



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

“Complicaciones infecciosas en adultos con pénfigo vulgar”

TESIS

Que para obtener el título de:
Especialista en Medicina Interna

Presenta:

Dr. Alejandro Barrera Godínez

Tutores de tesis

Dra. Judith Domínguez Cherit

Dr. Eduardo Carrillo Maravilla

Ciudad Universitaria, CDMX, 2018



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.

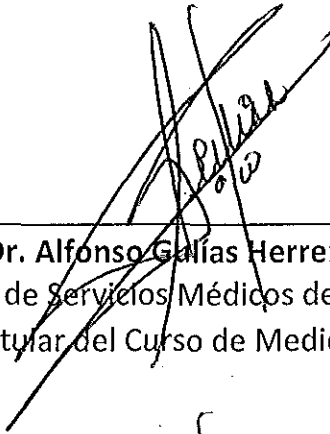
Título de tesis:
Complicaciones infecciosas en adultos con pénfigo vulgar



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ



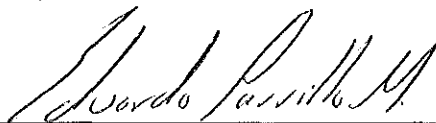
INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Alfonso Galias Herrero
Subdirector de Servicios Médicos del INCMNSZ y
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna



Dra. Judith Domínguez Cherit
Jefa del Departamento de Dermatología del INCMNSZ
Tutor de tesis



Dr. Eduardo Carrillo Maravilla
Adscrito a la Dirección de Medicina del INCMNSZ
Tutor de tesis

ÍNDICE

Resumen	4
Introducción y Marco Teórico	5
Problema y Justificación.....	7
Objetivos.....	8
Metodología	9
Resultados.....	12
Discusión	18
Conclusiones	22
Referencias	23

RESUMEN

Título: Complicaciones infecciosas en adultos con pénfigo vulgar

Introducción: Los pacientes con pénfigo vulgar se encuentran predispuestos a desarrollar infecciones tanto por insuficiencia mucocutánea como por requerir tratamiento inmunosupresor. Múltiples estudios concluyen que las infecciones son la principal causa de mortalidad en este grupo.

Objetivos: Describir las complicaciones infecciosas presentadas por adultos con pénfigo vulgar atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo y comparativo enfocado en los adultos con pénfigo vulgar. Se registraron datos sociodemográficos, las características del pénfigo vulgar al diagnóstico y su manejo inicial, así como el tiempo de seguimiento y los medicamentos consumidos. Las infecciones se catalogaron según el origen del foco infeccioso y su etiología microbiológica, se clasificaron como graves o no graves, así como si estaban o no asociadas al pénfigo vulgar, y se registraron los detalles del tratamiento médico consumido en ese momento. Se exploraron los días de estancia intrahospitalaria y desenlaces.

Resultados: El 90% de los pacientes presentó alguna complicación infecciosa durante su seguimiento y se calculó una tasa de 2.0 infecciones por año de seguimiento. El 88% de las infecciones se consideraron como no graves y el diagnóstico más frecuente fue la candidiasis oral. De las infecciones graves, el diagnóstico más frecuente fue la bacteriemia. El microorganismo más frecuentemente aislado en las infecciones graves fue *Pseudomonas aeruginosa*. Las principales infecciones asociadas a actividad del pénfigo vulgar según su gravedad fueron el impétigo (leve) y bacteriemia (grave). Las características estadísticamente significativas entre el tratamiento de quienes desarrollaron infecciones graves y quienes no lo hicieron incluyeron el consumo de dosis más altas de glucocorticoides (media de 61.1 vs 31.3 mg de prednisona), el consumo de una dosis de glucocorticoide mayor al equivalente de 0.5 mg/kg de prednisona, y quienes en los 3 meses previos aumentaron la dosis de glucocorticoide y consumieron mofetil micofenolato. Todos los pacientes que requirieron hospitalización por actividad del pénfigo presentaron por lo menos una complicación infecciosa. Los pacientes que desarrollaron una infección grave recibieron dosis altas de glucocorticoide durante un mayor porcentaje de su seguimiento.

Conclusiones: Las complicaciones infecciosas graves se asociaron al consumo de altas dosis de glucocorticoides, aumentos recientes en su dosis, y con consumo de mofetil micofenolato. Los días de estancia intrahospitalaria y la mortalidad fueron mayores en los pacientes que presentaron infecciones graves acompañadas de actividad del pénfigo.

INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO

Las enfermedades ampollosas representan un grupo de patologías que se caracterizan por la formación de vesículas y ampollas en la piel y las mucosas. Dentro de éstas se encuentra el pénfigo, cuyo nombre se origina de la palabra griega para ampolla o burbuja (*pemphix*). El pénfigo es una enfermedad rara, crónica, y de etiología autoinmune que se caracteriza por la dehiscencia de las uniones intercelulares del epitelio mucocutáneo. Esto ocurre debido a la formación de anticuerpos dirigidos contra las proteínas de los desmosomas que entrelazan a los queratinocitos (desmogleínas 1 y 3, desmocolina, periplakina, o envoplaquina). Esta disrupción provoca acantolisis dando como resultado la formación de ampollas flácidas y exulceraciones. Las formas más frecuentes son el pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo, pero su incidencia varía a nivel regional: el pénfigo vulgar es la forma más frecuente en Estados Unidos, Japón, y Europa, mientras que el pénfigo foliáceo es el principal tipo en el Norte de África y América del Sur (Kasperkiewicz, 2017).

En México, el pénfigo vulgar es la forma más frecuente de la enfermedad. Sin embargo, su incidencia y prevalencia exactas en la población mexicana se desconocen. En un reporte sobre la frecuencia de los diagnósticos asociados con enfermedades ampollosas del Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua de 1981 a 2001 se encontró que el pénfigo constituía alrededor del 80% de las patologías. De todos los casos de pénfigo, el pénfigo vulgar representó al 62% (Zambrano-Díaz, 2003).

