



ISSSTE

**INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DIVISIÓN DE MEDICINA

ISSSTE Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

**Estudio epidemiológico de Pénfigo en pacientes del servicio de
Dermatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE (2010-
2020).**

T E S I S

Que para obtener el título de especialidad en:

DERMATOLOGÍA

PRESENTA

José Luis Zaldivar Fujigaki

ASESOR DE TESIS.

Dra. Sagrario Hierro Orozco

Folio: 219.2020.

Ciudad Universitaria, Ciudad de México Octubre 2021.



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.

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE PÉNFIGO EN PACIENTES DEL SERVICIO DE
DERMATOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE,
ISSSTE (2010-2020).**

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

**DR. JORGE EVARISTO ALEJANDRE CRUZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE.**

**DR. PAUL MONDRAGÓN TERÁN
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN
C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE.**

**DRA. SAGRARIO HIERRO OROZCO
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE DERMATOLOGÍA.
ASESORA DE TESIS
C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE.**

**DR. JOSÉ LUIS ZALDIVAR FUJIGAKI
RESIDENTE Y AUTOR.**

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su apoyo y motivación para seguir adelante en todos mis proyectos académicos, por ser un ejemplo para seguir y siempre estar a mi lado.

A mi hermana por siempre estar ahí para escucharme, apoyarme y darme siempre un consejo sincero.

A mi hija llana, por ser mi inspiración y mi motor cada día, por que verla crecer y superarse me motiva a hacer lo mismo cada día para llegar lejos y volverme un ejemplo para ella.

A la Dra. Ana Karina García Samano por siempre compartir su cariño y amor desinteresada e incondicionalmente y estar a mi lado apoyándome, motivándome y celebrando mis éxitos como suyos.

A mi tía María por su apoyo en momentos tan difíciles por los que pase, por tener siempre una sonrisa, y ser empática conmigo.

A la Dra. Sagrario Hierro Orozco, titular del curso de Dermatología por todas las enseñanzas recibidas en este posgrado.

A la Dra. Lucía Achell Nava, profesora adjunta del curso de Dermatología por su paciencia para enseñarme, su coraje para motivarme a no dejarme caer y su tenacidad para nunca rendirme y lograr las cosas que hemos logrado juntos a lo largo de este curso, y por permitirme crecer a su lado.

A mis compañeras de residencia y de año las Dras. Ivette Xospa y Mérida González por las risas, lágrimas, abrazos, y el entusiasmo que compartimos en este camino tan difícil.

A la Dra. Rebeca Pérez Cabeza de Vaca, por su amistad, comprensión y apoyo en todo este proceso académico, por compartir la ciencia y risas en los días más difíciles.

A todos mis pacientes, mis maestros y compañeros de años superiores e inferiores de los cuales he tenido siempre algo que aprenderles, a todos, gracias.

A mí mismo, por demostrarme que puedo brillar, aun cuando todo este en mi contra, por no rendirme y persistir para lograr terminar este proceso.

ÍNDICE

Resumen	5
Abreviaturas	7
Introducción	8
Marco teórico	9
Planteamiento del problema	17
Justificación	18
Objetivo general	19
Objetivos específicos	19
Metodología	20
Resultados	23
Discusión	32
Conclusiones	36
Referencias bibliográficas	37

RESUMEN

El pénfigo engloba una enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos dirigidos contra diferentes proteínas de los desmosomas, el pénfigo vulgar (PV) y el pénfigo foliáceo (PF), el PV es el tipo más común (70%). Hay otro grupo de pénfigos no clásicos: paraneoplásico, medicamentoso.

Esta enfermedad presenta una variabilidad en la incidencia, prevalencia, distribución por edad y género. El objetivo de este trabajo es conocer la epidemiología de los pacientes atendidos en el servicio desde el 2010 al 2020.

Se encontraron 51 pacientes, con un predominio femenino y una edad media al diagnóstico de 51.6 años, la mayoría no presentaban un consumo tabáquico y provenía de la ciudad de México, las profesiones predominantes fueron: ama de casa y profesionista; las comorbilidades encontradas fueron hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus, el tipo de pénfigo más diagnosticado fue el PV, y el tiempo de retraso en el diagnóstico en promedio fue de 4.6 meses.

Un tercio de los pacientes requirieron hospitalización y dos terceras partes presentaron afección de mucosas, la mayor parte debutó con más de 5 segmentos corporales afectados. El tratamiento más empleado fue de prednisona sola o en combinación con un inmunosupresor; tres cuartas partes de los pacientes presentaron mejoría de la enfermedad, y se reportaron 7 defunciones totales, la supervivencia acumulada fue de 591 meses. Los eventos adversos más reportados fueron: osteoporosis y alteraciones del tracto gastrointestinal y la mayoría presentó más de uno.

Los resultados encontrados demuestran un perfil epidemiológico similar a lo reportado en la literatura con una edad promedio mayor a la reportada, las comorbilidades difieren a lo reportado por la literatura, y el tratamiento ha sido el adecuado ya que la mortalidad se mantiene en el rango reportado en la literatura y hay una mayor sobrevivencia en nuestra población en comparación con el comportamiento a nivel internado; en relación a los efectos adversos encontrados son diversos y muchos de ellos no son buscados intencionadamente y en otros casos no se realizan medidas preventivas al respecto que pudieran disminuir su presencia durante el tratamiento.

Finalmente es relevante mencionar que el retraso en el diagnóstico en pacientes con pénfigo puede ocasionar una mayor progresión de la enfermedad, y complicaciones innecesarias durante su evolución clínica y tratamiento.

ABREVIATURAS

AINES: antiinflamatorios no esteroideos.

HLA: Complejo mayor de histocompatibilidad.

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

IF: inmunofluorescencia.

IHQ: inmunohistoquímica.

PV: Pénfigo vulgar.

PF: Pénfigo foliáceo.

PP: Pénfigo paraneoplásico.

PM: Pénfigo medicamentoso.

IgG: Inmunoglobulina G.

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.

HAS: Hipertensión Arterial Sistémica.

INTRODUCCIÓN

El término pénfigo proviene del griego *pemphix* que significa ampolla o burbuja. Es una enfermedad dermatológica autoinmune mediada por anticuerpos dirigidos contra diferentes proteínas de los desmosomas que se encuentran en la superficie de los queratinocitos en la epidermis^{1,2}. Los desmosomas son el blanco de los autoanticuerpos en el pénfigo vulgar (PV) y el pénfigo foliáceo (PF). Están compuestos por tres familias de proteínas: 1) las plaquinas que constituyen la placa intercelular, incluyen la desmoplaquina, la periplaquina y la envoplaquina y se unen a los filamentos de queratina; 2) la familia de las proteínas del armadillo: incluye la placofilina y la placoglobina que actúan como puentes entre la desmoplaquina intracelular; 3) la familia de las cadherinas, formada por desmocolinas y desmogleínas que se unen a sus homólogos en las células vecinas³. Los autoanticuerpos IgG ocasionan ampollas intraepidérmicas por un mecanismo llamado acantolisis (separación de las células epidérmicas entre ellas)¹.

Esta enfermedad presenta una variabilidad en la incidencia, prevalencia, en la distribución por edad y género y la temporalidad de instauración; la etiología es muy variada, desde factores genéticos, factores ambientales, medicamentos, químicos, alimentos, agentes físicos, y estrés, han sido elementos reconocidos como disparadores del pénfigo¹.

Dentro del grupo de los pénfigos, encontramos dos grandes tipos, el pénfigo vulgar (PV) y el pénfigo foliáceo (PF), el PV es el tipo más común, dentro de este existe el pénfigo vegetante que se ha considerado como una variante del PV y el pénfigo eritematoso por su parte se ha considerado una variante del PF⁴.

MARCO TEÓRICO

El PV es el tipo más prevalente reportándose en un 70% de los casos de pénfigo, su presentación clínica es con erosiones dolorosas de membranas mucosas. La afección en piel generalmente ocurre posterior al involucro de mucosas, y se caracteriza por ampollas flácidas en zonas de flexión, cara, piel cabelluda y extremidades, con signo de Nikolsky positivo^{2,4}.

Su etiopatogenia se da por autoanticuerpos IgG en contra de la desmogleína 3 principalmente, y en el 50-60% de pacientes también está presente la desmogleína 1⁵, la presencia de anticuerpos anti-desmogleína 3 son suficientes para causar las ampollas epidérmicas suprabasales⁶. Se han descrito otros autoantígenos en el PV como la desmoplaquina, el receptor de acetilcolina alfa 9 y otras moléculas de la superficie del queratinocito como la penfaxina y la anexina 31 que podrían funcionar como receptores para acetilcolina. Los autoanticuerpos que se producen contra autoantígenos distintos a las desmogleínas también participan en la patogenia de la enfermedad³. El diagnóstico se puede confirmar mediante inmunofluorescencia directa o indirecta donde se observa el depósito característico de IgG en el espacio intercelular de la epidermis o se detectan anticuerpos anti-desmogleína en suero⁸.

El pénfigo vegetante es un subtipo raro de PV, Rangel-Gamboa y cols⁸ refieren que pudiera representar un patrón reactivo de los cambios autoinmunes del pénfigo vulgar, reportándose de 1-2% de todos los casos de pénfigo registrados y comprende dos subtipos clínicos: tipo Neumann (1886) y tipo Hallopeau (1889). Las lesiones en el tipo Neumann se inician como vesículas y erosiones que al sanar se convierten en placas vegetantes que sangran con facilidad; las lesiones en el tipo Hallopeau comienzan como pústulas y al sanar dejan placas vegetantes^{2,8}; su topografía es principalmente en axilas, umbilical, perianal, inguinal, y regiones mamarias. En lesiones de larga duración pueden desarrollarse vegetaciones hiperqueratósicas, y fisuradas; encontrándose a nivel histológico hiperqueratosis, acantosis, papilomatosis, ampollas suprabasales y eosinófilos^{2,8}.

