínico, imagen, endoscópico y/o estudio histopatológico.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Cáncer pulmonar	Diagnóstico referido o descrito en el expediente clínico del individuo como portador de cáncer pulmonar diagnosticado	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente

	por cuadro clínico, imagen, broncoscopia y/o estudio histopatológico.		
Cáncer de ovario	Diagnóstico referido o descrito en el expediente clínico del individuo como portador de cáncer de ovario, diagnosticado por cuadro clínico, imagen y/o estudio histopatológico.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Cáncer de próstata	Diagnóstico referido o descrito en el expediente clínico del individuo como portador de cáncer de próstata, diagnosticado por cuadro clínico, antígeno prostático, imagen y/o estudio histopatológico.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Cáncer cervicouterino	Diagnóstico referido o descrito en el expediente clínico del individuo como portador de cáncer cervicouterino, diagnosticado por cuadro clínico, imagen y/o estudio histopatológico.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Infecciones			
Infecciones Virales	Diagnóstico clínico o caso confirmado de infección viral durante el periodo de seguimiento.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Infecciones por Virus Herpes	Diagnóstico clínico o caso confirmado de infección por virus herpes en cualquiera de sus serotipos durante el periodo de seguimiento.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Infecciones Bacterianas	Cualquier infección demostrable por cultivo (cultivo de expectoración, urocultivo, hemocultivo) y datos clínicos, así como de respuesta inflamatoria sistémica sugerentes de afección por alguna bacteria.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Infecciones Fúngicas	Cualquier infección demostrable por cultivo (cultivo de expectoración, urocultivo, hemocultivo) y datos clínicos sugerentes de afección por algún hongo.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Infección por VIH	Diagnóstico demostrado por ELISA y/o Western blot para infección por VIH durante el periodo de seguimiento del estudio.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Propias o Relacionadas con la Enfermedad			
Superficie corporal afectada	De acuerdo a la extensión de la enfermedad, se tomará el porcentaje de afectación tomado al momento del diagnóstico de PV dado por servicio de dermatología y/o medicina interna.	Cualitativa ordinal	Leve (<30%), Moderada (30-60%) y Severa (>60%)
Afectación mucosa	Detección de afección mucosa al momento del diagnóstico de PV, evidenciada por servicio de dermatología y/o medicina interna.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Afectación cutánea	Cualquier lesión ulcerativa presente en cualquier región de la piel, evidenciada por servicio de dermatología y/o medicina interna.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Afectación mucocutánea	Cualquier presencia de afectación de ambos rubros (mucosa y cutánea), evidenciada por servicio de dermatología y/o medicina interna.	Cualitativa ordinal	Presente / Ausente
Dosis de esteroide utilizada	Dosis expresada en miligramos/kilogramo/día para el tratamiento de PV al momento del diagnóstico y durante las primeras 6 semanas	Cuantitativa continua	miligramo / kilogramo / día
Tiempo de inicio de tx	Tiempo transcurrido en semanas desde la aparición de la primera lesión hasta el inicio del tratamiento, evidenciado en el expediente electrónico.	Cuantitativa continua	Semanas
Remisión de las lesiones	Paciente que tiene remisión en las primeras 4 semanas de más del 50% de las lesiones	Cualitativa nominal	Si / No
Remisión de lesiones con 2° fármaco	Tiempo estimado en el que se han resuelto por lo menos el 50% de las lesiones, posterior a la falla de tratamiento e inicio de uso de un 2° fármaco.	Cuantitativa continua	Semanas

Patrones de Remisión	Patrones de remisión de la enfermedad definidos como completa (>50% lesiones en 8 semanas), parcial (<50% lesiones en 8 semanas), intermitente (>50% lesiones >8 semanas) y refractaria (sin remisión de las lesiones y >8 semanas).	Cualitativa ordinal	Completa, Parcial, Intermitente, Refractaria
Falla al tratamiento estándar	Paciente que requirió un esquema de tratamiento diferente a la terapéutica estándar.	Cualitativa nominal	Si / No
Tiempo de inicio de 2° fármaco	Tiempo transcurrido en semanas desde el inicio del tratamiento de primera elección, hasta el inicio de un segundo fármaco	Cuantitativa continua	Semanas
Tiempo de evolución de PV	Tiempo transcurrido en años, desde el momento del diagnóstico hasta el deceso, o bien, el corte o fecha límite del estudio.	Cuantitativa continua	Tiempo transcurrido en años.
Tiempo de presentación de recaída posterior al diagnóstico	Tiempo de presentación de la primera recaída (definida como aparición de nuevas lesiones) posterior a alcanzar la remisión.	Cuantitativa continua	Meses
Durante el Seguimiento			
No. de recaídas durante el seguimiento	Número de recaídas presentadas durante el periodo de seguimiento.	Cuantitativa continua	Número de recaídas
No. de hospitalizaciones durante el seguimiento	Ingreso a hospitalización durante más de 48hrs por cualquier causa, que no amerite manejo por UCI, durante el periodo de seguimiento del estudio.	Cuantitativa continua	Número de hospitalizaciones
Duración de hospitalización	Tiempo transcurrido en días desde su ingreso a hospitalización hasta su egreso por mejoría o deceso.	Cuantitativa continua	Días
Diagnóstico durante hospitalización	Diagnóstico definitivo al momento de la hospitalización y/o motivo de ingreso	Cualitativa nominal	Diagnósticos
Desenlace de hospitalización	Motivo o desenlace de la hospitalización, definido como mejoría o defunción	Cualitativa ordinal	Mejoría / Defunción
No. de ingresos a UCI	Ingreso a UCI por más de 48 h que no haya estado en hospitalización previamente.	Cuantitativa continua	Número de ingresos a UCI
Duración de hospitalización en UCI	Tiempo transcurrido en días desde su ingreso a UCI hasta su egreso por mejoría o deceso.	Cuantitativa continua	Días
Diagnóstico durante hospitalización en UCI	Diagnóstico definitivo al momento del ingreso a UCI y/o motivo de ingreso	Cualitativa nominal	Diagnósticos
Desenlace de hospitalización en UCI	Motivo o desenlace del ingreso a UCI, definido como mejoría y egreso a hospitalización o defunción.	Cualitativa ordinal	Mejoría / Defunción
Control de Diabetes Mellitus al momento del diagnóstico	Diabetes Mellitus en metas de acuerdo con las recomendaciones de la ADA: Glucemia preprandial 80-130 mg/dl, Hemoglobina glucosilada <7% u <8% (>65 años) y/o glucemia postprandial < 180 mg/dl a los 6 y 12 meses posterior al diagnóstico de PV.	Cualitativa ordinal	Controlada / Descontrolada
Control de Diabetes Mellitus a 3 meses del diagnóstico	Diabetes Mellitus en metas de acuerdo con las recomendaciones de la ADA: Glucemia preprandial 80-130 mg/dl, Hemoglobina glucosilada <7% u <8% (>65 años) y/o glucemia postprandial < 180 mg/dl a 3 meses del diagnóstico de PV.	Cualitativa ordinal	Controlada / Descontrolada