El pénfigo vulgar se considera la variante con mayor morbimortalidad asociada debido a la cantidad de superficie corporal afectada y la profundidad de las lesiones. Un cuadro florido se presenta con diseminación de la dermatosis a todos los segmentos corporales e importante afección a la mucosa oral, lo que provoca dolor, hemorragia, y limitaciones funcionales. La insuficiencia cutánea resultante ocasiona una disrupción en la función de barrera de la piel, poniendo al paciente en riesgo de desequilibrio hidroelectrolítico y sobreinfección. Adicionalmente, el tratamiento de la enfermedad consiste en inmunosupresión con esteroides sistémicos y adyuvantes, con lo que también aumenta el riesgo de desarrollar infecciones.

Las muertes asociadas con la enfermedad han disminuido desde la instauración de la terapia médica con esteroides sistémicos y otros inmunosupresores. Actualmente se estima que la mortalidad atribuida a la enfermedad es baja, con 0.023 muertes por 100,000 habitantes en la población de Estados Unidos (Risser, 2009). Sin embargo, al comparar con población sana y ajustando para edad y género, sí se evidencia un aumento de 2.6 a 3.3 veces en la mortalidad de pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar (Langan, 2008; Kridin, 2017). Asimismo, se ha demostrado que la

mortalidad intrahospitalaria es mayor en aquellos pacientes que cuentan con diagnóstico de pénfigo vulgar en comparación con quienes no lo presentan (Hus, 2016). Un estudio israelí determinó que el riesgo de morir secundario a una infección era 22.6 veces mayor en pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar que en personas sanas, y que este riesgo era hasta 26.5 veces mayor cuando se trataba de una neumonía (Kridin, 2017).

La información en torno a las complicaciones infecciosas desarrolladas por los pacientes con pénfigo vulgar es limitada. Una serie publicada en 1982 describió 13 pacientes con pénfigo vulgar que fallecieron y se determinó que la causa más frecuente de muerte fue de origen infeccioso (Razzaque, 1982). Los principales diagnósticos fueron bacteriemia (9 episodios) y neumonía (9 episodios), y los aislamientos microbiológicos reportados con mayor frecuencia fueron *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens* y *Pseudomonas aeruginosa*. Una serie marroquí de 141 pacientes con diagnóstico de cualquier tipo de pénfigo reportó que 68% de los pacientes presentaron alguna complicación infecciosa, distinguiendo a la etiología bacteriana como la más frecuente en el 52% de los casos (Belgnaoui, 2007). Además 19% de los pacientes desarrollaron una infección catalogada como grave, pero no se describió cuáles fueron los aislamientos microbiológicos. Otra serie iraní de 1209 pacientes con diagnóstico de pénfigo determinó que la causa más frecuente de muerte fue septicemia (Chams-Davatchi, 2005), y que las complicaciones infecciosas más frecuentes fueron candidiasis en 35% y otras infecciones en 19% (9% de piel y tejidos blandos, herpes simple en 7%, neumonía en 5%, y herpes zóster en 2%). El único estudio que vincula pacientes mexicanos con pénfigo vulgar e infecciones es una tesis de especialidad realizada en el Hospital General de México en 2011 (Contreras-Rodríguez, 2011). En éste se estudiaron los aislamientos microbiológicos de hemocultivos obtenidos de pacientes hospitalizados con diagnóstico de pénfigo vulgar. Los más frecuentes fueron *Pseudomonas aeruginosa* en 33%, *Staphylococcus aureus* en 26%, y *Klebsiella pneumoniae* en 23%. Sin embargo, no se especifica el motivo de la hospitalización.

PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Definición del problema

La mortalidad asociada con el pénfigo vulgar ha disminuido significativamente desde mediados del siglo pasado tras la instauración de la terapia inmunosupresora como primera línea de tratamiento. Sin embargo, las complicaciones infecciosas siguen siendo la principal causa de mortalidad reportada en este grupo de pacientes. Además hay evidencia para establecer que la susceptibilidad y mortalidad asociada con dichas infecciones son mayores al comparar con la población general. Los pacientes con pénfigo vulgar son una población especialmente vulnerable a las infecciones, tanto por la pérdida del mecanismo de barrera propio de la enfermedad, como por la necesidad de recibir tratamiento inmunosupresor para controlarla.

Justificación del estudio

A pesar de que hay estudios que demuestran el aumento en la incidencia y mortalidad asociada con las infecciones, son escasos aquéllos que describen las infecciones desarrolladas por los pacientes con pénfigo vulgar. Son pocos los que se enfocan en describir las características clínicas de los pacientes y los detalles microbiológicos de las infecciones, y no existe información proveniente de pacientes mexicanos. Poder describir las complicaciones de una enfermedad crónica es casi tan importante como saber tratarla. Detallar las infecciones es el primer escalón para poder lograr prevenirlas, y así disminuir la mortalidad de esta población de pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Describir las complicaciones infecciosas desarrolladas en adultos con pénfigo vulgar atendidos en un centro de tercer nivel de México.

Objetivos secundarios

- Comparar las características demográficas del grupo de pacientes que desarrolló alguna infección con aquellos que no las desarrollaron.
- Comparar las características de los pacientes que desarrollaron infecciones clasificadas como leves con aquéllos que presentaron infecciones clasificadas como graves.
- Comparar el manejo médico para la enfermedad de base de los pacientes que desarrollaron infecciones leves con el de aquéllos que desarrollaron infecciones graves.
- Describir las complicaciones infecciosas según su etiología microbiológica (bacteriana, viral o fúngica).
- Describir los aislamientos microbiológicos obtenidos en contexto de una infección grave.
- Comparar las infecciones que ocurrieron durante periodos de actividad del pénfigo vulgar con las que ocurrieron sin estar asociadas a la enfermedad, así como sus desenlaces.
- Calcular una tasa de infecciones por años de seguimiento para los pacientes con pénfigo vulgar.