En los reportes epidemiológicos del PV no se ha encontrado una distribución geográfica o étnica exclusiva, afecta ambos sexos, con discreto predominio en mujeres en una relación 1.6:1, la frecuencia varía de 0.5 a 3.2 por 100,000 habitantes por año, mientras se reporta una incidencia anual $<0.76^{2,8}$. El PV es una enfermedad relacionada con factores ambientales y su susceptibilidad genética está influida por proteínas específicas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA)⁹, se ha reportado una alta incidencia en judíos Askenazi y personas de origen Mediterráneo, y una relación marcada con HLA-DRB1*04, HLA-A*10², en específico en pacientes mexicanos se ha reportado la presencia de HLA-DR14 y HLA-DR1⁵, como un factor de riesgo elevado.

La mortalidad en el PV ha disminuido de 75-30% desde el inicio de la terapia con esteroides a principios de los años 50¹⁰, posteriormente el advenimiento de la terapia inmunosupresora en los años 80 contribuyó a disminuir la mortalidad hasta $<5\%^2$, los reportes de supervivencia en relación al número de años 1, 5, 10, 15 y 20 se ha estimado en 95.2, 92.9, 89.5, 80.2 y 65.3% respectivamente¹¹; en México la mortalidad relacionada con PV abarca del 8-10% lo cual se relaciona con lo reportado en la literatura internacional⁹. Las causas más frecuentes reportadas de mortalidad fueron neumonía y sepsis².

En relación a las comorbilidades relacionadas con PV, Hsu y col¹² reportaron que los trastornos que más se asociaron con pénfigo fueron los siguientes: síndrome de Cushing (OR 17.23, IC 95% 2.41–122.90), insuficiencia adrenal (OR 4.08, IC 95% 1.71–9.73), *miastenia gravis* (OR 6.92, IC 95% 2.55–18.79), mucositis (OR 17.19 IC 95% (7.73, 38.22), infección por herpes (OR 7.98, IC 95% 3.62-17.62), infección por agentes micológicos (OR 4.03, IC 95% 3.60-4.52), insomnio (OR 18.02, IC 95% 2.46-131.88), hidradenitis (OR 5.34, IC 95% (1.33-21.43); en este estudio la Diabetes Mellitus y la Hipertensión no tuvieron una asociación importante (OR 1.30 y 0.85 respectivamente)¹². Es probable que la Diabetes Mellitus en estos pacientes sea inducida por el tratamiento con esteroides, el riesgo cardiovascular debe de ser manejado para disminuir la mortalidad¹².

La terapia estándar para pacientes con PV es una combinación de glucocorticoides con inmunosupresores¹³, dentro de las opciones se considera de primera línea el uso de prednisona, y al disminuir la dosis agregar un inmunosupresor como azatioprina, micofenolato de mofetilo o rituximab, en caso de falla de la primera línea de tratamiento se puede agregar medicamentos ahorradores de esteroide como los mencionados previamente, en tercera línea se recomienda el uso de ciclofosfamida, inmunoglobulina intravenosa, metotrexato, plasmaféresis o cambio de plasma¹⁴, los últimos reportes de resultados indican que una terapia multidroga representa un menor número de recaídas comparado con las que originan la combinación de prednisona/rituximab¹⁵, en México se ha reportado que los pacientes con PV comúnmente reciben tratamiento con prednisona, y la mitad de ellos tenían un tratamiento combinado con inmunosupresores (azatioprina y dapsona)⁹,

Tirado y cols⁹. llevaron a cabo un estudio epidemiológico realizado en el Hospital General de México de casos y controles (n=50 en cada grupo) en pacientes con PV encontrando que la edad media de presentación fue de 40.98 ± 11.61 , con un predominio femenino (27 vs 23), con afección principal en mucosa oral seguida de piel cabelluda, el 80.8% de los pacientes provenía de áreas rurales, se encontró el consumo de tabaco como factor protector (OR 0.20, IC 95%: 0.086-0.469, $p < .001$), aparentemente debido a que es un agonista colinérgico que influye en la formación de anticuerpos anti acetilcolina, y se pudiera considerar como un factor protector, por otro lado encontraron que la exposición a sustancias químicas como pesticidas son un factor importante inductor de PV (OR 6.14, IC 95%: 2.56-14.72, $p < .001$) aparentemente debido a que los compuestos organofosforados generan un efecto tóxico directo en los desmosomas, estimulando de esta manera a los linfocitos, conduciendo a la formación de autoanticuerpos y alterando la estructura de los receptores de acetilcolina. Otro factor que influye en la etiología de esta enfermedad es la exposición solar prolongada, junto con una predisposición genética, la cual también fue considerada como un desencadenante de la enfermedad. En relación con la alimentación se reportó

que aquellos pacientes que consumían gran cantidad de comida condimentada y grandes cantidades de tomate, ajo y chile se consideraron inductores, esto se atribuyó a que dichos productos se cultivaban con cantidades importantes de pesticidas. Por otro lado la literatura ha reportado que componentes como tioles (D-penicilamina, captopril, antiinflamatorios no esteroideos)¹⁶, grupos amida (enalapril, penicilina, cefalosporinas, rifampicina), isotiocianatos (aceite de mostaza), fenoles (tinturas de benjuí, el aspartame y la Tartrazina), taninos (procesamiento del cuero, roble, castaño, la cola, la yuca y el mango) productos herbales que contienen *Echinacea* y *Spirulina* están implicados en la evolución del PV^{3,17}.

Después del PV el PF es la segunda variedad más frecuente de pénfigo, su presentación clínica consiste en la formación de ampollas y vesículas muy frágiles que al romperse genera erosiones rodeadas de eritema con la presencia de costras y escama, y muy característico la ausencia de afección de mucosas. Tiene predilección por zonas seboreicas (zona central de la cara, cuello, tórax, espalda superior) respetando mucosas^{2,18}.

Dentro de las variantes del PF están dos de ellas: el pénfigo eritematoso (PFER) y el pénfigo endémico (PFE); el PFER o también conocido como síndrome de Senear-Usher la cual es una variante menos severa del PF que está restringida a cara, nariz, mejillas con una distribución en alas de mariposa, y a nivel histopatológico podemos encontrar IgG granular o depósitos de C3 en la unión dermoepidérmica similar a la banda en lupus, presentando en ocasiones anticuerpos antinucleares positivos². En relación con la variedad PFE, se han descrito cuatro focos: Túnez, Brasil, Colombia y Perú los cuales tienen características clínicas, histológicas e inmunológicas similares, pero varían en su epidemiología. El PFE del Brasil (también conocido como *Fogo selvagem*) afecta a niños y jóvenes de cualquier sexo o raza expuestos a la ecología local de zonas rurales; la mayoría de los pacientes vive cerca de ríos y de donde habitan ciertas moscas negras (*Simulium pruinosum*); más del 50% de las personas sanas que residen en las zonas donde se presenta el PFE tienen autoanticuerpos IgG anti-desmogleína 1³.

El autoantígeno implicado en el PF es la desmogleína-1, el fenómeno de acantolisis representado por ampollas solo se observa en la zona subcórnea debido a que la cantidad de desmogleína-3 no alcanza a compensar el bloqueo funcional ocasionado por los autoanticuerpos; por otro lado, la cantidad de desmogleína-3 en las mucosas es suficiente para mantener la adhesión, y esta es la razón por la cual no se presentan lesiones ampollosas en las mucosas de los pacientes con PF³. Se han descrito autoanticuerpos dirigidos contra varios dominios de proteínas de la familia periplaquina, con pesos moleculares de 250 kD, 210 kD y 190 kD, las cuales podrían corresponder a desmoplaquina 1, envoplaquina y periplaquina, además de una proteína de 230 kD; anticuerpos tipo IgA que reaccionan contra la superficie celular de la epidermis superior en el PFE, sitios en los cuales se encuentra la proteína desmocolina 1 y 3, que podrían corresponder a los anticuerpos tipo IgA. En el caso del pénfigo *fogo salvagem* se informaron anticuerpos contra la desmogleína 3 en el 43% de los individuos.

La incidencia del PF está reportada de 1 caso por 30 millones de habitantes¹⁹. En personas mexicanas se ha observado una asociación con el HLA-DRB1*0101²⁰ y el HLA DRB1*04 se ha asociado con un alto riesgo en poblaciones de Brasil, Alemania, Francia e Italia². Se han descrito lugares para el PFE en Brasil el *fogo salvagem*, la prevalencia del 3-5%, Colombia la prevalencia reportada del 5% y en Túnez de 6-7 casos por millón de habitantes². El PF tiene un mejor pronóstico que el PV, con porcentajes de sobrevividas en el año 1, 5, 10, 15 y 20 de 100, 96.7, 92.5, 81.2 y 81.2% respectivamente ¹¹.

El pénfigo se ha asociado con diferentes enfermedades autoinmunes en diferentes estudios², Parameswaran y cols²¹ reportaron la asociación con enfermedad tiroidea autoinmune (OR 3.6-6.0), artritis reumatoide (2.8-9.0), diabetes mellitus tipo 1; un estudio de Taiwán reportó la asociación con síndrome de Sjögren, LES y alopecia areata²², Kridin et al²³ reportaron un aumento de la prevalencia de colitis ulcerativa en pacientes con pénfigo comparado con controles.