Control de Diabetes Mellitus a 6 meses del diagnóstico	Diabetes Mellitus en metas de acuerdo con las recomendaciones de la ADA: Glucemia preprandial 80-130 mg/dl, Hemoglobina glucosilada <7% u <8% (>65 años) y/o glucemia postprandial < 180 mg/dl a 6 meses del diagnóstico de PV.	Cualitativa ordinal	Controlada / Descontrolada
Control de Diabetes Mellitus a 12 meses del diagnóstico	Diabetes Mellitus en metas de acuerdo con las recomendaciones de la ADA: Glucemia preprandial 80-130 mg/dl, Hemoglobina glucosilada <7% u <8% (>65 años) y/o glucemia postprandial < 180 mg/dl a 12 meses del diagnóstico de PV.	Cualitativa ordinal	Controlada / Descontrolada
Control de Diabetes Mellitus a 18 meses del diagnóstico	Diabetes Mellitus en metas de acuerdo con las recomendaciones de la ADA: Glucemia preprandial 80-130 mg/dl, Hemoglobina glucosilada <7% u <8% (>65 años) y/o glucemia postprandial < 180 mg/dl a 18 meses del diagnóstico de PV.	Cualitativa ordinal	Controlada / Descontrolada
Control de Diabetes Mellitus a 24 meses del diagnóstico	Diabetes Mellitus en metas de acuerdo con las recomendaciones de la ADA: Glucemia preprandial 80-130 mg/dl, Hemoglobina glucosilada <7% u <8% (>65 años) y/o glucemia postprandial < 180 mg/dl a 24 meses del diagnóstico de PV.	Cualitativa ordinal	Controlada / Descontrolada
Control de Hipertensión Arterial al momento del diagnóstico	Hipertensión Arterial Sistémica en metas de acuerdo a las recomendaciones de JNC 8 / ACP 2017: Tensión arterial <140/90 mm Hg y/o <130/80 mm Hg con otras comorbilidades asociadas al momento del diagnóstico de PV.	Cualitativa ordinal	Controlada / Descontrolada
Control de Hipertensión Arterial a 6 meses del diagnóstico	Hipertensión Arterial Sistémica en metas de acuerdo a las recomendaciones de JNC 8 / ACP 2017: Tensión arterial <140/90 mm Hg y/o <130/80 mm Hg con otras comorbilidades asociadas a los 6 meses posterior al diagnóstico de PV.	Cualitativa ordinal	Controlada / Descontrolada
Control de Hipertensión Arterial a 12 meses del diagnóstico	Hipertensión Arterial Sistémica en metas de acuerdo a las recomendaciones de JNC 8 / ACP 2017: Tensión arterial <140/90 mm Hg y/o <130/80 mm Hg con otras comorbilidades asociadas a los 12 meses posterior al diagnóstico de PV.	Cualitativa ordinal	Controlada / Descontrolada
Fecha de Muerte	Tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta el deceso del paciente evidenciado en el expediente electrónico durante el periodo del 01 de enero de 2005 al 30 de junio de 2017.	Cuantitativa continua	Semanas
Fecha de Alta (remisión completa)	Tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta alcanzar la remisión completa del paciente evidenciado en el expediente electrónico durante el periodo del 01 de enero de 2005 al 30 de junio de 2017.	Cuantitativa continua	Semanas
Fecha de Última Consulta	Tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta la última consulta referente a PV evidenciada en el expediente electrónico durante el periodo del 01 de enero de 2005 al 30 de junio de 2017.	Cuantitativa continua	Semanas

Descripción de procedimientos.

Posterior a la aceptación por parte del Comité de Ética en investigación y del Comité de Investigación del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos

Mexicanos, se revisarán todos los expedientes electrónicos de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Para la búsqueda inicial de los casos se contará con aquellos registros de CIE-10 de pánfigo que corresponde al L10 con todas sus extensiones. Para ello se solicitará al departamento de Informática los casos registrados tanto en este Hospital como en el Hospital Central Norte y los 6 Hospitales Regionales, dado que es en sólo esas Unidades en donde se atiende a este grupo de pacientes. Posteriormente se revisarán los expedientes de todos los casos encontrados. El punto inicial para continuar su estudio será que cuente con un diagnóstico histológico en el expediente. Ya sea con un reporte de los Departamentos de Anatomía Patológica o un reporte de Patología referido por el médico tratante que señale el diagnóstico de PV. Posteriormente se verificará que no cumple los criterios de exclusión y de no ser así se comenzará a vaciar las variables arriba señaladas.

Se consignarán en los siguientes grupos:

- Variables demográficas
- Variables del inicio y características de la enfermedad al diagnóstico
- Tratamiento inicial
- Seguimiento de estado clínico y tratamiento a los 6, 12, 24, 48 y 36 meses.
- Desenlaces relevantes: infecciones documentadas por el médico tratante, hospitalizaciones, fallecimiento o fecha de última consulta de seguimiento.
- El periodo de tiempo a considerar será del 01 de enero de 2005 al 30 de junio de 2017.

Análisis Estadístico.

Se realizará una evaluación de todas las variables por estadística descriptiva, conociendo sus medias, medianas, desviaciones estándar o rangos intercuartílicos dependiendo de la distribución de éstas. Posteriormente se caracterizarán dos grupos: los pacientes que hayan fallecido antes de cumplir un año del diagnóstico de PV y los pacientes que se encuentren en seguimiento o haya constancia de que no han fallecido. Las variables mencionadas de cada uno de estos grupos se compararán entre sí. Para las variables continuas se empleará t de Student o prueba U de Mann-Whitney o Wilcoxon dependiendo de la relación entre las variables y la distribución. Para las variables categóricas se empleará prueba chi o prueba exacta de Fisher y podrán calcularse las razones de momios de estas comparaciones.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

De acuerdo con el Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el cual considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para fines de este estudio, estableceremos los riesgos y beneficios en este apartado:

- **Riesgos:** El presente estudio no presenta riesgo o efecto adverso alguno, ya que es de carácter observacional y descriptivo; ya que se emplearán técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de

expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta; por lo que no se considera necesario la prevención o toma de medidas adicionales para evitar dichos riesgos.

- Beneficios: Identificar los factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con PV de las unidades médicas de Petróleos Mexicanos, para la modificación de aquellos factores en los que se pueda intervenir y esto, pueda disminuir la mortalidad en esta enfermedad.

Aspectos Éticos de la Investigación

De acuerdo con el Artículo 12 “De la información implicada en investigaciones de la NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; el cual cita que la información relacionada con cualquier investigación será clasificada como confidencial. Los Comités en materia de investigación para la salud de las instituciones o establecimientos en los que se realice investigación, deben guardar total confidencialidad respecto de los informes y reportes que reciban del investigador principal. Éste último, junto con los Comités en materia de investigación para la salud, deben proteger la identidad y datos personales de los sujetos de investigación, ya sea durante el desarrollo de una investigación, como en las fases de publicación o divulgación de los resultados de la misma, apeándose a la legislación aplicable específica en la materia.

Los datos recabados del expediente electrónico de Petróleos Mexicanos serán utilizados y almacenados solamente por el residente responsable de la tesis y el asesor o asesores de tesis; se evitará el uso de nombres o domicilio de los

individuos que sean incluidos en este proyecto, para dar cumplimiento a los lineamientos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, y a las Buenas Prácticas Clínicas emitidas por la Comisión Nacional de Bioética.

Medidas de Confidencialidad y Seguridad del Uso de la Información de los participantes Se utilizarán sólo las iniciales del nombre completo de cada uno de los participantes, así como un folio consecutivo establecido para la recolección y utilización de datos, con el fin de proteger las identidades e historial clínico del expediente electrónico (nombre, ficha, comorbilidades, diagnóstico, tratamiento establecido, resultados de estudios realizados) de cada uno de los participantes incluidos en el estudio.

Solo el residente responsable y los asesores de la tesis tendrán acceso a la base de datos empleada en este estudio. Cito los nombres de los médicos que realizarán intervención y recopilación de datos de cada uno de los participantes:

- Dr. César Alejandro Arce Salinas. Médico Especialista Jefe de Servicio de Medicina Interna. Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX.
- Dr. Martín Coronado Malagón. Médico Especialista adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX.
- Dr. Mauricio Adrián Salinas Ramírez. Residente de 4º año Medicina Interna. Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX.

Una vez recabada la información solo se conservarán los folios de cada uno de los participantes, con el fin de resguardar las identidades y datos de personales de cada uno.