METODOLOGÍA

Se trata de un estudio retrospectivo y comparativo enfocado en los adultos con diagnóstico de pénfigo vulgar atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante los últimos 30 años (junio de 1987 a julio de 2018). Se realizó una búsqueda a través del archivo clínico del Instituto para encontrar a todos aquellos pacientes cuyo diagnóstico de ingreso o de egreso fue codificado como pénfigo vulgar. Además se amplió la indagación para incluir aquellos pacientes activos en la consulta externa de Dermatología con dicho diagnóstico. También se revisaron los cuadernos de biopsias de piel del departamento de Dermatología para sumar a aquellos con resultados histopatológicos compatibles con pénfigo vulgar. Posteriormente se realizó una revisión de expedientes de cada registro obtenido así como una búsqueda por registro en el sistema institucional de reportes de Microbiología.

Se incluyeron a todos los pacientes adultos que presentaban manifestaciones clínicas y hallazgos histopatológicos compatibles con pénfigo vulgar quienes durante su seguimiento en el Instituto fueron valorados por el departamento de Dermatología. Se excluyeron a todos aquellos pacientes que presentaban otras patologías que ameritaban inmunosupresión, así como aquellos cuyo expediente clínico se encontraba incompleto.

De cada paciente se registró la información sociodemográfica básica, sus comorbilidades, las características iniciales del pénfigo vulgar y de su seguimiento por la consulta externa. En relación al seguimiento de los pacientes, la revisión se enfocó en los medicamentos empleados y sus dosis, así como las complicaciones infecciosas desarrolladas. Las infecciones se catalogaron según el sitio del foco infeccioso y la etiología microbiológica. Además se clasificaron como graves si ameritaban hospitalización para su manejo o si ponían en riesgo la vida; el resto se registró como “no graves”. Se crearon tres grupos de pacientes: el primero incluyó a quienes presentaron por lo menos un episodio de infección grave, el segundo englobó a los que presentaron por lo menos una complicación infecciosa pero que no se catalogó como grave, y el tercero representó a quienes nunca presentaron infecciones durante su seguimiento. Se determinó que aquellas infecciones que se presentaran durante un periodo de actividad o recaída de la enfermedad se considerarían como asociadas al pénfigo vulgar. En aquellos que requirieron internamiento por el pénfigo vulgar, se distinguió si la infección estaba presente a su ingreso o si se adquirió durante su estancia hospitalaria. Para las infecciones graves se recabaron los aislamientos microbiológicos, los días de

estancia intrahospitalaria y el desenlace de los pacientes. Se incluye una tabla que desglosa los datos obtenidos para cada paciente (Tabla 1).

El análisis se realizó con estadística descriptiva, las variables continuas se expresaron como media +/- desviación estándar, así como medianas (mínimos y máximos). Debido a que la distribución de las variables continuas no fue normal (confirmación que se realizó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov), se utilizó estadística no paramétrica para comparar las variables. La evaluación de la diferencia de las medianas entre los grupos se llevó a cabo con la prueba de Kruskal-Wallis. Las variables categóricas se expresarán como porcentajes y se compararon con prueba de Chi² o exacta de Fisher según sus características. Los valores de *p* menores o iguales a 0.05 fueron considerados como significativos.

Tabla 1: variables

Variable	Tipo	Unidad de medida
Datos sociodemográficos y antecedentes médicos		
Género	Categórica	1: femenino, 2: masculino
Edad al diagnóstico	Continua	Años
Escolaridad	Categórica	1: primaria completa o menos, 2: mayor a primaria
Estado civil	Categórica	1: soltero, divorciado o viudo, 2: casado o unión libre
Nivel socioeconómico	Ordinal	1 a 7
Estado de residencia	Categórica	1: dentro de la CDMX, 2= fuera de la CDMX
Comorbilidades	Continua	Número de comorbilidades
Debut de pénfigo vulgar		
Fecha de diagnóstico	Categórica	1: 1987 a 1997, 2: 1998 a 2007, 3: 2008 a 2018
Fenotipo	Categórica	1: mucoso, 2: cutáneo, 3: mucocutáneo
Tratamiento inicial: Prednisona Azatioprina	Categórica	1: sí, 2; no. 1: sí, 2; no.
Complicaciones infecciosas por paciente		
Total de infecciones	Continua	Número de infecciones
Infecciones graves	Continua	Número de infecciones
Infecciones no graves	Continua	Número de infecciones
Infecciones asociadas a PV	Continua	Número de infecciones
Complicación infecciosa		
Sitio de foco infeccioso	Categórica	1: mucocutáneo, 2: respiratorio, 3: torrente sanguíneo, 4: urinario, 5: gastrointestinal, 6: osteoarticular, 7: dental, 8: oftalmológico
Etiología	Categórica	1: bacteriana, 2: fúngica, 3: viral
Tratamiento al momento de la complicación infecciosa		
Dosis de prednisona	Continua	miligramos
Prednisona > 0.5 mg/kg	Dicotómica	1: sí, 2: no
Prednisona en los últimos 3 meses:	Categórica	1: iniciado, 2: aumentado, 3: mantenido igual, 4: disminuido, 5: no recibía.