Recientemente se ha descrito la asociación con psoriasis en 3 estudios (OR 2.2-7.2)^{22,24,25}; en relación a la relación de PV y PF con grado de malignidad que todavía no se ha establecido claramente², sin embargo, se ha reportado la asociación de PV con neoplasias hematológicas (OR 1.4-3.0)²⁶.

Un estudio Iraní reportó la prevalencia de trastornos mentales en el 73.7% de los pacientes con pénfigo²⁷ y la presencia de ansiedad y depresión fueron los síntomas más reportados²⁸; también se ha visto con condiciones neurológicas dentro de ellas, epilepsia, demencia, y Parkinson siendo esta la más significativa (OR 1.6-2.1)²⁹, también se ha reportado un incremento en la presencia de osteoporosis (OR 2.1-9.8)^{21,30}, probablemente atribuida al uso de esteroides.

Otros tipos de pénfigo

El pénfigo paraneoplásico (PP) es una enfermedad asociada principalmente con neoplasias linfoproliferativas, con involucro cutáneo en la parte superior del tórax con involucro de mucosas. Se considera causada por una respuesta autoinmune generada por anticuerpos en contra de antígenos del tumor que generan una reacción cruzada con antígenos epiteliales, incluidos los desmosomas y hemidesmosomas. Los autoantígenos implicados son la plectina, desmoplaquina 1 y 2, envoplaquina, periplaquina y proteína BP-230, desmogleínas 1 y 3, alfa-2-macroglobulina².

Es una enfermedad con baja prevalencia, identificándose unos cuantos casos en la literatura sin poder establecerse una incidencia, se ha encontrado que afecta a pacientes entre 45-70 años, con HLA clase DRB1*03 y Cw*14².

La mortalidad reportada varía de 75-90% y está estrictamente relacionado con la malignidad. Las principales causas fueron complicaciones secundarias a infecciones (58.3%), bronquiolitis obliterante (19.2%) y progresión de la neoplasia (16.7%)².

Dentro de las enfermedades prevalentes asociadas a malignidad fueron: linfoma no Hodgkin (38.6%), leucemia mieloide crónica (18.4%), enfermedad de Castleman (18.4%), neoplasia no hematológica (16%), incluido carcinoma

(8.6%) y sarcoma (6.2%), también se ha reportado la presencia de neoplasias sólidas (16%), timoma (7%)².

El pénfigo por medicamentos PM está causado por una combinación de interacciones bioquímicas y estimulación aberrante de las células B produciendo anticuerpos IgG, los cuales atacan las desmogleínas generando el cuadro clínico de pénfigo³³. Aun cuando hay muchos factores disparadores de la enfermedad en el pénfigo, los medicamentos son la causa principal de pénfigo³¹, se puede atribuir a tres estructuras químicas y cada uno de ellos con un mecanismo fisiopatogénico diferente³²:

1. **Radical sulfhidrilo o medicamentos tipo tiol:** los medicamentos más frecuentemente reportados son captopril, penicilamina y tiopronine, de ellos el más reportado es la penicilamina (Brenner 2011)³¹. El mecanismo propuesto de las alteraciones clínicas es mediante: inhibición de las enzimas que unen queratinocitos, activación de enzimas, como el activador del plasminógeno que altera la adhesión celular de los queratinocitos mediante la formación de enlaces tiol-cisteína en lugar de los enlaces cisteína-cisteína y mediante la formación de neoantígenos por reacción inmunológica³².
2. **Fenol:** su mecanismo propuesto es mediante la liberación de citocinas (TNF- α , IL-1 α) de los queratinocitos y participan en la síntesis de complemento y proteasas similares al activador del plasminógeno³². Los fenoles más comunes son la aspirina, heroína, rifampicina y levodopa³¹.
3. **Medicamentos no tiol y no fenol:** actúan mediante la activación de autoanticuerpos o la alteración de antígenos en contra de la estructura de los queratinocitos³¹, en este rubro encontramos medicamentos como AINES, IECA, bloqueadores de canales de calcio, glibenclamida y dipirona³². Los bloqueadores de canales de calcio ocasionan la patología debido a que el calcio se requiere para la actividad enzimática, que tiene un papel en la queratogénesis y las desmogleínas son calcio dependiente³².

Las manifestaciones clínicas pueden ser de PV o de PF, de ellas la más común es la de PV con una incidencia reportada de 0.1-0.5 por 100,000 habitantes,

con una incidencia igual en hombres y mujeres con una edad promedio de 40-60 años, los medicamentos más involucrados son D-penicilamina, captopril y penicilina³¹.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen pocos estudios epidemiológicos de pénfigo en México y la gran mayoría se limita a reportes de caso y revisiones o se enfocan exclusivamente en pénfigo vulgar. Por lo cual se desconoce el comportamiento epidemiológico de esta enfermedad en nuestra población y sus diversos subtipos clínicos.

JUSTIFICACIÓN

Caracterizar el panorama epidemiológico del pénfigo en nuestra población mexicana tratada en un Centro Médico Nacional de referencia permitiría conocer el tipo de comportamiento poblacional y así poder conocer la incidencia de algunas enfermedades asociadas.

OBJETIVO GENERAL

Conocer el panorama epidemiológico en los pacientes atendidos en la consulta de dermatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con el diagnóstico de pénfigo de 2010 a 2020.

OBJETIVO ESPECÍFICOS

1. Conocer la prevalencia de la enfermedad pénfigo por sexo.
2. Conocer la prevalencia de los diferentes tipos de pénfigo en nuestra institución.
3. Establecer las comorbilidades relacionadas con los diferentes tipos de pénfigo en población tratada en nuestro Centro Médico.
4. Conocer el tipo de tratamiento y los resultados en los diferentes tipos de pénfigo reportados así cómo los eventos adversos asociados.
5. Conocer la mortalidad relacionada con pénfigo en la población atendida del 2010 a 2020 atendida en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en el servicio de Dermatología.

METODOLOGÍA

Diseño y tipo de estudio.

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo.

Población de estudio.

Pacientes adultos hombres y mujeres con enfermedad por pénfigo que se atienden en el servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Universo de trabajo

Población atendida en el servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el periodo comprendido de 2010 a 2020.

Tiempo de ejecución.

Periodo comprendido de 2010 a 2020.

Esquema de selección.

Definición del grupo control: No aplica.

Definición del grupo a intervenir: Población atendida en el servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el periodo comprendido de 2010 a 2020 con el diagnóstico de pénfigo.

Criterios de inclusión.

1. Pacientes atendidos en el periodo comprendido entre 2010 y 2020 con el diagnóstico de pénfigo.

Criterios de exclusión.

1. Diagnóstico incompleto.

Criterios de eliminación.

1. Información incompleta en el expediente.

Descripción operacional de las variables.

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA	ANALISIS ESTADISTICO
Sexo	Independiente Cualitativa	Hombre o mujer	Hombre o Mujer	Tablas de frecuencias
Edad	Independiente Cuantitativa	Años cumplidos	Años cumplidos	Tablas de frecuencias
Comorbilidades	Independiente Cualitativa	Enfermedades crónico-degenerativas.	Tipo de comorbilidades	Tablas de frecuencias
Ocupación	Independiente Cualitativa	A que se dedica el paciente	Ocupación.	Tablas de frecuencias
Tabaquismo	Independiente Cualitativa	Consumo de tabaco	Presente, ausente o positivo y suspendido	Tablas de frecuencias
Lugar de residencia	Independiente Cualitativa	Sitio donde vive el paciente	Estado de la República	Tablas de frecuencias
Tipo de Pénfigo	Dependiente Cualitativa	Tipo de Pénfigo que presenta el paciente	Vulgar, vegetante, foliáceo, eritematoso, paraneoplásico, medicamentoso.	Tablas de frecuencias
Afección de mucosa	Dependiente Cualitativa	Lesiones en mucosas	Presente o ausente	Tablas de frecuencia
Fecha de Diagnóstico	Independiente cuantitativa	Momento en el cual se le realiza el diagnóstico	Año en el que se realiza	N/A
Meses antes de realizarse el diagnóstico	Independiente cuantitativa	Meses que tardo en diagnosticarse la enfermedad desde los primeros síntomas	Número de meses	Tablas de frecuencias
Tratamiento Inicial	Dependiente cualitativa	Tratamiento asignado	Medicamento(s) administrado	Tabla de frecuencias
Evolución	Dependiente cualitativa	Características clínicas de mejoría o recaída	Recaída, mejoría o defunción	Tabla de frecuencias
Tratamiento Final	Dependiente cualitativa	Tratamiento asignado	Medicamento administrado	Tabla de frecuencias
Dosis final de prednisona	Dependiente cuantitativa	Última dosis recibida	Mg	Tablas de frecuencias
Dosis máxima de prednisona	Dependiente cuantitativa	Dosis máxima que tuvo el paciente	Mg	Tablas de frecuencias
Biopsia	Independiente cualitativa	Procedimiento quirúrgico de toma de piel para su estudio	Realizada o no realizada	Tabla de frecuencia
Lesiones al momento del diagnóstico.	Dependiente cualitativa	Regiones del cuerpo afectadas	Mucosa oral, tórax, espalda, miembros	Tabla de frecuencias

			torácicos, miembros pélvicos, glúteos, piel cabelluda, o números de segmentos	
Efectos adversos de esteroides	Dependiente cualitativa	Efectos adversos reportados con el uso de esteroides	Tipo de efecto adverso	Tabla de frecuencias

Técnicas y procedimientos empleados.