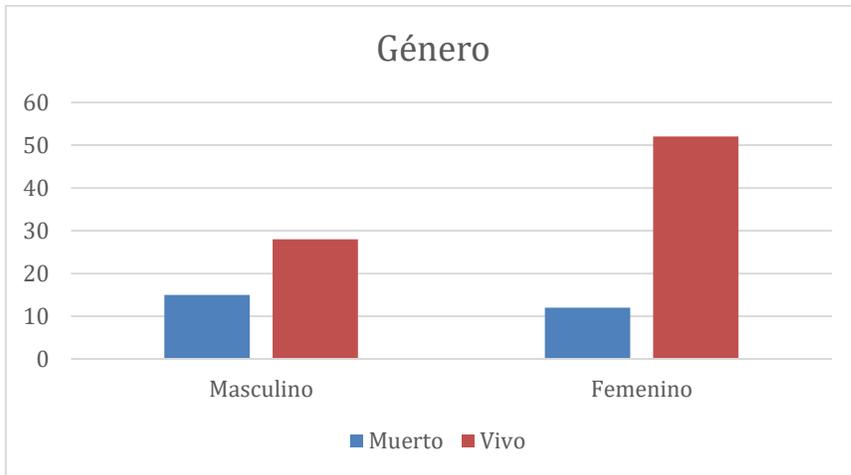
RESULTADOS

De los 370 pacientes que entraron al estudio, 202 pacientes no cumplían con las características clínicas, a pesar de poseer la codificación CIE - 10 para pénfigo (L10) y hubo mejoría sin el tratamiento óptimo; 24 pacientes contaban con otro tipo de enfermedad ampollosa autoinmune (12 pénfigo foliáceo y 12 penfigoide); 15 pacientes, a pesar de tener características clínicas, nunca se les realizó biopsia confirmatoria; 6 pacientes en la biopsia confirmatoria se concluyó farmacodermias, en 4 dermatitis seborreica y en 3 carcinoma basocelular. 4 pacientes cumplían con las características clínicas y reporte histopatológico, sin embargo, no tuvieron seguimiento; 2 pacientes rechazaron el manejo con esteroides sistémicos; y 2 pacientes eran menores de edad al momento del diagnóstico. Solo 107 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 64 (59.81%) fueron mujeres y 43 (40.19%) hombres. Las características demográficas y somatométricas se describen en la tabla 1 y gráficas 1 y 2.

Variables Demográficas y Somatométricas

<i>Variables</i>	Vivos	Media	Desviación Estándar	Mediana	Significancia exacta (bilateral)
<i>Edad (años)</i>	Muerto	70.5185	14.30269	75	0.001
	Vivo	57.6375	14.4154	58.5	
<i>Peso (kg.)</i>	Muerto	70.3333	17.10319	72	0.872
	Vivo	72.2563	15.01226	71	
<i>IMC (Kg/m²)</i>	Muerto	27.6067	6.36818	26.99	0.955
	Vivo	28.2104	4.89635	27.04	

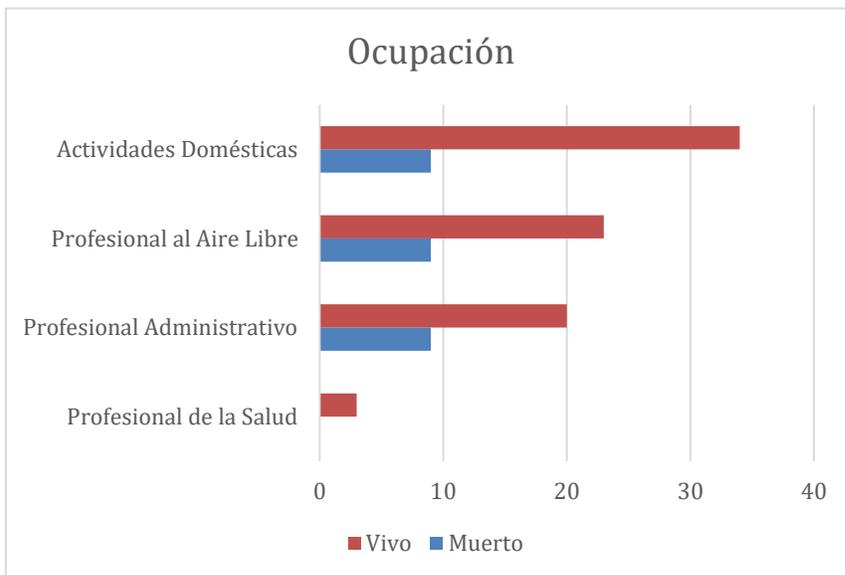
Tabla 1. Variables Demográficas y Somatométricas



Gráfica 1. Género p 0.072

**OR Masculino
1.587, IC 95% 1.012-2.491**

**OR Femenino
0.684, IC 95% 0.435-1.074**



Gráfica 2. Distribución

**de Ocupación en
pacientes con PV.**

**Significancia exacta
bilateral p 0.553**

El porcentaje de mortalidad fue del 25.23% (27 pacientes) (ver gráfica 3). En los pacientes en los que se presentó el deceso tuvieron un mayor porcentaje de superficie corporal afectada ($38.55 \pm 20.96\%$ vs. $29.14 \pm 15.36\%$), sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos; así como en la presentación mucocutánea, la dosis de esteroide ni el tiempo de inicio del tratamiento óptimo marcaron diferencia. El uso de un segundo fármaco y la

presentación tópica de esteroides tampoco mostraron diferencia en la mortalidad de los individuos. En cuanto al tiempo de evolución y número de recaídas presentadas en la población, no se encontró diferencia estadísticamente significativa. En cuanto a los patrones la distribución se presentó de la siguiente manera; 50 pacientes presentaron una remisión completa (46.7%), 20 pacientes parcial (18.7%), 34 intermitente (31.8%) y 3 refractaria (2.8%); este último patrón se asoció con mayor mortalidad ($p 0.017$) (Ver tabla 2 y gráfico 3, 4, 5).



Gráfico 3. Porcentaje de mortalidad.

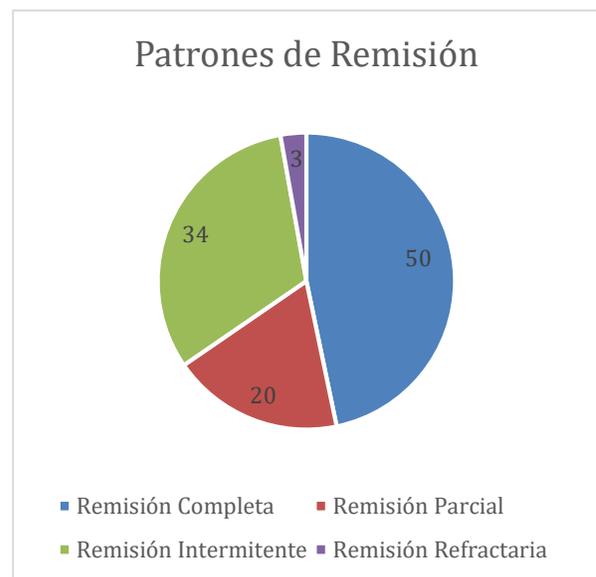


Gráfico 4. Patrones de remisión.