Iniciado o recibido los siguientes inmunosupresores en los últimos 3 meses: Azatioprina Plasmaféresis Mofetil micofenolato Bolos de metilprednisolona Dapsona Ciclosporina A Talidomida Inmunoglobulina Rituximab	Categórica	1: sí, 2; no. 1: sí, 2; no. 1: sí, 2; no. 1: sí, 2; no. 1: sí, 2; no. 1: sí, 2; no. 1: sí, 2; no. 1: sí, 2; no. 1: sí, 2; no.
Infecciones graves		
Aislamientos	Nominal	
Requirió estancia en la UTI	Categórica	1: sí, 2: no
Desarrolló alguna falla orgánica	Categórica	1: sí, 2: no
Días de estancia intrahospitalaria	Continua	Días
Desenlace	Categórica	1: seguimiento por la consulta externa, 2: falleció por complicación infecciosa, 3: falleció por otras causas.
Seguimiento		
Meses totales	Continua	Meses
Meses con PDN > 0.5 mg/kg	Continua	Meses
Meses con PDN	Continua	Meses
Meses con inmunosupresor	Continua	Meses

RESULTADOS

Se encontraron 74 pacientes con registro institucional que cumplieron con los criterios de inclusión. Sin embargo se excluyeron 14 de ellos, 7 por presentar comorbilidades que lo ameritaban y otros 7 por presentar cuadros clínicos no concluyentes o por no contar con seguimiento por Dermatología. En total se analizaron 60 pacientes, acumulando entre todos ellos un seguimiento de 288.3 años. El promedio de seguimiento fue de 4.8 años por paciente, con mínimo de 1 mes y máximo de 232 meses (19.3 años).

El género más frecuente fue el femenino (65%) con una proporción de 1.8 a 1 (mujeres a hombres). La media de edad al diagnóstico fue de 42.9 años, con un rango de 17 a 76 años. El grado de estudios fue de secundaria o mayor en 57% del grupo y el 67% presentó un estado civil de casado o unión libre. El 55% de los pacientes se originaba de una entidad mexicana distinta a la Ciudad de México. La mediana de nivel socioeconómico fue de 3 y la mediana de comorbilidades fue de 1 por paciente.

Las características sociodemográficas del grupo se presentan en la tabla 2. En esta misma tabla se presentan los mismos variables para el grupo que presentó por lo menos una infección grave (grupo 1), para el grupo que desarrolló complicaciones infecciosas pero ninguna grave (grupo 2), y para el grupo en el que no se registraron complicaciones infecciosas (grupo 3). No se encontraron diferencias significativas entre estos tres grupos.

Tabla 2: características sociodemográficas

		Global (n=60)	Grupo 1 (Graves, n=20)	Grupo 2 (No graves, n=34)	Grupo 3 (Sin infecc, n=6)	<i>p</i>
Género	Mujer	65%	60%	67%	67%	0.847
Edad al dx (años)	Media	42.9	40.55	44.9	39.5	0.272
	Rango	17-76	17-76	23-69	26-48	
Escolaridad	Primaria o menos	43%	55%	41%	17%	0.233
	Más de primaria	57%	45%	59%	83%	
Estado civil	Sin pareja	33%	40%	29%	33%	0.575
	Con pareja	67%	60%	71%	67%	
Nivel socio-económico	1	12%	20%	9%	0%	0.381
	2	23%	25%	24%	17%	
	3	43%	40%	47%	33%	
	4	13%	5%	12%	50%	
	5	5%	5%	6%	0%	
	6	2%	0%	3%	0%	
Residencia	7	2%	5%	0%	0%	0.138
	CDMX	45%	40%	41%	83%	
	Otro estado	55%	60%	59%	17%	

En cuanto al debut de la enfermedad, más de la mitad de los pacientes (58%) se diagnosticaron durante el periodo de 2008 a 2018. El fenotipo más frecuente fue el que presentaba afección mucocutánea, representado por el 73% de la muestra. El 100% de los pacientes fue tratado con glucocorticoide sistémico al momento del diagnóstico y el 53% de ellos además recibió azatioprina. Las características iniciales del pénfigo se desglosan en la Tabla 3, también haciendo distinción entre los 3 grupos de pacientes. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las características iniciales del pénfigo.

Tabla 3. Características iniciales del pénfigo

		Global (n=60)	Grupo 1 (Graves, n=20)	Grupo 2 (No graves, n=34)	Grupo 3 (Sin infecc, n=6)	p
Periodo de diagnóstico	1987-1997	13%	25%	6%	17%	0.132
	1998-2007	28%	20%	32%	33%	0.598
	2008-2018	58%	55%	62%	50%	0.808
Fenotipo	Sólo mucosas	7%	10%	20%	50%	0.067
	Sólo cutáneo	20%	5%	7%	17%	
	Mucocutáneo	73%	85%	63%	33%	
Manejo inicial	Glucocorticoide	100%	100%	100%	100%	0.584
	Azatioprina	53%	23%	56%	67%	

Durante el seguimiento, 54 pacientes presentaron algún tipo de complicación infecciosa, lo que equivale al 90% de los pacientes con pénfigo vulgar. En total se registraron 230 episodios de complicaciones infecciosas, con una tasa promedio 2.0 infecciones por año de seguimiento. La tabla 4 muestra las características de las infecciones documentadas desglosadas por gravedad, en donde se describe el sitio del foco infeccioso, la etiología de la infección y el tratamiento al momento de desarrollarla. La tabla 5 presenta los diagnósticos emitidos según la etiología y gravedad.