Se realizó una búsqueda electrónica en el expediente electrónico SIAH del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de la cantidad de pacientes atendidos con el diagnóstico de Pénfigo en el periodo comprendido del 01/01/2010 al 01/01/2020 y se procedió a conocer el expediente de cada paciente para completar la información en una base de datos creada en la software de Office en Excel, una vez concretado esto se realizó el análisis estadístico con el paquete estadístico SPSS.

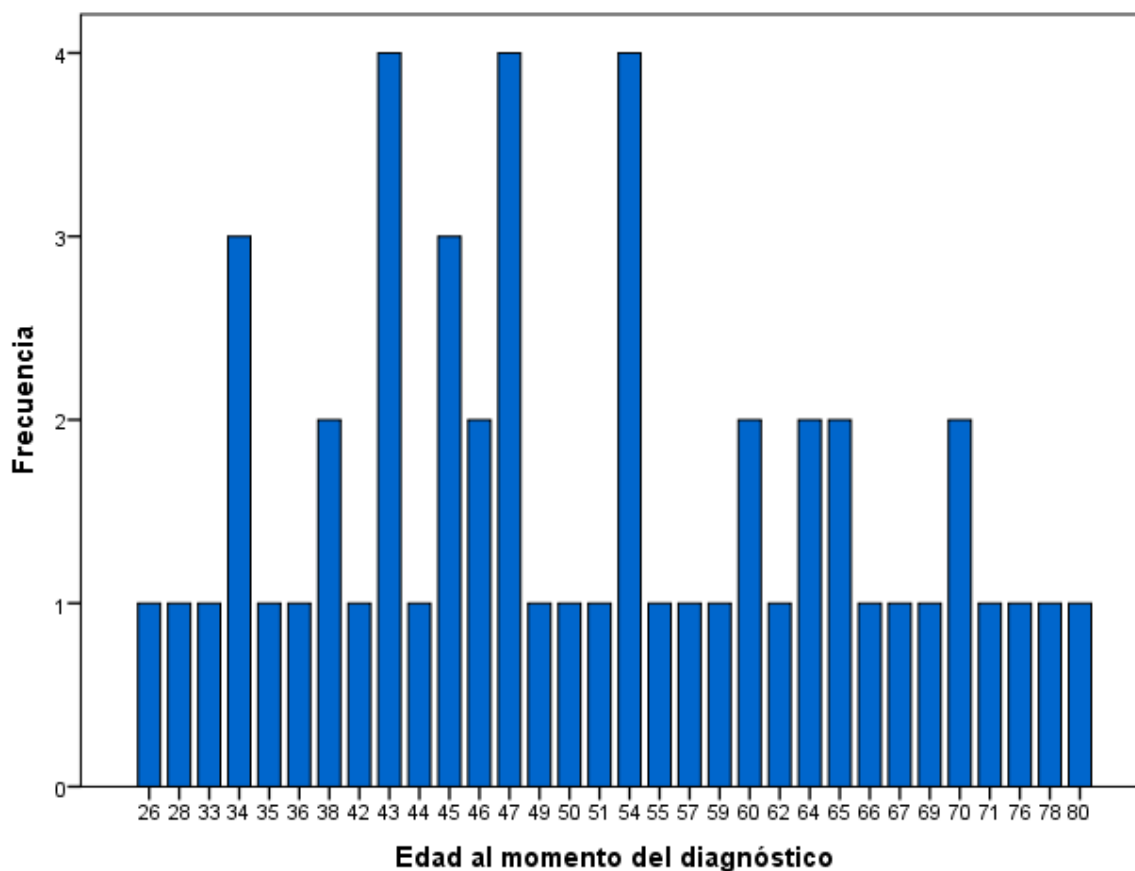
Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20. Se realizó una tabla de frecuencias para su reporte y se determinó la prevalencia de la enfermedad en el servicio de Dermatología del CMN 20 de Noviembre.

RESULTADOS

Durante el periodo de 10 años estudiado en el presente trabajo a través del sistema SIAH, se recabaron inicialmente 106 pacientes registrados en el sistema con algún tipo de pénfigo en alguna consulta, al momento de revisar a detalle cada expediente se eliminaron 52 pacientes debido a diagnósticos equivocados, estableciéndose 54 pacientes con el diagnóstico correcto de pénfigo al menos en una nota de seguimiento, de estos pacientes se eliminaron 3 pacientes por presentar datos insuficientes en el expediente, quedando finalmente 51 pacientes con los cuales se desarrolló el presente análisis.

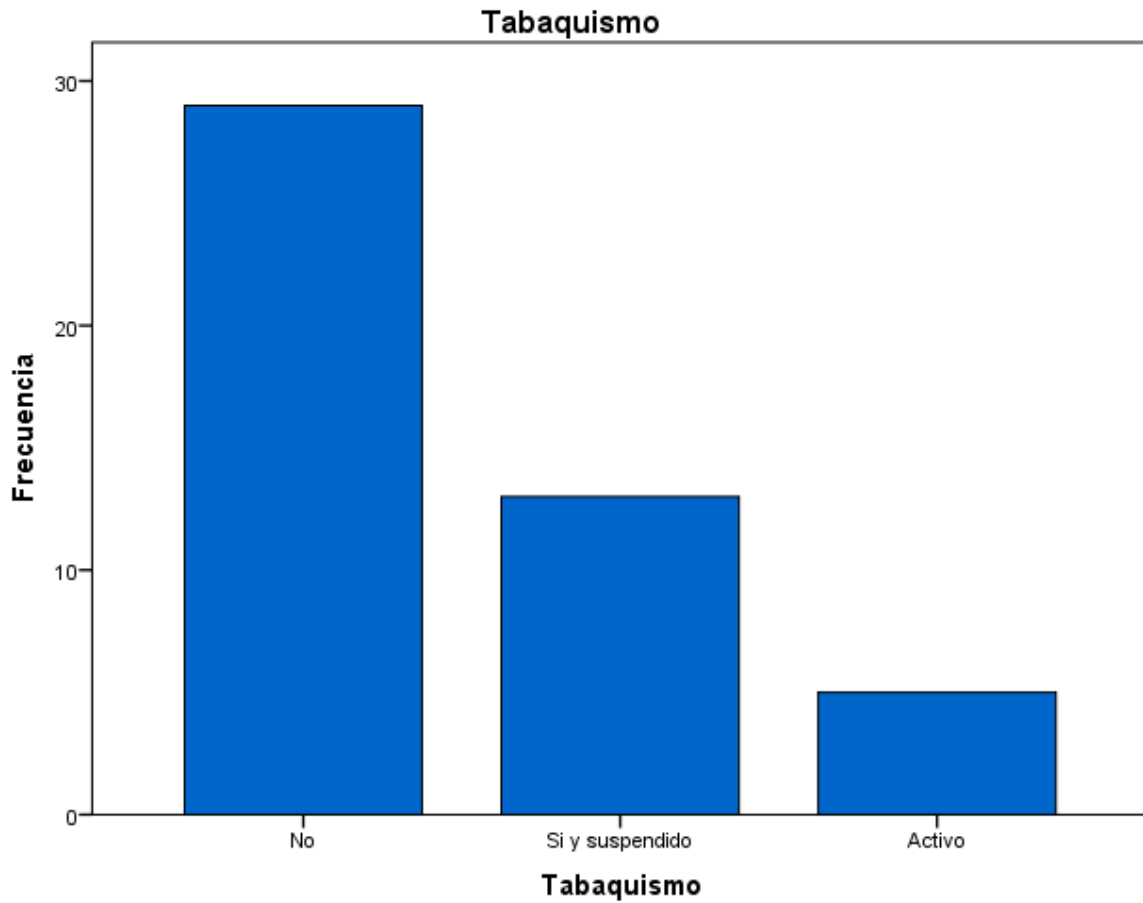
Se registró un predominio en el género femenino con 31 pacientes (60.8%) y 20 del género masculino (39.2%), con una edad media registrada al momento del diagnóstico de 51.6 ± 13.4 años (Rango 26-80, Fig. 1), la ocupación (Tabla 1) predominante era de ama de casa (25.5%) y profesionistas (17.6%); con relación al consumo de tabaco la gran mayoría de los pacientes (56.9%) no fumaban y solamente 5 pacientes (9.8%) fumaban, el resto habían fumado en algún momento y lo habían suspendido (Fig. 2). La procedencia de los pacientes (Fig. 3) fue en su mayoría de la ciudad de México (56.9%).