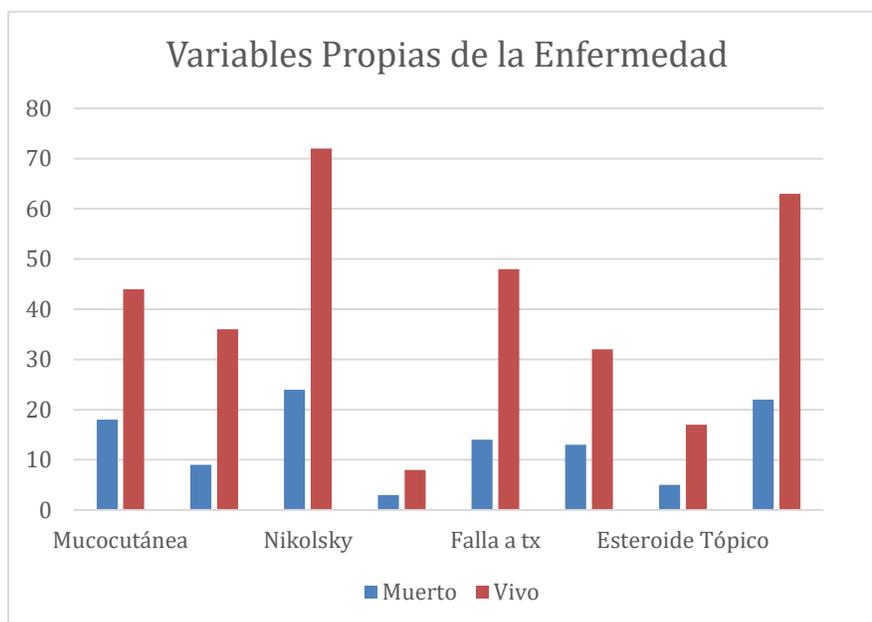
Gráfica 5. Propias de la Enfermedad

Mucocutáneo p 0.369

Nikolsky p 1.0

Falla a tx p 0.504

Esteroides tópicos p 1.0



Variables propias de la enfermedad

Variables	Vivos	Media	Desviación Estándar	Mediana	Significancia exacta (bilateral)
SC (%)	Muerto	38.5556	20.96762	36	0.206
	Vivo	29.1438	15.36872	27	
Esteroides (mg/kg)	Muerto	0.8704	0.26285	1.0	0.729
	Vivo	0.7688	0.28622	1.0	
Inicio tx (semanas)	Muerto	9.0370	8.58658	4.0	0.471
	Vivo	18.8750	47.96976	8.0	
Inicio 2° fármaco	Muerto	2.7778	4.15408	1.0	0.779
	Vivo	3.9625	7.28349	0.0	
Remisión 2° tx	Muerto	6.0	8.73102	0.0	0.869
	Vivo	6.4875	11.03733	0.0	
Evolución (años)	Muerto	5.0374	4.12480	4.0	0.201
	Vivo	7.2375	4.26049	7.0	
Número Recaídas	Muerto	0.9259	1.29870	0.0	0.958
	Vivo	0.8375	1.15225	0.0	

<i>Recaída 1</i> (meses)	Muerto	16.5833	15.54149	12	0.404
	Vivo	40.0	44.85773	23.5	
<i>Recaída 2</i> (meses)	Muerto	5.8889	18.00926	0.0	0.681
	Vivo	8.0875	23.04492	0.0	
<i>Recaída 3</i> (meses)	Muerto	7.7407	23.54634	0.0	0.194
	Vivo	6.0750	20.22329	0.0	
<i>Recaída 4</i> (meses)	Muerto	3.0741	15.97336	0.0	0.565
	Vivo	2.6625	14.16802	0.0	

Tabla 2. Variables propias de la enfermedad

Dentro de las variables demográficas, encontramos que la edad mostró una asociación con la presentación del deceso (57.63 ± 14.41 vs. 70.5 ± 14.3 ; $p < 0.001$). Las variables somatométricas no mostraron resultados relevantes. Dentro de los factores de riesgo cardiovascular, encontramos que la cardiopatía isquémica (OR 3.3; IC 95% 1.43 - 7.77; $p < 0.012$), arritmia cardíaca (OR 4.4; IC 95% 1.74 - 11.33; $p < 0.002$), la enfermedad renal crónica (OR 23.7; IC 95% 3.1 - 180.94; $p < 0.001$) y el tabaquismo (OR 2.27; IC 95% 1.54 - 3.35; $p < 0.001$) mostraron una importante asociación en la mortalidad de pacientes con PV. Dentro de las comorbilidades asociadas se encontró que, la enfermedad vascular cerebral (OR 14.81; IC 95% 1.81 - 121.25; $p < 0.004$) mostró la misma asociación. De las enfermedades autoinmunes, las neoplasias no hematológicas y las hematológicas no mostraron diferencias estadísticamente significativas, a pesar de que el 15.88% (17 pacientes) guardaban la permanencia de dos o más enfermedades autoinmune; el cáncer de próstata mostró una asociación con la presentación del deceso (Ver tabla 3).

COMORBILIDADES RELACIONADAS CON PÉNFIGO VULGAR

<i>Variables</i>	Ausente/ Presente	Muerto	Vivo	Valor p	Estimación Riesgo (OR)	Intervalo de Confianza 95%
<i>Factores de Riesgo Cardiovascular</i>						
<i>DM</i>	Ausente	15	43	1.000	0.961	0.593 – 1.558
	Presente	12	37			
<i>HAS</i>	Ausente	11	42	0.374	1.248	0.846 – 1.840
	Presente	16	38			
<i>Cardiopatía Isquémica</i>	Ausente	18	72	0.012	3.333	1.430 – 7.772
	Presente	9	8			
<i>Arritmia</i>	Ausente	18	74	0.002	4.444	1.742 – 11.336
	Presente	9	6			
<i>ERC</i>	Ausente	19	79	<0.001	23.704	3.105 – 180.947
	Presente	8	1			
<i>Tabaquismo</i>	Ausente	7	54	<0.001	2.279	1.548 – 3.355
	Presente	20	26			
<i>Dislipidemia</i>	Ausente	6	30	0.166	1.244	0.956 – 1.620
	Presente	21	50			
<i>Otras Comorbilidades</i>						
<i>EVC</i>	Ausente	22	79	0.004	14.815	1.810 – 121.253
	Presente	5	1			
<i>Psoriasis</i>	Ausente	26	76	1.000	0.741	0.087 – 6.343
	Presente	1	4			
<i>EPOC</i>	Ausente	26	77	1.000	0.988	0.107 – 9.100
	Presente	1	3			
<i>Enfermedades Autoinmunes</i>						
<i>ETA</i>	Ausente	25	74	1.000	0.988	0.212 – 4.606
	Presente	2	6			
<i>LES</i>	Ausente	27	78	1.000	NA	NA
	Presente	0	2			
<i>EII</i>	Ausente	27	79	1.000	NA	NA
	Presente	0	1			

AR	Ausente	26	75	1.000	0.593	0.072 – 4.850
	Presente	1	5			
<i>Neoplasias No Hematológicas</i>						
Ca Digestivo	Ausente	25	79	0.156	5.926	0.559 – 62.792
	Presente	2	1			
Ca Próstata	Ausente	24	79	0.049	8.889	0.965 – 81.903
	Presente	3	1			

Tabla 3. Comorbilidades Relacionadas con Pénfigo Vulgar

En cuanto a las infecciones se pudo demostrar que cualquier etiología presenta una importante asociación con mortalidad en esta población, ya sea viral (OR 2.9; IC 95% 1.23 - 7.12; p 0.025), por VHS (OR 4.23; IC 95% 1.78 - 10.02; p 0.001), bacteriana (OR 1.93; IC 95% 1.19 - 3.13; p 0.019) o fúngica (OR 2.66; IC 95% 1.21 - 5.86; p 0.021). Es importante mencionar que ninguno de los pacientes presentó infección por VIH. En cuanto a los sitios de infección, se encontró mayor asociación cuando el origen provenía de tejidos blandos (OR 2.59; IC 95% 1.03 - 6.47; p 0.05), así como de origen pulmonar (OR 4.44; IC 95% 1.35 - 14.57; p 0.016), ocasionando aproximadamente el 50% de las muertes entre ambas, seguido de la sepsis urinaria y de los problemas cardiovasculares. De acuerdo a los tipos de agentes aislados en los diversos sitios de infecciones; ninguno presentó una asociación con mortalidad.