Se registraron 204 casos de infecciones clasificadas como no graves, representando el 88% del total. El foco infeccioso más frecuente fue mucocutáneo en 78% de los episodios, seguido de un foco urinario en el 9% de los casos. La etiología microbiológica más frecuente fue la fúngica en el 54% de los casos y el diagnóstico más frecuente fue la candidiasis oral. La infección bacteriana documentada con mayor frecuencia fue la cistitis y la de etiología viral fue el herpes simple. Al momento de la infección, el promedio de dosis de glucocorticoide sistémico fue el equivalente a 23.2 mg/día de prednisona, y sólo el 28% ocurrieron cuando el paciente consumía el equivalente a una dosis de prednisona superior a 0.5 mg/kg. Durante los 3 meses previos a desarrollar la infección, la dosis de glucocorticoide se mantuvo igual en 46% y en este periodo el 66% tomaba azatioprina. Se calculó una tasa de 0.9 infecciones no graves por año de seguimiento.

Se registraron 26 casos de infecciones catalogadas como graves en 20 pacientes, representando el 12% de todas las complicaciones infecciosas. Los focos más frecuentemente presentados fueron el hematógeno (bacteriemia) en 35% seguido del respiratorio en el 27%. La etiología microbiológica más frecuente fue la bacteriana en el 88% de los casos. No se registraron infecciones graves de etiología fúngica. Los diagnósticos más frecuentes fueron bacteriemia, neumonía, pielonefritis, celulitis e infección diseminada por virus varicela-zóster. El promedio de la dosis diaria de glucocorticoide consumida al momento del diagnóstico de la infección fue el equivalente a 61.3 mg de prednisona y el 81% de las infecciones graves ocurrieron cuando esta dosis equivalía a más a 0.5 mg/kg de prednisona. Durante los 3 meses previos a desarrollar la infección, la dosis de glucocorticoide se había aumentado en el 65% de los casos y el 57% de los pacientes consumió azatioprina en este periodo. Se calculó una tasa de 0.9 infecciones graves por año de seguimiento. El promedio de días de estancia fue de 21.3 días.

Se encontraron características estadísticamente significativas entre los dos tipos de infección. La etiología bacteriana fue más frecuente en el grupo de infecciones graves, en donde la dosis de esteroide también fue mayor. Una mayor proporción de pacientes con infecciones graves habían iniciado o aumentado la dosis de glucocorticoide en los 3 meses previos a desarrollar la infección. El consumo de mofetil micofenolato en este periodo también fue significativamente más frecuente en quienes presentaron infecciones graves.

Tabla 4. Características de las infecciones y tratamiento al momento

		Todas las infecciones (n=230)	Infecciones graves (n=26)	Infecciones no graves (n=204)	p
Foco infeccioso	Mucocutáneo	70%	15%	77%	0.015
	Respiratorio	10%	27%	8%	
	Urinario	9%	8%	9%	
	Bacteriemia	4%	34%	0%	
	Gastrointestinal	3%	12%	2%	
	Dental	2%	0%	2%	
	Osteoarticular	<1%	4%	0%	
	Ocular	<1%	0%	1%	
Etiología	Bacteriana	42%	92%	36%	<0.001
	Fúngica	48%	0%	54%	
	Viral	10%	8%	10%	
Dosis de glucocorticoide	Media de mg/día de PDN	31.3 mg	61.3 mg	22.4 mg	0.002
	Dosis equivalente a >0.5 mg/día de PDN	34%	81%	28%	<0.001
	Inició	9%	27%	6%	0.004
	Aumentó	23%	65%	19%	<0.001

Manejo de glucocorticoide en los últimos 3 meses	Mantuvo igual	42%	8%	46%	0.139
	Disminuyó	18%	4%	20%	0.794
	No consumía	5%	0%	5%	0.641
	Recibió bolos	2%	19%	0%	0.546
Consumo de inmunosupresores en los últimos 3 meses	Azatioprina	66%	58%	67%	0.115
	Mofetil micofenolato	3%	19%	<1%	0.021
	Plasmaféresis	3%	19%	1%	0.181
	Inmunoglobulina	3%	15%	2%	0.623
	Dapsona	3%	12%	2%	0.602
	Ciclosporina	3%	8%	2%	0.497
	Talidomida	1%	4%	1%	0.697
	Rituximab	< 1%	4%	0%	0.113
Ciclofosfamida	<1%	4%	0%	0.113	
Tasa de infección por año de seguimiento	Media de número de infecciones por paciente por año	2.0	0.9	0.9	-

Tabla 5. Frecuencia de infecciones documentadas según gravedad y etiología

	Bacteriana	Fúngica	Viral
Infecciones no graves (n=204)	Cistitis (19) Impétigo (14) Faringoamigdalitis (8) Gastroenteritis (5) Vaginosis (5) Absceso y forúnculo (5) Paroniquia aguda (4) Absceso dental (3) Sinusitis (3) Celulitis (2) Conjuntivitis (2) Ectima (1) Gingivitis (1) Queratolisis punctata (1)	Candidiasis oral (96) Candidiasis vaginal (6) Intertrigo (2) Tinea corporis (2) Pitiriasis versicolor (1)	Herpes simple (11) Verruga viral (5) Resfriado común (4) Herpes zóster (3) Herpangina (1)
Infecciones graves (n=26)	Bacteriemia (9) Neumonía (7) Pielonefritis (2) Celulitis (2) Infección por <i>Clostridium difficile</i> (1) Colecistitis aguda (1) Diverticulitis aguda (1) Artritis séptica (1)	Ninguna	Varicela / herpes zóster diseminado (2)
Total	97 infecciones (42%)	107 infecciones (47%)	26 infecciones (11%)

De las 230 complicaciones infecciosas registradas, el 18% se consideraron asociadas con actividad del pénfigo vulgar por ocurrir al mismo momento que el debut de la enfermedad o una recaída. De todas las infecciones asociadas con actividad, el 41% se catalogaron como no graves y el diagnóstico más frecuente fue la impetiginización de las exulceraciones; sin embargo, éstas representaron sólo el 13% de todas las infecciones no graves. El 59% de las infecciones asociadas con actividad se

clasificaron como grave y la bacteriemia fue el tipo de infección con más episodios registrados; en relación al total de las infecciones graves, las asociadas con actividad representaron el 54% de éstas. Es decir, más de la mitad de las infecciones graves ocurrieron acompañadas de actividad del pénfigo.