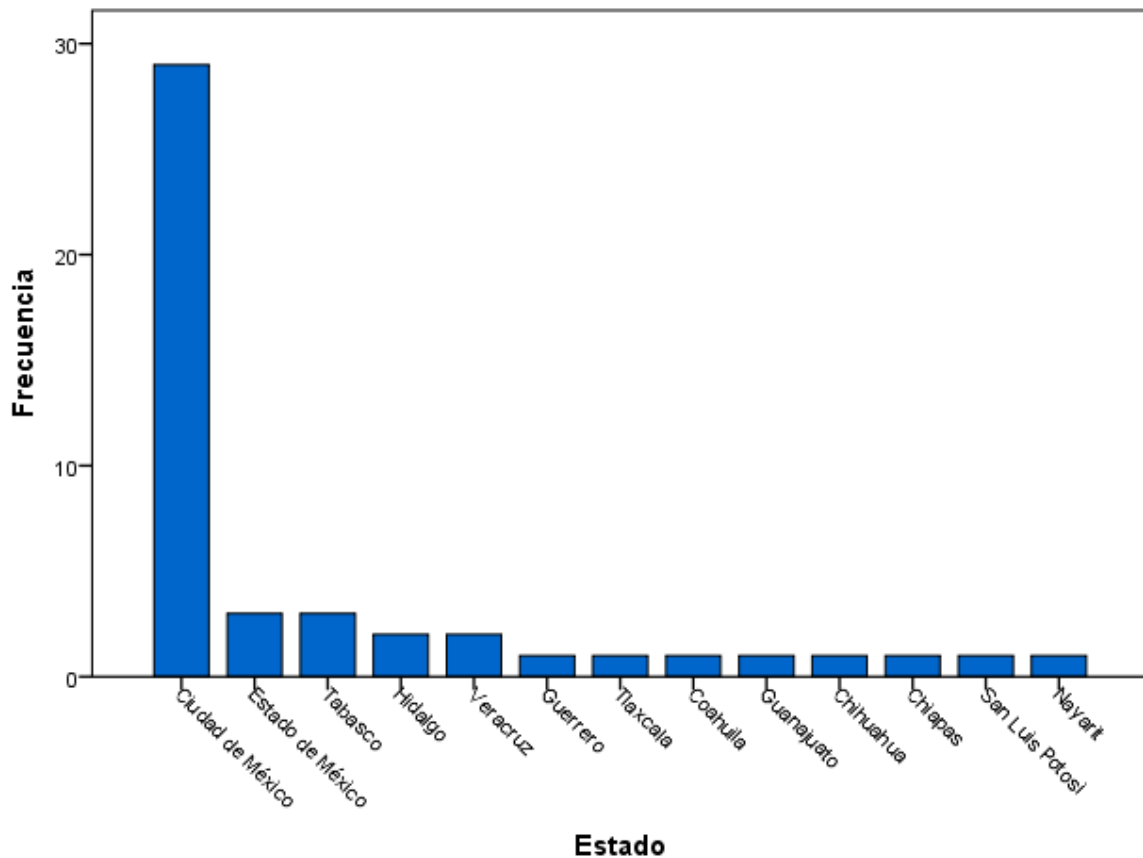
Grafica 1 . Gráfica de edades. Se presenta la población y su frecuencia en los diversos grupos etarios (n= 51).

Tabla 1. Tabla de frecuencia de ocupación. En la tabla se muestra la ocupación de la población en frecuencia y porcentaje.

Ocupación (n=45)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Desempleado	2	3,9
Ama de casa	13	25,5
Profesionista	9	17,6
Jubilado	7	13,7
Asalariado	8	15,7
Profesionista y asalariado.	6	11,8

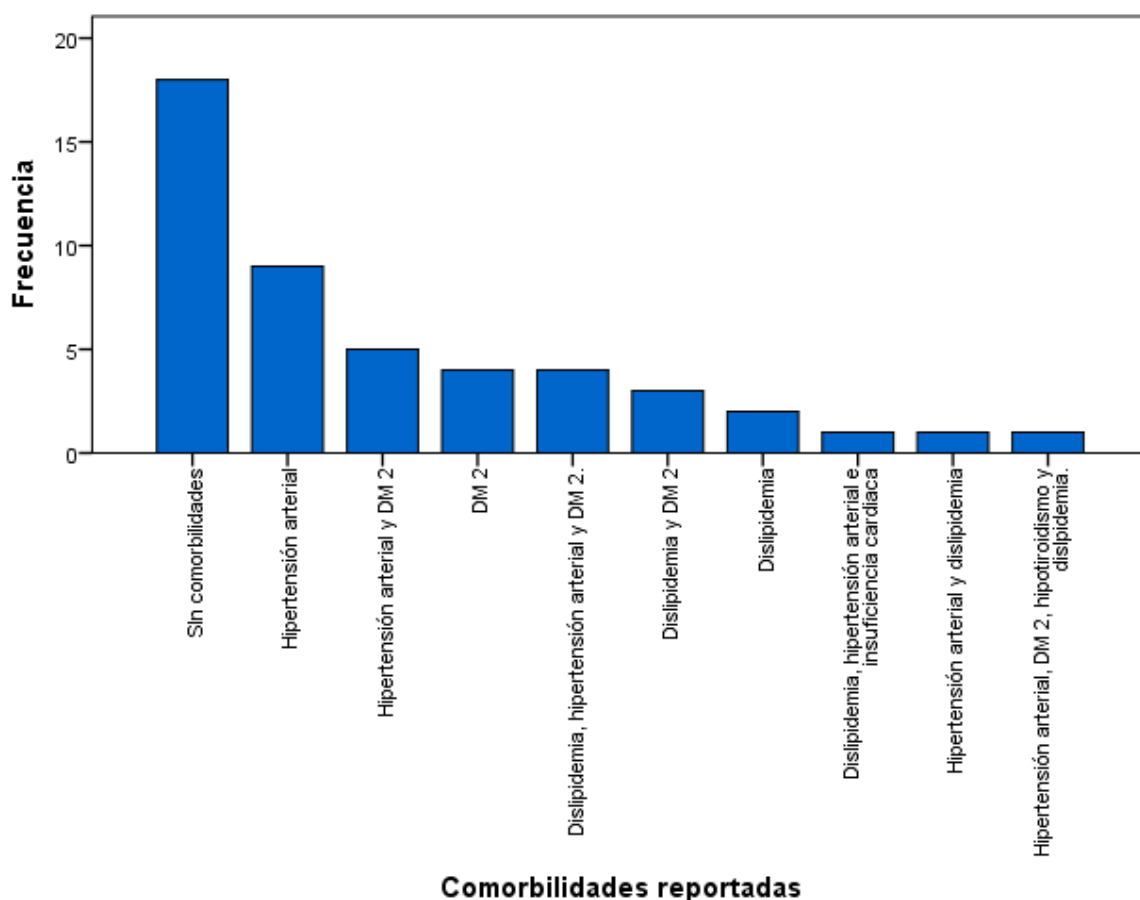


Grafica 2. Frecuencia de consumo de tabaco. En la gráfica se muestra la frecuencia en el hábito del consumo de tabaco de la población estudiada (n=51).



Grafica 3. Frecuencia por ubicación geográfica en la República Mexicana. En la figura se muestra la distribución de la población en los diferentes estados de origen al momento del diagnóstico (n=51).

Las comorbilidades registradas estuvieron ausentes en 18 pacientes (35.3%) y de los que las presentaron las tres más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica (43.75%), diabetes mellitus (35.4%) y dislipidemia (25%), la mayoría de los pacientes presentaron más de una comorbilidad (Fig. 4). El tipo de pénfigo (Tabla 2) más frecuente reportado fue el tipo vulgar (74.5%), seguido del foliáceo (17.6%), y tres pacientes con pénfigo paraneoplásico, de los cuales, el cáncer de base fue cáncer cervicouterino, linfoma folicular y cáncer de pene, y se encontró que el tiempo de retraso en el diagnóstico en promedio fue de 4.6 ± 3.7 meses (n=36, 1-18 meses).



Grafica 4. Frecuencia de comorbilidades. DM2 = diabetes melitus tipo 2, (n=51).

Tabla 2. Tipos de pénfigo.

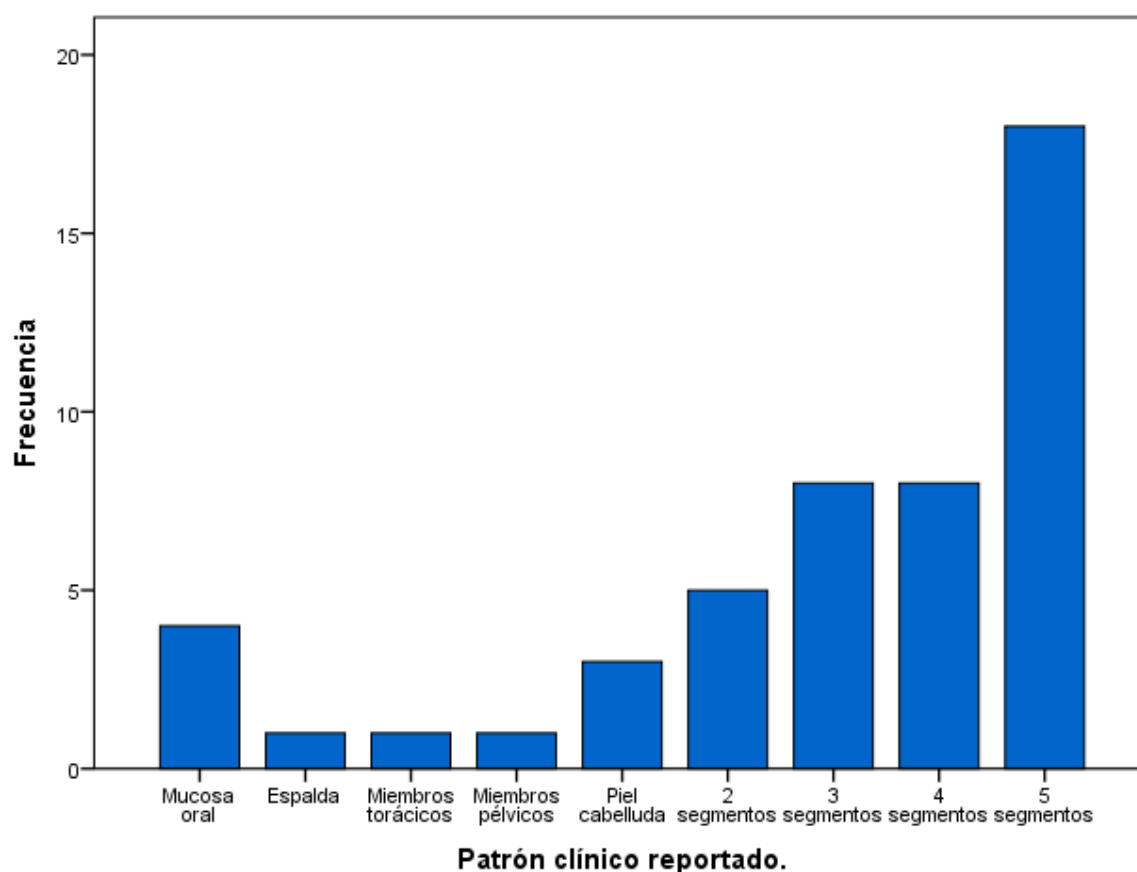
Tipo de pénfigo (n=51)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Vulgar	38	74,5
Foliáceo	9	17,6
Medicamentoso	1	2,0
Paraneoplásico	3	5,9