PENFIGO VULGAR E INFECCIONES

<i>Variables</i>	Ausente/ Presente	Muerto	Vivo	Valor p	Estimación Riesgo (OR)	Intervalo de Confianza 95%
<i>Tipos de Infección</i>						
<i>Viral</i>	Ausente	19	72	0.025	2.963	1.232 – 7.126
	Presente	8	8			
<i>VHS</i>	Ausente	17	13	0.001	4.233	1.788 – 10.020
	Presente	10	7			
<i>Bacteriana</i>	Ausente	12	57	0.019	1.932	1.193 – 3.131
	Presente	15	23			
<i>Fúngica</i>	Ausente	18	70	0.021	2.667	1.213 – 5.863
	Presente	9	10			
<i>Sitios de Infección</i>						
<i>Tejidos Blandos</i>	Ausente	20	72	0.05	2.593	1.038 – 6.478
	Presente	7	8			
<i>Pulmonar</i>	Ausente	21	76	0.016	4.444	1.355 – 14.574
	Presente	6	4			
<i>IVAS</i>	Ausente	27	73	0.188	NA	NA
	Presente	0	7			
<i>Cándida</i>	Ausente	25	71	0.726	0.658	0.152 – 2.860
	Presente	2	9			
<i>IVU</i>	Ausente	20	71	0.114	2.305	0.950 – 5.590
	Presente	7	9			
<i>Tb</i>	Ausente	26	79	0.443	2.963	0.192 – 45.762
	Presente	1	1			

Tabla 4. Pénfigo Vulgar e Infecciones

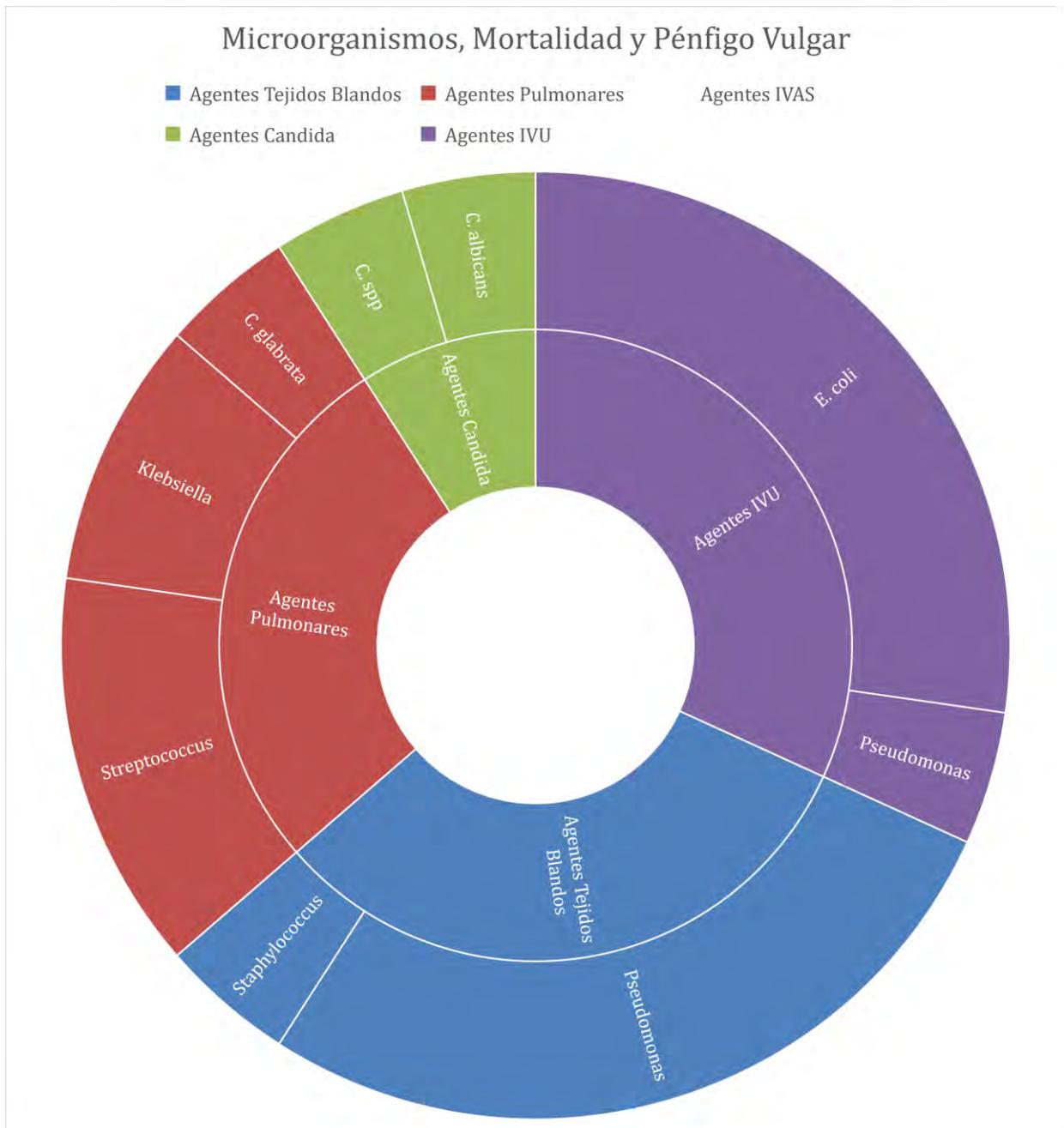


Gráfico 6. Microorganismos, Mortalidad y Pénfigo Vulgar.

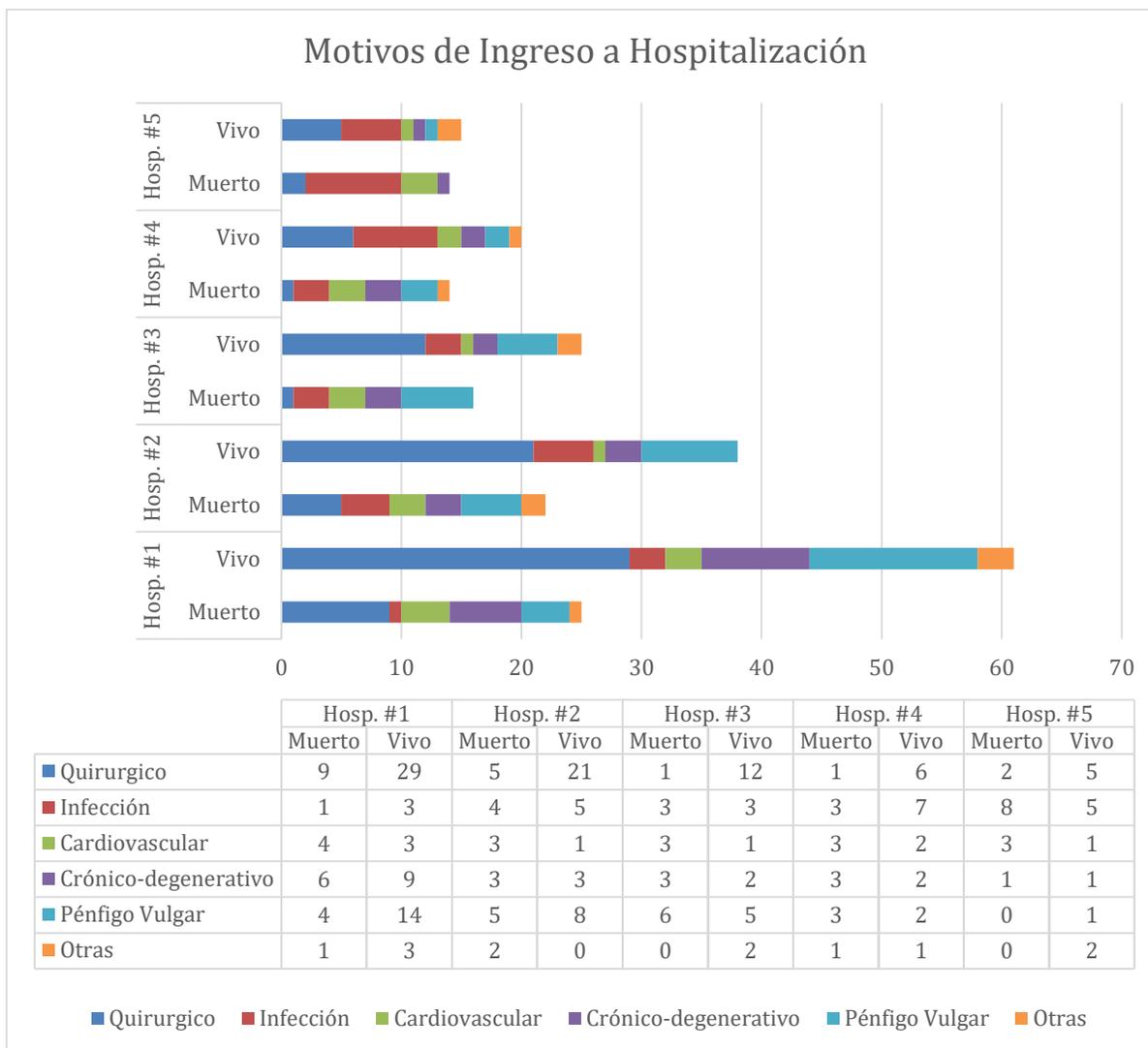
El número de hospitalizaciones tuvo impacto en la mortalidad de los pacientes con PV, con una cantidad de 3.7 ± 1.9 en el grupo en el que se presentó el deceso, en comparación al grupo de pacientes vivos con 2.01 ± 1.84 ($p < 0.001$). La duración de