Todos los pacientes que ameritaron hospitalización por actividad del pénfigo vulgar presentaron por lo menos una complicación infecciosa grave. Fueron 14 pacientes los que se hospitalizaron debido a la enfermedad de base; 11 pacientes lo hicieron al debut. De los 14 pacientes, la infección estaba presente al ingreso en 8 de ellos (57%), y la más frecuentemente documentada en este contexto fue la bacteriemia. Los 6 episodios restantes (43%) se registraron en el transcurso de la hospitalización. Las infecciones intrahospitalarias más frecuentes fueron la neumonía y la bacteriemia asociada a dispositivo intravascular. El promedio de días de estancia intrahospitalaria para el grupo de infecciones graves asociadas con pénfigo vulgar fue de 29.7 días.

Se documentaron 12 complicaciones infecciosas graves que ocurrieron durante el seguimiento de los pacientes y que no se consideraron asociadas con actividad de la enfermedad. El diagnóstico más frecuentemente emitido fue el de neumonía adquirida en la comunidad. El promedio de días de estancia intrahospitalaria para el grupo de infecciones graves no asociadas a pénfigo vulgar fue de 12.4 días. La tabla 6 describe los detalles de las infecciones asociadas y no asociadas con actividad de pénfigo vulgar.

Tabla 6. Complicaciones infecciosas con y sin asociación a pénfigo vulgar.

	Asociadas con pénfigo vulgar		No asociadas con pénfigo vulgar		p
	Graves	No graves	Graves	No graves	
Porcentaje del total	5%	13%	5%	77%	-
Diagnóstico más frecuente	B: Bacteriemia F: Ninguna V: Ninguna	B: Impétigo F: Candidiasis oral V: Herpes simple	B: Neumonía F: Ninguna V: Infección VVZ	B: Cistitis F: Candidiasis oral V: Herpes simple	-
Aislamientos	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i>	N/A	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i>	N/A	-
Prednisona (mg/día)	70.7 mg	56.4 mg	50.4 mg	23.4 mg	0.119
Días de EIH	29.7	N/A	12.4	N/A	0.05
Decesos	28%	0%	0%	0%	0.08

B (bacteriana), F (fúngica), V (viral).

En 10 de los 26 episodios de infecciones graves se documentó algún tipo de falla orgánica, las más frecuentes siendo la hemodinámica asociada a choque séptico y la respiratoria requiriendo ventilación mecánica invasiva. Durante los episodios de infecciones graves se obtuvieron 14 aislamientos microbiológicos. De estos, el más frecuente fue *Pseudomonas aeruginosa* (6), seguido

de *Staphylococcus aureus* (4), *Escherichia coli* (3) y *Serratia marcescens* (1). Solamente 6 de los 14 microorganismos aislados presentaron resistencia a antibióticos.

El seguimiento acumulado entre todos los pacientes fue de 288.3 años. El promedio de seguimiento fue de 4.8 años por paciente, con mínimo de 1 mes y máximo de 232 meses. Se calculó la tasa de infecciones (totales, graves y no graves) por año para cada paciente. El promedio fue de 2.0 infecciones por año. Al distinguir entre infecciones graves y no graves, se obtuvo una tasa de 0.9 infecciones por año para cada uno de los tipos. La tabla 7 muestra el seguimiento de cada grupo de pacientes así como el porcentaje de su seguimiento en el que recibieron tratamiento con glucocorticoides, con glucocorticoides a dosis altas (equivalente a más de 0.5 mg/kg de prednisona) y con inmunosupresores.

Tabla 7. Seguimiento y tratamiento empleado

	Global (n=60)	Grupo 1 (Graves, n=20)	Grupo 2 (No graves, n=34)	Grupo 3 (Sin infecc, n=6)	<i>p</i>
Media de seguimiento (años, mínimo-máximo)	4.8 (0.1-19.3)	3.6 (0.1-15.3)	5.9 (0.3-19.3)	2.5 (0.4-6.4)	0.051
Tx: GC (años)	4.1	3.1	5.2	1.6	0.028
% del seguimiento total	86%	86%	87%	66%	0.805
Tx: altas dosis GC (años)	0.7	0.9	0.5	0.4	0.277
% del seguimiento con GC	16%	30%	10%	24%	0.676
% del seguimiento total	13%	26%	9%	16%	0.015
Tx: inmunosup. (años)	3.0	2.8	3.5	1.1	0.232
% del seguimiento total	62%	77%	58%	46%	0.824

Tx (tratamiento), GC (glucocorticoides).

De los 6 decesos registrados durante el seguimiento, 4 fueron atribuidos a un proceso infeccioso asociado a actividad de la enfermedad, mientras que 2 fueron atribuidos a complicaciones de neoplasias malignas sin estar asociadas a actividad del pénfigo o consumo de glucocorticoides. No se documentó algún deceso atribuido a una infección grave no estuviera asociada a pénfigo vulgar.

DISCUSIÓN

Las complicaciones infecciosas se documentaron durante el seguimiento del 90% de los pacientes estudiados con pénfigo vulgar. Este grupo de pacientes presentó un predominio por el sexo femenino (1.8 a 1), una media de edad similar a lo que habitualmente se reporta en la literatura, un nivel de escolaridad de secundaria o mayor, un estado civil con una pareja presente, un nivel socioeconómico medio-bajo y un lugar de residencia fuera de la Ciudad de México. En el grupo que presentó las infecciones graves se encontró una tendencia a presentar en mayor proporción un nivel de escolaridad de primaria o menor y un estado civil sin pareja, pero no tradujo en una diferencia significativa entre los grupos.