Del total de pacientes la gran mayoría no requirieron hospitalización (Tabla 3), y de los que se hospitalizaron solo el 33% tuvo una hospitalización durante todo su seguimiento. En relación a su evolución clínica se reportaron lesiones en la mucosa oral en 34 pacientes (66.7%), la presentación inicial a nivel clínico fue con afección de más de 2 segmentos, siendo la más prevalente de 5

segmentos (Fig. 5), en dos pacientes se desconoce la afección inicial y a nivel individual la región más afectada fue la mucosa oral.

Tabla 3. Número de hospitalizaciones reportadas por paciente.

Número de hospitalizaciones (n=51)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
0	29	56,9
1	17	33,3
2	2	3,9
3	3	5,9



Grafica 5. Patrón clínico de presentación reportado, de forma individual y agrupado por segmentos corporales.

A la gran mayoría de los pacientes se les dio de tratamiento base prednisona la cual en su mayoría se administró sola o en combinación con azatioprina, inmunoglobulina, rituximab, micofenolato de mofetilo o talidomida, y en un porcentaje muy bajo el tratamiento inicial únicamente fue con azatioprina

(Tabla 4), no se encontró registro del tratamiento inicial en un paciente, sin embargo en el seguimiento a todos los pacientes se les dio de tratamiento prednisona reportándose la dosis máxima del tratamiento con prednisona de 65.8 ± 31.6 mg (n=50, 5-175 mg), en el tratamiento final (Tabla 5) en 3 pacientes se logró retirar por completo el medicamento, en monoterapia se reportaron dos pacientes, uno con metotrexato y otro con azatioprina, otro paciente se mantuvo con deflazacort y azatioprina, y el resto de los pacientes mantuvieron como tratamiento de base prednisona combinado con otro inmunosupresor, manteniendo las dosis al final del tratamiento de esteroide de 14 ± 18.1 mg (n=50, 0-80 mg).

Tabla 4. Tratamiento inicial.

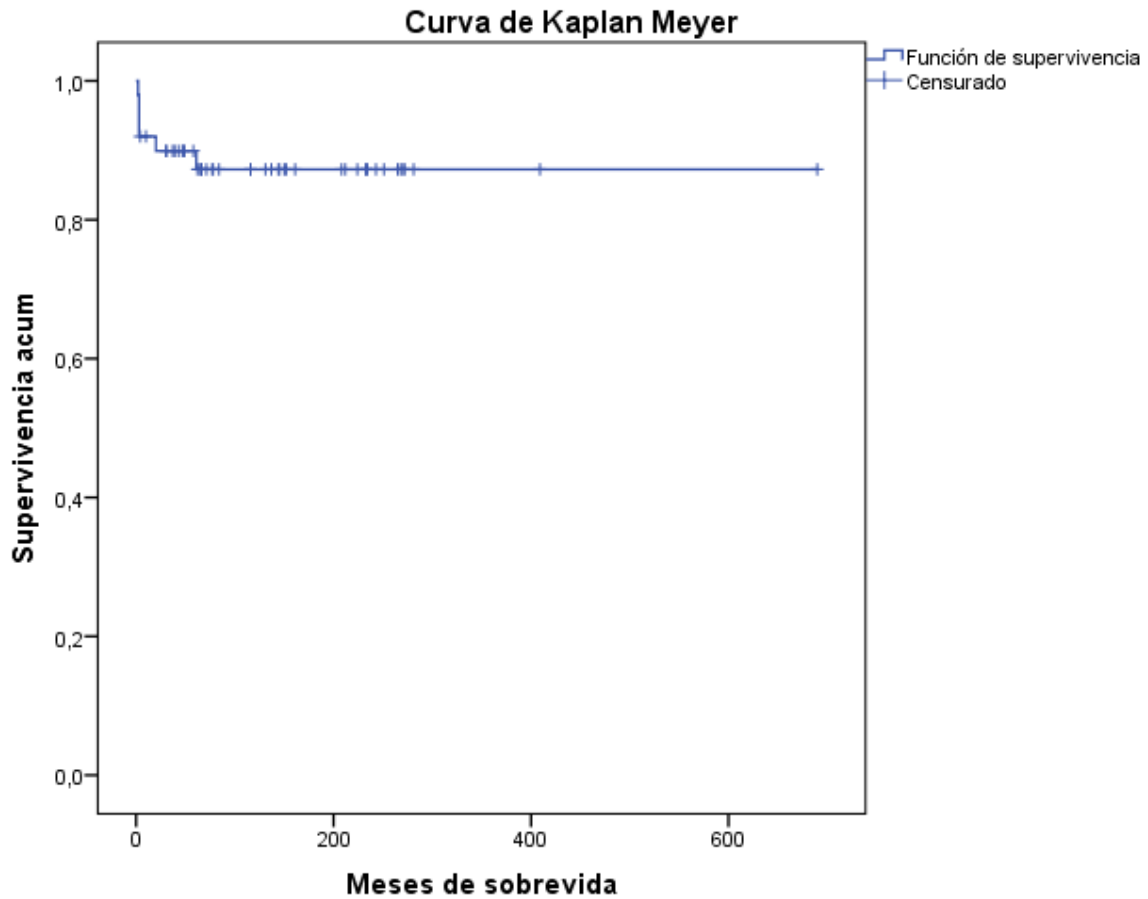
Tratamiento (n=50)	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Prednisona	24	47,1
Azatioprina	2	3,9
Prednisona + azatioprina	21	41,2
Prednisona + inmunoglobulina + rituximab	1	2,0
Prednisona + micofenolato de mofetilo	1	2,0
Prednisona + talidomida	1	2,0

Tabla 5. Tratamiento final.

Tratamiento	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sin tratamiento	3	5,9
Prednisona	31	60,8
Azatioprina	1	2,0
Prednisona + azatioprina	11	21,6
Prednisona + rituximab	1	2,0
Metotrexato	1	2,0
Prednisona + inmunoglobulina + rituximab	1	2,0
Deflazacort + azatioprina	1	2,0

En la evolución de la enfermedad presentaron mejoría 38 pacientes (74.5%) y 9 presentaron recaídas (17.6%); en relación a la supervivencia 37 pacientes se encuentran vivos (72.5%), se reportaron 7 defunciones (13.7%) y se desconoce el estatus de 7 de ellos (13.7%), dentro de las causas de defunción se reportaron fueron debidas a insuficiencia cardiaca, desequilibrio hidroelectrolítico, sepsis, carcinoma cervicouterino y síndrome

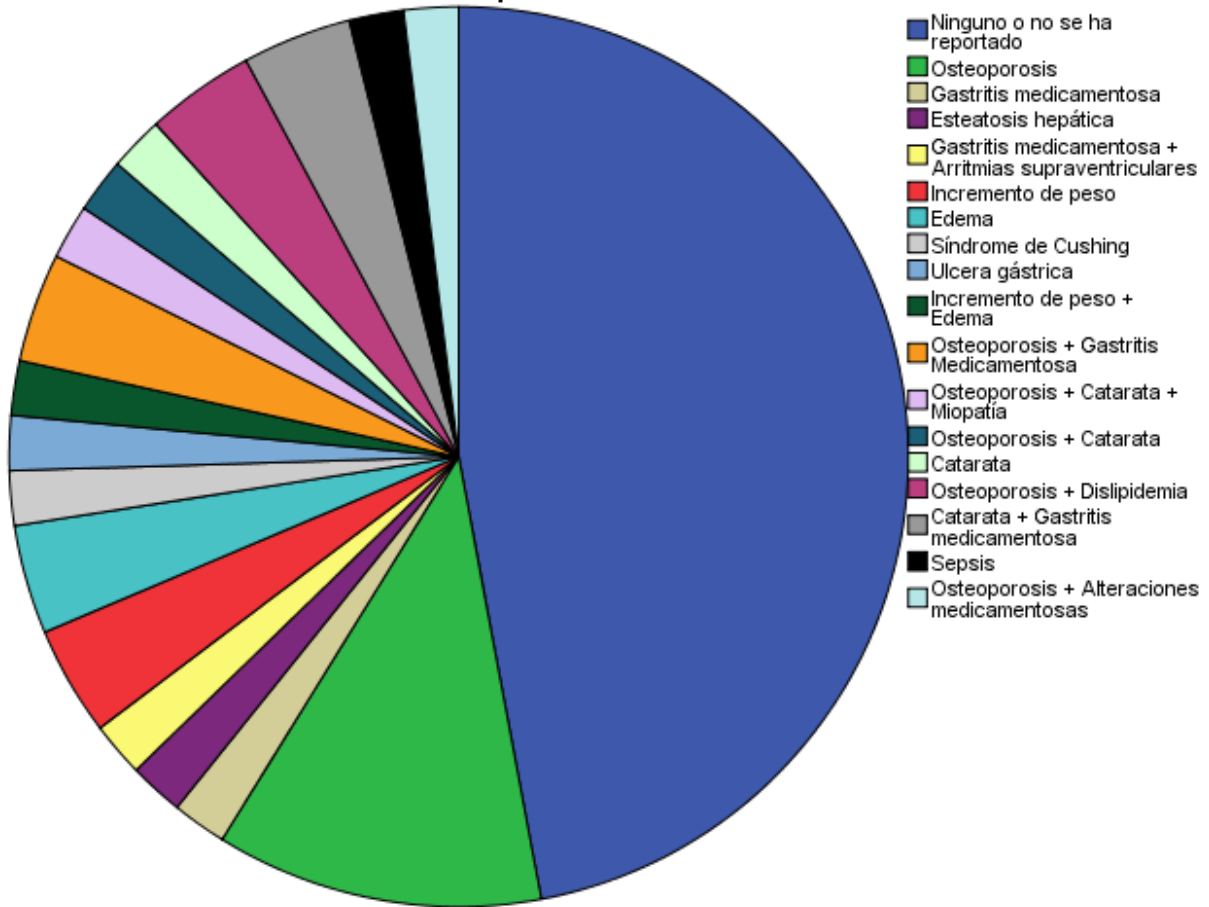
mielodisplásico, se realizó una curva de Kaplan-Meyer (Fig. 6) para valorar la sobrevida, la cual reportó una supervivencia acumulada de 591.4 ± 37.4 meses.