cada una de ellas tuvo impacto en la mortalidad en la segunda (10.2 ± 7.3 días vs. 9.4 ± 16.8 días; $p = 0.009$) y tercera (12 ± 9.4 días vs. 6.7 ± 7.1 días; $p = 0.048$) hospitalización, sin embargo, en la cantidad global de días de estancia intrahospitalaria no hubo diferencia significativa (ver tabla 5). En la tabla 6 y gráfico 7 describimos cada uno de los motivos de ingreso.

Hospitalizaciones y Pénfigo Vulgar

<i>Variables</i>	Vivos	Media	Desviación Estándar	Mediana	Significancia exacta (bilateral)
<i>No. Hosp.</i>	Muerto	3.7037	1.91783	5.0	0.001
	Vivo	2.0125	1.84524	1.0	
<i>Hosp. #1</i>	Muerto	7.80	9.08754	4.0	0.951
	Vivo	7.4426	13.02501	4.0	
<i>Hosp. #2</i>	Muerto	10.2273	7.26985	9.0	0.009
	Vivo	9.4474	16.83898	4.0	
<i>Hosp. #3</i>	Muerto	12.0	9.43045	11.0	0.048
	Vivo	6.76	7.09037	5.0	
<i>Hosp. #4</i>	Muerto	10.9286	6.49810	12.5	0.446
	Vivo	6.5714	4.98569	6.0	
<i>Hosp. #5</i>	Muerto	7.1429	5.82907	4.0	0.715
	Vivo	6.7333	5.50930	6.0	

Tabla 5. Hospitalizaciones y Pénfigo Vulgar



Gráfica 7 y Tabla 6. Motivos de Ingreso a Hospitalización en Pacientes con Pénfigo Vulgar.

En cuanto a los ingresos a la UCI, 12 pacientes en los que se presentó el deceso presentaron una estancia en dicho servicio y solo 4 pacientes vivos cumplieron las mismas características; la duración de la estancia no tuvo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (ver tabla 7). Los motivos de ingreso de dichas hospitalizaciones se describen en la tabla 8 y gráfico 8.

Unidad de Cuidados Intensivos y Pénfigo Vulgar

Variables	Vivos	Media	Desviación Estándar	Mediana	Significancia exacta (bilateral)
Duración	Muerto	19.3333	13.71352	18.50	0.569
UCI	Vivo	7.0	8.12404	3.50	

Tabla 7. Unidad de Cuidados Intensivos y Pénfigo Vulgar.

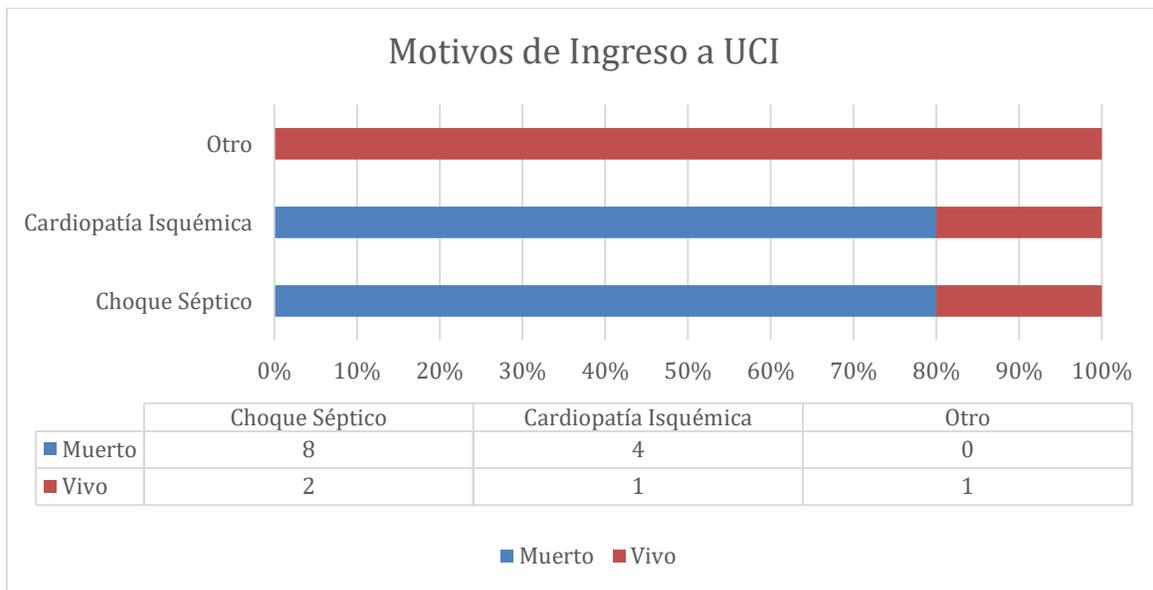


Gráfico y Tabla 8. Motivos de Ingreso a UCI en Pacientes con Pénfigo Vulgar.

A pesar de que actualmente la Diabetes Mellitus y la Hipertensión Arterial Sistémica son dos de las enfermedades más prevalentes en la población mundial, ninguna de las dos tuvo un impacto en la mortalidad de los individuos con PV; sin embargo, su descontrol generó cierta asociación en pacientes cuyo desenlace fue el deceso, principalmente a los 3 (OR 2.13, IC 95% 1.18 - 3.84; p 0.027), 18 (OR 2.96, IC 95% 1.6 - 5.46; p 0.004) y 24 meses (OR 3.7, IC 95% 1.69 - 8.07; p 0.004) en pacientes de con DM y PV; y al momento del diagnóstico en caso del descontrol hipertensivo (OR 5.0, IC 95% 1.42 - 17.6; p 0.012) (ver tabla 9).