En cuanto a las características iniciales del pénfigo al momento de su diagnóstico, se encontró un mayor número de pacientes atendidos en los últimos 10 años. Esto puede estar en relación por el aumento en el número de pacientes que el Instituto recibe, así como por el crecimiento del departamento de Dermatología dentro del hospital. Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en la gravedad de las infecciones al comparar entre los 3 periodos. El fenotipo de la enfermedad más frecuente fue el que presentaba lesiones en piel y mucosas, encontrándolo en el 73% de los pacientes. No se encontró una diferencia clínicamente significativa entre fenotipos al comparar quienes desarrollaron infecciones y quienes no lo hicieron. Al diagnóstico todos los pacientes recibieron manejo con glucocorticoides sistémicos, pero sólo cerca de la mitad de ellos recibió adicionalmente azatioprina. Este porcentaje fue menor en el grupo que presentó infecciones graves, aunque no alcanzó significancia estadística. Una posible explicación es que debido a que el 73% de los pacientes que requirieron hospitalizarse por actividad del pénfigo vulgar presentaron de manera concomitante una infección grave a su ingreso, el manejo inicial fue exclusivamente con glucocorticoides y se decidió diferir la azatioprina hasta resolver el proceso infeccioso.

La mayoría de las infecciones documentadas se clasificaron como no graves y el foco infeccioso más frecuente fue de origen mucocutáneo. Esto resalta el papel que juega la solución de continuidad en los tegumentos y la pérdida del mecanismo de barrera para predisponer al desarrollo complicaciones infecciosas locales. La candidiasis oral fue el diagnóstico emitido con mayor frecuencia, lo que se puede atribuir en parte al uso de esteroides tópicos en la mucosa oral como parte del manejo de la enfermedad, así como el sesgo que se presenta al revisar de manera dirigida la mucosa oral de un paciente con pénfigo. Por otro lado, el tipo de infección grave más frecuentemente encontrada fue la bacteriemia, lo que nuevamente se puede atribuir al riesgo de

desarrollar infecciones invasivas en pacientes con mecanismos de barrera comprometidos. El segundo lugar de las infecciones graves lo ocupan las neumonías, probablemente debido a que son una complicación infecciosa frecuente en pacientes con tratamiento con glucocorticoides sistémicos y otros inmunosupresores, así como el riesgo que existe en desarrollarlas tras estancias intrahospitalarias prolongadas. Las infecciones graves mostraron un predominio por ser de etiología bacteriana, mientras que el otro grupo mostró porcentajes similares entre etiologías.

El tratamiento recibido al momento de documentarse la infección también es motivo para discusión. Se encontraron diferencias que fueron estadísticamente significativas en el grupo que desarrolló infecciones graves. Estos pacientes presentaron en mayor proporción dosis superiores al equivalente de 0.5 mg/kg de prednisona así como dosis más altas de glucocorticoides en general (la media equivalente a 61.1 vs 31.3 mg/día de prednisona). Además estos pacientes consumieron mofetil micofenolato e iniciaron o aumentaron la dosis de glucocorticoides en los últimos 3 meses en mayor proporción que quienes no presentaron infecciones graves. Por otro lado, los pacientes que desarrollaron complicaciones infecciosas graves demostraron una tendencia a presentar en mayor proporción consumo de otros inmunosupresores distintos a azatiopina, aunque no fue una diferencia estadísticamente significativa. Esto sugiere que las infecciones graves tienden a ocurrir en los pacientes que requieren dosis más altas de glucocorticoides, en quienes recientemente aumentaron la dosis de esteroides debido a falta de respuesta al tratamiento, así como en aquellos que requieren de múltiples esquemas de inmunosupresión para controlar la enfermedad, especialmente cuando se incluye mofetil micofenolato.

Las infecciones asociadas a actividad del pénfigo vulgar se caracterizaron por tener un predominio mucocutáneo (candidiasis oral y sobreimpetiginización de las lesiones) así como también presentar alta proporción de bacteriemias. Esto nuevamente refuerza la importancia de la pérdida del mecanismo de barrera debido a la enfermedad. Las infecciones asociadas a pénfigo se presentaron al consumir mayores dosis de prednisona (irrelevantemente de la gravedad) al compararlas con aquellas que no estuvieron asociadas. Además los días de estancia intrahospitalaria fueron mayores en las infecciones graves asociadas a pénfigo vulgar. Sin embargo, esto puede estar relacionado a que el tiempo de reepitelización de la piel suele ser mayor a los días que habitualmente están prescritos para tratar infecciones en un medio intrahospitalario. Por otro lado, todas las infecciones adquiridas de manera intrahospitalaria se reportaron en los pacientes cuya hospitalización fue motivada en parte por una afección extensa del pénfigo vulgar. Tomando en cuenta que los pacientes con

actividad tienen una estancia intrahospitalaria prolongada, esto aumenta el riesgo de desarrollar infecciones nosocomiales, como las neumonías intrahospitalarias y las bacteriemias asociadas a dispositivo intravascular que se encontraron en esta revisión.

Irrelevantemente de si la infección grave estaba o no asociada a pénfigo vulgar, los aislamientos microbiológicos más frecuentes fueron los bacilos Gram negativos. Destacó con mayor frecuencia *Pseudomonas aeruginosa*; el resto de los bacilos Gram negativos identificados fueron Enterobacterias (*Escherichia coli* y *Serratia marcescens*). Otro microorganismo aislado con frecuencia fue *Staphylococcus aureus*. Alrededor del 40% de los microorganismos presentaron resistencia a antimicrobianos (Pseudomonas XDR, Enterobacterias BLEE, y SARM) y en su mayoría se encontraron en contexto de infecciones nosocomiales. Estos hallazgos sugieren que los pacientes con infecciones graves por pénfigo vulgar deben recibir tratamiento empírico con antibióticos con cobertura para Pseudomonas hasta identificar el microorganismo causal.