Grafica 6. Curva de sobrevida de Kaplan-Meyer.

La mayoría de los pacientes presentaron al menos un evento adverso (Fig. 7), sin embargo, en un gran porcentaje de pacientes no se reportaron eventos adversos o no fueron reportados ($n=24$, 47.1%), dentro de los eventos más reportados fueron la presencia de osteoporosis ($n=13$, 25.5%) y alteraciones del tracto gastrointestinal ($n=7$, 13.7%), la mayoría de los pacientes que presentaron efectos adversos, presentaron más de uno durante el curso de su enfermedad.

Efectos adversos por el uso crónico de esteroides.



Grafica 7. Eventos adversos por el uso crónico de esteroides.

DISCUSIÓN

Los resultados que se muestran en el presente trabajo abarcan 10 años de estudio de la enfermedad denominada pénfigo, los cuáles fueron atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el Servicio de Dermatólogos durante los años 2010 a 2020. De los principales hallazgos demográficos encontrados en este proyecto de investigación, presentan algunas similitudes con lo reportado en la literatura, en relación a la prevalencia por género, encontramos un ligero predominio del género femenino (60%), siendo parecido a lo reportado en la literatura por parte de Kridin y cols², los cuales refieren un predominio de 1.6:1 del sexo femenino, y prácticamente igual a lo reportado por Tirado et al⁹ a nivel nacional (54%), sin embargo, nuestra información difiere a la reportada a nivel nacional en relación a la edad, ya que la edad reportada al momento del diagnóstico fue mucho mayor en nuestro grupo de edad al referente nacional por un poco más de 10 años (51.6 vs 40.98 años)⁹, lo cual pudiera deberse al tipo de población que se atiende en el Centro Médico nacional 20 de Noviembre, en comparación con los pacientes del Hospital General de México.

En relación con el tipo de pénfigo identificado nuestros resultados epidemiológicos coinciden con lo reportado en la literatura por Kridin y cols.², siendo de alrededor del 70% para pénfigo vulgar, y en segundo lugar el pénfigo foliáceo y una baja prevalencia de pénfigo paraneoplásicos el cual en nuestro estudio correspondió al 5.9% de los pacientes y estos pacientes se encontraban por encima del grupo de edad reportado en la literatura (45-70 años)³⁴.

Con relación a las comorbilidades en nuestros pacientes encontramos que las dos principales comorbilidades presentes fueron hipertensión arterial sistémica (43.7%) y diabetes mellitus (35.4%) solas o en combinación con otras comorbilidades, lo cual no se relaciona con lo reportado por Hsu y cols¹², los cuales reportaron que la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, no tuvieron una asociación importante, otras comorbilidades reportadas relacionados con pénfigo son las enfermedades autoinmunes, las cuales en nuestro estudio no encontramos, únicamente se reportó un paciente con hipotiroidismo, sin embargo en la etiología no se documentó algún origen

autoinmune, dado que es un estudio retrospectivo pudiera deberse a falta de búsqueda intencionada de enfermedades autoinmunes subclínicas o a falta de documentarlo en el expediente clínico.

Tirado et al⁹, en su estudio realizado en población mexicana consideró el consumo de tabaco como un factor protector; en nuestros resultados encontramos que únicamente el 9.8% de los pacientes fumaban, del restante 56.9% no fumaban y de la población que había fumado, lo suspendió con al menos un año de evolución; junto con ello otros reportes han indicado que aquellos pacientes que no fuman tienen un predominio de mayores lesiones en mucosa oral³³, se encontró que clínicamente la afección de mucosa oral fue predominante en la mayoría de los pacientes (66.7%), y la mayoría de los pacientes tuvo una gran afección corporal con más de 2 segmentos, lo cual pudiera estar influenciado también por la ausencia de tabaquismo.

En cuanto a los pacientes que requirieron hospitalización, podemos ver que la mayoría de los pacientes (56.9%) tuvieron un tratamiento exitoso de forma externa, sin embargo, una tercera parte requirió internamiento para su manejo, y el 10% de todos los pacientes requirieron más de un ingreso hospitalario, lo cual puede estar relacionado con el retraso en el diagnóstico, la cual se documentó en promedio fue de 4.6 ± 3.7 meses (1-18 meses), por lo tanto el inicio del tratamiento también se retrasó pudiendo estar relacionado también con una presentación inicial al momento de atenderse con una gran extensión de las lesiones en donde la mayoría de los pacientes tuvo lesiones más diseminada.

La mortalidad en México ha sido reportada en 8-10%⁹, siendo equiparable a lo reportado a nivel mundial, en nuestros resultados encontramos una mortalidad del 13.7% con un porcentaje por encima de lo reportado, sin embargo, si dentro de dicho subanálisis no se considerara a los pacientes que padecieron pénfigo paraneoplásico la mortalidad entra dentro del parámetro reportado a nivel mundial estableciéndose en 8.3% en pacientes con pénfigo no paraneoplásico. Las principales causas de defunción reportadas en pacientes con pénfigo han sido neumonía y sepsis⁹; en nuestro estudio encontramos en las defunciones no relacionadas con el cáncer de base fueron secundarias a sepsis, desequilibrio hidroelectrolítico e insuficiencia cardiaca, algunas de ellas pudieran estar relacionadas con el uso crónico de esteroides.

En relación con los pacientes con pénfigo paraneoplásico las causas de defunción estuvieron relacionadas con su padecimiento de base y en ellos la mortalidad fue del 100%, lo cual se relaciona con lo reportado en la literatura (90%)³⁴.

El principal tratamiento reportado para pénfigo tradicionalmente han sido el uso de los esteroides e inmunosupresores, dentro de ellos en México se ha reportado que al menos la mitad de los pacientes tenían un tratamiento combinado⁹, en nuestro estudio encontramos que como tratamiento inicial el 96% de los pacientes tomaron prednisona, sin embargo, la gran mayoría lo usaron en monoterapia (47.1%) y el restante fue un tratamiento combinado con otro inmunosupresor, dentro de las combinaciones la más usada fue con azatioprina (41.2%), la cual es la combinación más reportada en la literatura, aparte de ello, encontramos que la dosis máxima usada de esteroides en los pacientes tuvo una media de 65.8 ± 31.6 mg (5-175 mg), como dosis inicial, lo cual se puede considerar como una dosis supra fisiológica y en un tratamiento a largo plazo repercutir en efectos adversos³⁵, esta dosis aplicada obedece también a la cantidad de lesiones presentes en su inicio, las cuales en la mayoría de los pacientes afectaron más de dos segmentos corporales.

En el tratamiento final el esquema que se reportó fue similar, predominando la prednisona (60.8%) en monoterapia y en segundo lugar el tratamiento combinado de prednisona y azatioprina (21.6%), en relación con la dosis usada al final del seguimiento se encontró una media de 14 ± 18.1 mg, llegando únicamente un paciente a mantener dosis elevadas de hasta 80 mg, lo cual se atribuye a la dificultad en el control de la enfermedad al realizar el corte del estudio. Adicionalmente en tres pacientes se logró eliminar definitivamente el uso de esteroides, sin embargo, la gran mayoría de los pacientes llegaron a requerir dosis mínimas de esteroides para mantenerse libres de enfermedad, la razón de este efecto se desconoce, sin embargo, cuando se les ha suspendido estas dosis mínimas los pacientes tienden a recaer y se prefiere mantener con la dosis mínima, lo cual explica porque se eleva la cantidad de pacientes con el uso de prednisona solamente. Dentro de los tratamientos biológicos destaca el uso de rituximab en dos pacientes, un tratamiento empleado como una de las últimas líneas de tratamiento lo cual es esperado en un hospital de tercer nivel donde se manejan casos de difícil respuesta y se

tiene acceso a tratamientos más específicos, en este caso se utilizaron por la dificultad en la respuesta al tratamiento convencional.