CONTROL DE DM2 Y HAS EN PÉNFIGO VULGAR

<i>Variables</i>	Control / Descontrol	Muerto	Vivo	Valor p	Estimación Riesgo (OR)	Intervalo de Confianza 95%
<i>Control Diabetes Mellitus</i>						
<i>DM2 0m</i>	Control	4	23	0.062	1.83	1.056 – 3.17
	Descontrol	9	14			
<i>DM2 3m</i>	Control	4	25	0.027	2.135	1.184 – 3.849
	Descontrol	9	12			
<i>DM2 6m</i>	Control	6	20	1.00	0.989	0.474 – 2.065
	Descontrol	5	17			
<i>DM2 12m</i>	Control	4	22	0.302	1.57	0.867 – 2.841
	Descontrol	7	15			
<i>DM2 18m</i>	Control	2	27	0.004	2.96	1.603 – 5.467
	Descontrol	8	10			
<i>DM2 24m</i>	Control	3	30	0.004	3.7	1.695 – 8.078
	Descontrol	7	7			
<i>Control Hipertensión Arterial Sistémica</i>						
<i>HAS 0m</i>	Control	10	37	0.012	5.0	1.42 – 17.606
	Descontrol	6	3			
<i>HAS 6m</i>	Control	13	38	0.135	3.75	0.69 – 20.377
	Descontrol	3	2			
<i>HAS 12m</i>	Control	13	36	0.395	1.875	0.472 – 7.454
	Descontrol	3	4			

Tabla 9. Control de Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial en Pénfigo Vulgar.

El tiempo en el que se logró alcanzar la remisión completa no tuvo efecto en la mortalidad entre ambos grupos (24.2 ± 36.9 vs. 25.8 ± 63.9 semanas; p 0.862); sin embargo, el tiempo de seguimiento mostró diferencia estadísticamente significativa en pacientes que presentaron el deceso (163.1 ± 192.2 vs. 324.8 ± 232.9 semanas; p 0.002), el cual sucedió a las 177 ± 197.6 semanas.

DISCUSIÓN

El pénfigo vulgar es una enfermedad rara ampulosa crónica de origen autoinmunitario relacionada con factores genéticos y ambientales. Existen pocos estudios en México acerca de esta enfermedad, nuestra cohorte es una de las más grandes relacionadas con mortalidad en Latinoamérica, así como la que incluye la mayor cantidad de variables para la búsqueda de los factores pronósticos de mortalidad. La tasa de mortalidad fue de 1.6 – 3.2% en una cohorte norteamericana (Hsu, et al.); lamentablemente nuestra cohorte no fue posible calcular la tasa de mortalidad, pero el porcentaje de mortalidad es mucho más alto si lo comparamos, llegando a ser hasta del 25.23%, es decir, la cuarta parte de nuestra población tuvo un desenlace fatal; lo cual es aun incluso mayor al porcentaje mostrado en la cohorte de Taiwan (Huang, et al.), que fue solo del 10.3%, en la de Israel con 19.7% (Kridin, et al.); y en la del Reino Unido del 12% (Langan, et al.). ^{6, 7, 8, 27}

Hsu, et al, en la cohorte de Norteamérica más grande encontraron una distribución mayor en mujeres (59.1%), así como la edad media de presentación de 68.2±0.4 años. En Taiwan, Huang, et al., 57.1% eran mujeres y una media de edad de 52.5±15.9 años. En Israel, 61.6% con una edad media de 53.3±16.3 años. En el Reino Unido, el 66% eran mujeres, con una media de edad de 71±50 años. Nuestra cohorte, no varía en comparación a la literatura mundial con un 59.81% correspondiente a las mujeres; además, fue evidente que la media de edad de nuestra población, no es distinta al grupo etéreo en la que se presentó el deceso en las grandes cohortes mundiales mencionadas anteriormente, con 70.5±14.3 años. Con todo lo anterior, podemos evidenciar que la edad forma uno de los principales factores relacionados con mortalidad a nivel mundial. ^{7, 8}

El tiempo de seguimiento en Taiwan fue de 3.8 ± 2.1 años, con una media de 3.9 años; en nuestra cohorte fue de 3.1 ± 3.6 años en pacientes que presentaron el deceso, mientras que en los pacientes vivos 6.2 ± 4.4 años; lo cual no muestra gran diferencia, sin embargo, algo que es notorio de mencionar, es que en las grandes cohortes europeas y norteamericanas aproximadamente el 50% de los pacientes presentan el deceso al primer año de diagnóstico; en el caso de nuestra población se presentó con mayor frecuencia a los 3 años del diagnóstico de la enfermedad ampollosa autoinmune, en lo que podríamos inferir, que los pacientes no se mueren realmente por el PV, ni por el tratamiento establecido. 6, 7, 8, 27

Un factor el cual ha mostrado gran controversia de si se considera o no un factor de riesgo es y ha sido el tabaquismo a nivel mundial; en un estudio de casos y controles del Hospital General de México, el Dr. Tirado et al. mostró una relación de protección con el uso del tabaco, al igual que Brenner et al, en una cohorte europea, en la cual se evidencia una menor cantidad de fumadores en pacientes con PV. La base fisiopatológica de lo anterior radica en los efectos inmunes del tabaco, principalmente de la nicotina, las cuales realizan una disminución en la producción y respuesta del sistema inmune, principalmente a nivel de los linfocitos T de cualquier estirpe, así como en las células NK; sin embargo, nuestra cohorte muestra una asociación con mortalidad, lo cual no es concordante con los hallazgos hasta hace algunos años en nuestro país. Hacen falta más estudios para contestar a esta controversia, si es realmente un factor protector, si el índice tabáquico influye en la presentación, así como si el tabaquismo pasivo presenta el mismo efecto. 19, 20, 30.

Hsu, et al., mostró la fuerte asociación que presentaba el PV con el síndrome de Cushing (OR 17.23), insuficiencia adrenal (OR 4.08), miastenia gravis (OR 6.92), mucositis (OR 17.19), infección por virus herpes (OR 7.98), infecciones fúngicas (OR 4.03), entre otros. Sin embargo, en nuestra cohorte fue de importancia solamente los procesos infecciosos de cualquier tipo; dejando las neoplasias hematológicas y no hematológicas fuera de este grupo, evidenciando que el cáncer no es frecuente su relación con el PV, ni forma parte de los factores relacionados con mortalidad. ⁷

La literatura mundial hace referencia a que la presentación de una enfermedad autoinmune tiene un 25% de probabilidad de asociación con otra patología autoinmune. En el caso de nuestra cohorte encontramos una asociación en el 15.7% de los casos, principalmente con Artritis Reumatoide y Enfermedad Tiroidea Autoinmune; sin embargo, ninguna mostró asociación con mortalidad. ¹⁸

En las cohortes de pénfigo vulgar de los últimos años, hemos encontrado que la enfermedad cardiovascular ha mostrado una importante asociación; probablemente secundario al constante y crónico proceso inflamatorio que presentan estos pacientes, el uso de esteroides sistémicos y al cambio de vida sedentaria por la afección de la superficie corporal cutánea. En nuestra cohorte fue una de las principales causas de muerte junto con el choque séptico, lo cual corresponde con la literatura mundial. Otra enfermedad relacionada con las enfermedades cardiovasculares es la dislipidemia, de la cual se ha demostrado su importancia y asociación en pacientes con PV, así como en su mortalidad. En un estudio de casos y controles iraní, encontramos este diagnóstico en 65.3% de los casos; en el caso de nuestra cohorte solo lo encontramos en un 19.6% de los

pacientes que presentaron el deceso y en la población total en el 66.3% de los pacientes con PV, sin mostrar una diferencia significativa. 7, 8, 17, 18, 27