En cuanto al seguimiento de los pacientes, éste fue significativamente menor en los pacientes que no presentaron complicaciones infecciosas. Esto probablemente se debe a que si los pacientes hubieran tenido un seguimiento más prolongado, se hubiera alcanzado a documentar alguna complicación infecciosa. El tiempo de seguimiento de los pacientes que se acompañó del consumo de glucocorticoides sistémicos y otros inmunosupresores no fue significativo en los tres grupos. Sin embargo, en el grupo que presentó complicaciones graves se encontró una tendencia a presentar una mayor proporción de tiempo con dosis altas de glucocorticoides en comparación con los otros grupos, lo cual fue estadísticamente significativo. Esto debe alertar a los médicos que brindan el seguimiento a los pacientes con pénfigo vulgar, pues quienes presentan complicaciones infecciosas tienden a requerir dosis altas de glucocorticoides durante periodos prolongados, por lo que pueden estar en mayor riesgo de desarrollar complicaciones crónicas como ganancia de peso, hipertensión arterial secundaria, osteoporosis, y diabetes mellitus inducida por esteroides.

De los decesos secundarios a complicaciones infecciosas, el 100% ocurrió en contexto de infecciones asociadas con actividad del pénfigo vulgar. Este dato se representa solamente por 4 casos en donde la patología infecciosa causal fue neumonía en 2 de ellos y bacteriemia en los restantes. Esto destaca que el periodo de mayor labilidad de los pacientes es cuando hay actividad del pénfigo vulgar y ésta se acompaña de una infección grave.

Uno de los grandes limitantes de este estudio fue su naturaleza retrospectiva. Es por este motivo que el análisis no incluye el porcentaje de superficie corporal afectada por el pénfigo vulgar, pues

era inconsistente su reporte en las notas de evolución. Podríamos extrapolar que los pacientes con mayor superficie corporal afectada eran los que requirieron hospitalización, y debido a que el 100% de los pacientes que se hospitalizaron por actividad presentaron una complicación infecciosa, sí puede existir un papel predisponente a la infección cuando se presenta mayor afección a la superficie corporal. Sin embargo, los datos clínicos encontrados en el expediente no son suficientes para hacer un cálculo enfocado únicamente en el porcentaje afectado. Por otro lado, la alta cantidad de complicaciones infecciosas en sitios mucocutáneos puede deberse a la manera minuciosa en la que un dermatólogo explora la piel de sus pacientes. Algunos de los diagnósticos emitidos, especialmente en torno a infecciones mucocutáneas, pudieran haber pasado desapercibidos por otros especialistas (como pitiriasis versicolor, queratolisis punctata y verrugas virales).

CONCLUSIONES

Las complicaciones infecciosas son frecuentes en los pacientes con pénfigo. La tasa de infección observada en este estudio es de 1 cada 6 meses. Los pacientes más susceptibles a presentar infecciones graves son los que se encuentran consumiendo dosis altas de glucocorticoides sistémicos, así como quienes consumen mofetil micofenolato o recientemente iniciaron o aumentaron la dosis de esteroides. El microorganismo más frecuentemente identificado fue *Pseudomonas aeruginosa*. El grupo más frágil es aquel constituido por quienes desarrollan una complicación infecciosa acompañada de actividad del pénfigo vulgar, pues es el grupo con mayor mortalidad asociada y estancias intrahospitalarias más prolongadas. Más de la mitad de las infecciones graves se acompañaron de actividad del pénfigo vulgar. El presentar infecciones graves se asocia con mayor consumo de dosis altas de glucocorticoides durante el seguimiento total.

REFERENCIAS

- Belgnaoui, F. et al. (2007). Prédiposition aux infections des malades ayant un pemphigus. *La Presse Médicale*, 36(1), 1563-1569.
- Chams-Davatchi, C. et al. (2005). Pemphigus: Analysis of 1209 cases. *International Journal of Dermatology*, 44, 470-476.
- Contreras-Rodríguez, D. Y. (2011). Evaluación de la frecuencia infecciones nosocomiales como causa de septicemia y aislamiento bacteriano en pacientes con Pénfigo Vulgar en el Hospital General de México. Tesis UNAM.
- Hsu, D. Y. et al. (2016). Comorbidities and inpatient mortality for pemphigus in the U. S. A. *British Journal of Dermatology*, 174, 1290-1298.
- Kasperkiewicz, M. et al. (2017). Pemphigus. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(17026), 1-18.
- Kridin, K. (2017). Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus: Differences in Epidemiology and Mortality. *Acta Dermato-Venereologica*, 97(9), 1095-1099.
- Kridin, K. (2018). Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunologic Research*, 66(2), 255-270.
- Langan, S. M. et al. (2008). Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris – incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *British Medical Journal*, 337, a180.
- Razzaque Ahmed, A., Moy, R. (1982). Death in pemphigus. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 7, 221-228.
- Risser, J. et al. (2009). Mortality of Bullous Skin Disorders from 1979 through 2002 in the United States. *Archives of Dermatology*, 2009, 145(9), 1005-1008.
- Sagi, L. et al. (2008). Pemphigus and infectious agents. *Autoimmunity Reviews*, 8, 33-35.
- Uzun, S. et al. (2006). Pemphigus in the Mediterranean Region of Turkey: a study of 148 cases. *International Journal of Dermatology*, 45(5), 523-528.
- Zambrano-Díaz, M. (2003). Las enfermedades ampollas: un signo de autoinmunidad. *Gaceta Médica de México*, 139(1), 43-44.