Uno de los principales problemas del uso de esteroides a largo plazo y a dosis elevadas es la posibilidad de eventos adversos, en este estudio encontramos que un porcentaje alto de pacientes no se reportaron eventos adversos, esto pudiera ser debido a una falta de búsqueda intencionada de ellos, ya que la gran mayoría de los pacientes por la edad y las dosis utilizadas ameritaban la búsqueda intencionada de ellos, dentro de los efectos adversos una cuarta parte de ellos reporto la presencia de osteoporosis, la cual puede ser prevenida con la indicación de 1000-1500mg de calcio y 0,5-1ug/día de calcitriol^{35,36}; el otro evento adverso más reportado fue de alteraciones gastrointestinal, siempre es recomendable que la irritación gástrica sea disminuida administrando los corticoides con las comidas y en pacientes con riesgo aumentado de úlcera péptica se puede dar tratamiento profiláctico cuando se usan altas dosis de corticoides durante tiempo prolongado como es el caso de los pacientes con pénfigo vulgar³⁷.

Finalmente, la evolución en la mayoría de los pacientes (74.5%) fue hacia la mejoría presentando recaídas recurrentes en 9 pacientes y se reportó una supervivencia acumulada de 167.4 ± 21.59 meses, lo cual se puede comparar con lo reportado en la literatura supervivencias de 0.2-29.8 años (2.4-357.6 meses)³⁸, sin embargo, hubo dos pacientes que han tenido una sobrevida de 690 y 409 meses, sobrepasando lo reportado en la literatura.

CONCLUSIÓN

Podemos concluir que los pacientes con pénfigo atendidos en el Servicio de Dermatología entre 2010 y 2020 en nuestro Centro médico nacional presentan un perfil epidemiológico similar a lo reportado en la literatura con una edad promedio mayor a la reportada.

Los efectos adversos presentes en este estudio son numerosos, y muchos no son buscados intencionadamente, por lo cual pueden estar subestimados y en otros casos no se realizan medidas preventivas para evitarlos, por lo tanto, podemos concluir que se debe de poner más énfasis en esta área para tener una atención integral al paciente.

Las comorbilidades encontradas en nuestro estudio (Hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2) son diferentes a lo reportado en la literatura, lo cual se pueda deber a las características de la población mexicana.

En relación con el tratamiento podemos concluir que ha sido el adecuado en los pacientes reflejándose en sobrevidas mayores a lo reportado en la literatura y al ser un hospital de tercer nivel se atienden a pacientes con un mayor compromiso sistémico y con una alta tasa de hospitalizaciones, sin embargo, el óptimo tratamiento administrado se ve reflejado en una mortalidad esperada para el padecimiento y en algunos casos una sobrevida por encima de lo reportado; la eficacia en la terapéutica se ve reflejada en el bajo nivel de medicamentos de tercera línea que se usaron únicamente en dos pacientes.

Cabe destacar que el retraso en el diagnóstico puede ocasionar que estos pacientes presenten mayor progresión de la enfermedad, y complicaciones innecesarias, por lo cual, se debe de mejorar el abordaje en los primeros niveles de atención y agilizar el sistema administrativo hospitalario para que no se retrase su atención en un tercer nivel.

REFERENCIAS

1. Salmanpour R, Shahkar H, Namazi MR, et al. Epidemiology of pemphigus in south-western Iran: a 10-year retrospective study (1991-2000). *Int J Dermatol*. 2006 Feb;45(2):103-5.
2. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018 Apr;66(2):255-270.
3. Valencia Ocampo OJ, Velásquez-Lopera MM. Inmunopatogenia del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo. *Iatreia* 2011;24(3):272-286.
4. Alsaleh QA, Nanda A, Al-Baghli NM, et al. Pemphigus in Kuwait. *Int J Dermatol* 1999;38: 351–356.
5. Ishii N, Maeyama Y, Karashima T, et al. A clinical study of patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an 11-year retrospective study (1996-2006). *Clin Exp Dermatol*. 2008 Aug;33(5):641-3.
6. Rangel-Gamboa L, Vega-Memije ME, Acuña-Alonzo V, et al. HLA clase II en pacientes mexicanos con pénfigo vulgar: epítipo compartido para autoinmunidad. *Gac Med Mex*. 2016;152:587-91.
7. Amagai M, Hashimoto T, Shimizu N, et al. Absorption of pathogenic autoantibodies by the extracellular domain of pemphigus vulgaris antigen (Dsg3) produced by baculovirus. *J Clin Invest*. 1994 Jul;94(1):59-67.
8. Rangel Gamboa EL, Vega Memije ME, Campos Macías P, et al. Pénfigo vegetante: un caso con afección genital exclusiva. *DermatologíaCMQ*2007;5(3):158-161.
9. Tirado Sánchez A, Ponce Olivera RM, Montes de Oca Sánchez G, et al. Pénfigo vulgar. Estudio epidemiológico y análisis de posibles factores de riesgo de mortalidad. *Dermatología Rev Mex* 2006;50:50-53.
10. Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol*. 1996 Feb;132(2):203-12.

11. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus: Differences in Epidemiology and Mortality. *Acta Derm Venereol.* 2017 Oct 2;97(9):1095-1099.
12. Hsu DY, Brieva J, Sinha AA, et al. Comorbidities and inpatient mortality for pemphigus in the U.S.A. *Br J Dermatol.* 2016 Jun;174(6):1290-8.
13. Ruocco E, Baroni A, Wolf R, Ruocco V. Life-threatening bullous dermatoses: Pemphigus vulgaris. *Clin Dermatol.* 2005 May-Jun;23(3):223-6.
14. Popescu IA, Statescu L, Vata D, et al. Pemphigus vulgaris - approach and management. *Exp Ther Med.* 2019 Dec;18(6):5056-5060. doi: 10.3892/etm.2019.7964. Epub 2019 Aug 30.
15. Grando SA, Rigas M, Chernyavsky A. Rationale for including intravenous immunoglobulin in the multidrug protocol of curative treatment of pemphigus vulgaris and development of an assay predicting disease relapse. *Int Immunopharmacol.* 2020 Mar 12;82:106385.
16. Carvajal Elizondo M, Jiménez Tung I, Francesa Blanco G. Penfigo Vulgar y Foliáceo: una revisión bibliográfica. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD;* 9(1):48-55. ISSN-2215 2741.
17. Ruocco V, Brenner S, Ruocco E. Pemphigus and diet: does a link exist? *Int J Dermatol.* 2001 Mar;40(3):161-3.
18. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol.* 2011;29: 432–6.
19. Stanley J. Pemphigus. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al., editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* New York, McGraw-Hill; 2008. p. 459–68.
20. DelMar Sáez-de-Ocariz M, Vega-Memije ME, Zúñiga J, et al. HLA-DRB1*0101 is associated with foliaceous pemphigus in Mexicans. *Int. J. Dermatol.* 2005. p. 350.

21. Parameswaran A, Attwood K, Sato R, et al. Identification of a new disease cluster of pemphigus vulgaris with autoimmune thyroid disease, rheumatoid arthritis and type I diabetes. *Br J Dermatol*. 2015;172:729–38.
22. Chiu Y-W, Chen Y-D, Hua T-C, et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with pemphigus: a nationwide case-control study in Taiwan. *Eur J Dermatol*. 2017 Aug 1;27(4):375-381.
23. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, et al. Ulcerative colitis associated with pemphigus: a population-based large-scale study. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:1360–4.
24. Hsu DY, Brieva J, Sinha AA, et al. Comorbidities and inpatient mortality for pemphigus in the USA. *Br J Dermatol*. 2016;174:1290–8.
25. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, et al. Association between pemphigus and psoriasis: A population-based large-scale study. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Dec;77(6):1174-1175.
26. Schulze F, Neumann K, Recke A, et al. Malignancies in pemphigus and pemphigoid diseases. *J Invest Dermatol*. 2015 May;135(5):1445-1447.
27. Arbabi M, Ghodsi Z, Mahdanian A, et al. Mental health in patients with pemphigus: an issue to worth consideration. *Indian J Dermatol*. 2011 Sep-Oct;56(5):541-5.
28. Tabolli S, Mozzetta A, Antinone V, et al. The health impact of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus assessed using the Medical Outcomes Study 36-item short form health survey questionnaire. *Br J Dermatol*. 2008 May;158(5):1029-34.
29. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Association between pemphigus and neurologic diseases. *JAMA Dermatol*. 2018.
30. Leshem YA, Katzenelson V, Yosipovitch G, et al. Autoimmune diseases in patients with pemphigus and their first-degree relatives. *Int J Dermatol*. 2011;50:827–31.

31. Pile HD, Crane JS. Drug Induced Pemphigus. [Updated 2019 Dec 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499864/>
32. Brenner S, Goldberg I. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol*. 2011 Jul-Aug;29(4):455-7.
33. Lai O, Recke A, Zillikens D, Kasperkiewicz M. Influence of cigarette smoking on pemphigus - a systematic review and pooled analysis of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Aug;32(8):1256-1262.
34. Kappius RH, Ufkes NA, Thiers BH. Paraneoplastic Pemphigus. 2020 Sep 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 31536300.
35. Botargues M, Enz P, Musso C. Tratamiento con corticoides. *Evid Act Pract Ambul* 14(1) 33 - 36 Ene-Mar 2011.
36. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med*. 1993 Jun 17;328(24):1747-52. doi: 10.1056/NEJM199306173282404. PMID: 7684512.
37. Conn HO, Blitzer BL. Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. *N Engl J Med*. 1976 Feb 26;294(9):473-9. doi: 10.1056/NEJM197602262940905. PMID: 173997.
38. Ingold CJ, Khan MAB. Pemphigus Vulgaris. 2021 Jan 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32809695.