Como se ha comentado a lo largo de diversas cohortes, la inmunosupresión secundaria al tratamiento utilizado en PV, la desregulación inmune y una barrera cutánea comprometida son factores que conllevan a la presentación de diversos tipos de infecciones. En nuestro país, en el 2011, el Dr. Tirado, et al., realizó un estudio demostrando que el lactato sérico es un importante predictor de mortalidad en los pacientes con PV. Además, demostró que las principales infecciones asociadas con choque séptico y mortalidad en pacientes con PV, son las que se presentan a nivel del tracto respiratorio y en tejidos blandos. En nuestra cohorte, encontramos asociaciones significativas con infecciones bacterianas, víricas y fúngicas; siendo los principales sitios tejidos blandos y pulmonar, así como tracto genitourinario; sin embargo, este último, a pesar de ser tan frecuente, no tuvo asociación con mortalidad; lo cual evidencia los principales procesos infecciosos a los que se enfrentan nuestros pacientes con este tipo de enfermedad autoinmune. Lo preocupante es que a pesar de ser distintas ramas del sector salud y una diferencia de 6 años en comparación a nuestro estudio, nos hace tomar en cuenta, que no se ha realizado cambio alguno para evitar el deceso por procesos infecciosos en esta población en nuestro país. 7, 8, 10

Dentro de las infecciones, es importante mencionar las de origen viral, principalmente, las relacionadas con la familia herpes virus. En un estudio de casos y controles iraní, se encontró una asociación positiva con la presentación de PV y la presencia del virus del herpes humano tipo 8 (HHV-8), mostrando una participación de aproximadamente 36.1%. 19, 20

Dentro de las debilidades del estudio, a pesar de ser concordante las variables estudiadas con el resto de la literatura mundial, cobraría más relevancia la realización de un análisis de mortalidad por causa específica, ajustado a grupos étnicos y género para otorgarle mayor validez al estudio. A pesar de que en nuestra cohorte no evidenciamos relación con la ocupación, dados los posibles desencadenantes de esta enfermedad y la principal razón de esta empresa, es fundamental realizar una búsqueda dirigida, si nuestra población en campo pueda tener o no riesgo de presentación de esta enfermedad autoinmune.

CONCLUSIONES

La enfermedad renal crónica, el tabaquismo, las enfermedades cardiovasculares y el descontrol de las patologías crónico degenerativas, como la Diabetes Mellitus y la Hipertensión Arterial Sistémica, durante el tratamiento de la enfermedad ampulosa autoinmune, así como las infecciones de cualquier tipo, principalmente en tejidos blandos y pulmonares; y no el PV por sí mismo, son responsables del incremento de la mortalidad en nuestra población. Aún queda un largo camino en la investigación en México de esta enfermedad, principalmente en una sede como Petróleos Mexicanos con tantos desencadenantes de la misma.

REFERENCIAS.

1. Harman, K. E. Albet, S. Black, M. M. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *British Journal of Dermatology* 2003; 149: 926–937
2. Nousari, H. Anhalt, G. Pemphigus and bullous pemphigoid. *Lancet* 1999; 354: 667–72.

3. Avelar, C. et al. Evaluation of cases of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus from a reference service in Pará state, Brazil. *An Bras Dermatol.* 2014; 89(4):556-61.
4. Bystryn, JC. Rudolph, JL. Pemphigus. *Lancet* 2005; 366: 61–73.
5. Castellanos, A. Guevara, E. Pénfigo vulgar. *Dermatol Rev Mex* 2011; 55 (2):73-83.
6. Langan, S. Smeeth, L. Fleming, K. et al. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris—incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* 2008; 337:a180.
7. Hsu, D. Brieva, J. Sinha, A. Comorbidities and inpatient mortality for pemphigus in the U.S.A. *British Journal of Dermatology* 2016; 174:1290–1298.
8. Yu-Huei Huang, Chang-Fu Kuo, Yi-Hua Chen, et al. Incidence, Mortality, and Causes of Death of Patients with Pemphigus in Taiwan: A Nationwide Population-Based Study. *Journal of Investigative Dermatology* (2012) 132, 92–97.
9. Baican, A. Chioeran, R. Corneliu-Leucuta, D. et al. Prediction of survival for patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a retrospective cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015) 10:48.
10. Tirado, A. Vazquez, D. Ponce, R. et al. Serum lactate is a useful predictor of death in severe sepsis in patients with pemphigus vulgaris. *Acta Dermatovenerol APA* 2012; 21:7-9.
11. Oh, D. Zhao, C. Murrell, D. A review of case–control studies on the risk factors for the development of autoimmune blistering diseases. *JEADV* 2016, 30, 595–603.
12. Tirado, A. Leon, G. Treatment of pemphigus vulgaris. An overview in Mexico. *Allergol et Immunopathol* 2006; 34 (1):10-6.
13. Schmidt, E. Zillikens, D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013; 381: 320–332.
14. Venugopal, S. Murrell, D. *Immunol Allergy Clin N Am* 32 (2012) 233–243.
15. Bickle, K. Roark, T. Hsu, S. Autoimmune Bullous Dermatoses: A Review. *American Family Physician* 2002; 65(9): 1861-1870.
16. Ljubojevic, S. Lipozenčić, J. Autoimmune bullous diseases associations. *Clinics in Dermatology* (2012) 30, 17–33.
17. Oh, D.D. Zhao, C.Y. Murrell, D.F. A review of case–control studies on the risk factors for the development of autoimmune blistering diseases. *JEADV* 2016, 30, 595–603.

18. Heelan, K. Mahar, A. L. Walsh, S. et al. Pemphigus and associated comorbidities: a cross-sectional study. *Clinical and Experimental Dermatology* (2015) 40, pp593–599.
19. Brenner, S. Tur, E. Shapiro, J. et al. Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency questionnaire. *International Journal of Dermatology* 2001, 40, 562-569.
20. Valikhani, M. Kavusi, S. Chams-Davatchi, C. et al. Pemphigus and associated environmental factors: a case-control study. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2007; 32, 256–260.
21. Grover, S. Scoring Systems In Pemphigus. *Indian J Dermatol.* 2011; 56(2): 145–149.
22. Mentink, L. et al. Randomized Controlled Trial of Adjuvant Oral Dexamethasone Pulse Therapy in Pemphigus Vulgaris. PEMPULS Trial. *Arch Dermatol.* 2006; 142:570-576.
23. Meurer, M. Immunosuppressive therapy for autoimmune bullous diseases. *Clinics in Dermatology* (2012) 30, 78–83.
24. Beisert, S. et al. A Comparison of Oral Methylprednisolone Plus Azathioprine or Mycophenolate Mofetil for the Treatment of Pemphigus. *Arch Dermatol.* 2006; 142:1447-1454.
25. Ahmed, A. et al Treatment of Pemphigus Vulgaris with Rituximab and Intravenous Immune Globulin. *N Engl J Med* 2006; 355:1772-1779.
26. Werth, V. et al. Multicenter Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial of Dapsone as a Glucocorticoid-Sparing Agent in Maintenance-Phase Pemphigus Vulgaris. *Arch Dermatol.* 2008; 144(1):25-32.
27. Kridin, K. Zelber-Sagi, S. Bergman, R. Mortality and Cause of Death in Patients with Pemphigus. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 01-05.
28. Lenz, A. et al. Desmoglein 3-ELISA. A Pemphigus Vulgaris-Specific Diagnostic Tool. *Arch Dermatol.* 1999; 135:143-148.
29. Risser, J. Lewis, K. Weinstock, MA. et al. Mortality of Bullous Skin Disorders From 1979 Through 2002 in the United States. *Arch Dermatol.* 2009;145(9):1005-1008.
30. Tirado, A. Ponce, R. Montes de Oca, G. Pénfigo vulgar. Estudio epidemiológico y análisis de posibles factores de riesgo de mortalidad. *Dermatología Rev Mex* 2006; 50:50-53.