



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“PREVALENCIA DE PÉNFIGO EN EL SERVICIO DE
HOSPITALIZACIÓN DE MEDICINA INTERNA DEL PERIODO DEL
2015 AL 2021”**

“Tesis”

Que para obtener el título de especialista en:

MEDICINA INTERNA

Presenta:

Franco David Delgado de la Torre

Asesor:

Dra. Miriam Puebla Miranda

Número de registro de protocolo: HJM 089/21-R

Ciudad de México, Marzo 2022.



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DRA. MIRIAM PUEBLA MIRANDA

Asesor de Tesis

Jefe de servicio de Dermatología

Hospital Juárez de México

DRA. ERIKA GOMEZ ZAMORA

Subdirectora de Enseñanza

Hospital Juárez de México

DR. ERIK EFRAIN SOSA DURAN

Titular de la Unidad de Enseñanza

Hospital Juárez de México

Agradecimientos

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ustedes. A mi madre Guadalupe, pues sin ella no lo habría logrado, tu bendición a lo largo de la vida me protege y me lleva por el camino del bien. A mi padre Cleofás, por sus consejos de toda la vida, que siempre me ha apoyado en todo momento y me dice que no me detenga.

A mis tíos Catalino y Adelina, por apoyarme en mi etapa de estudiante de medicina, me ofrecieron siempre un hogar donde vivir, estoy muy agradecido con ustedes.

A mis hermanos que de alguna u otra manera siempre me apoyaron para continuar con mis estudios, nunca dejaron de alentarme.

A mi novia Brenda que es un pilar fundamental en mi etapa de formación como médico internista, muchas gracias por tu apoyo incondicional.

Gracias a Dios por permitirme tener vida, salud y poder realizar uno más de mis propósitos que es ser Médico Internista.

ÍNDICE

I.	Marco teórico.....	6
II.	Justificación.....	14
III.	Pregunta de investigación.....	14
IV.	Hipótesis.....	14
V.	Objetivos.....	14
	a) Objetivo general.....	14
	b) Objetivos específicos.....	14
VI.	Material y métodos.....	15
	A. Diseño de la investigación.....	15
	B. Criterios de selección de la muestra.....	15
	C. Definición de variables.....	15
VII.	Análisis estadístico.....	19
	A. Tamaño de muestra.....	19
	B. Métodos de laboratorio.....	19
VIII.	Aspectos éticos y de bioseguridad.....	20
IX.	Resultados.....	20
X.	Discusión.....	24
XI.	Conclusiones.....	26
XII.	Cronograma de actividades.....	26
XIII.	Referencias.....	27

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Cronograma de actividades.....	26
---	----

I. MARCO TEÓRICO

El término pénfigo proviene del griego “*pénfix*” que significa ampolla o burbuja y forma parte de un grupo de enfermedades que se caracteriza por lesiones ampollosas que pueden llegar a ser potencialmente mortales. Estas lesiones se caracterizan por la presencia de acantolisis (pérdida de la adhesión de queratinocitos a queratinocitos), resultando en formación de ampollas intraepiteliales que se pueden localizar en las membranas mucosas y en la piel⁽¹⁾. El pénfigo tiene un curso crónico que puede generar un deterioro importante en la calidad de vida, así como una alta tasa de morbilidad y mortalidad⁽²⁾.

La etiopatogenia del pénfigo se presenta por la formación de autoanticuerpos que se dirigen contra diferentes proteínas de los desmosomas principalmente a la desmogleína 1 y desmogleína 3 (también conocidos como DG1 y DG3)⁽³⁾. La unión de estos autoanticuerpos a los desmosomas produce una pérdida de la adhesión intraepidérmica, generándose acantolisis y la formación de ampollas intraepiteliales⁽⁴⁾⁽⁵⁾.

Las principales entidades clínicas del pénfigo son el pénfigo vulgar, el pénfigo foliáceo, pénfigo de inmunoglobulina A (IgA) y el pénfigo paraneoplásico⁽⁶⁾. La distribución epidemiológica del pénfigo varía ampliamente en cada región del mundo, se ha reportado que el pénfigo vulgar es el subtipo de pénfigo más común en todo el mundo⁽⁷⁾. El pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo representan entre un 90 a 95% de los casos reportados⁽⁸⁾. En la gran mayoría de los estudios se reporta un pico máximo de incidencia entre la 5ª y 6ª década de la vida, además el pénfigo afecta predominantemente a las mujeres con proporciones entre 1:1.1 a 1:1.7⁽⁷⁾⁽⁹⁾. En la niñez y en la adolescencia, el pénfigo es muy raro, con reportes de 1 a 4 % de pacientes con pénfigo vulgar, en la población menor de 18 años⁽¹¹⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de pénfigo vulgar varía ampliamente en cada región, se tienen reportes de estudios europeos, tiende a ser menor en latitudes más altas que en latitudes más bajas, con incidencias que van desde 0.5 casos por millón en Alemania a 8 casos por millón en Grecia. En otras regiones se ha notificado, incidencias de 16.1 por millón en Israel hasta 50 casos por millón en Irán. Siendo más frecuente entre los judíos hasta 3.6 más frecuente. En

América del Norte puede llegar a ser 32 casos por millón en descendencia judía y 4.2 casos por millón en otros grupos étnicos ⁽⁷⁾⁽¹²⁾. La mortalidad del pénfigo, en particular del vulgar, ha disminuido en los últimos años, encontrándose antes de 1950 en un 75%, disminuyendo por el uso de corticoesteroides hasta en un 30%. Con la llegada de los inmunosupresores, las tasas de mortalidad disminuyeron hasta en menos del 5%. En Estados Unidos la tasa de mortalidad reportada es de 0.021 por 100 000 habitantes ⁽¹¹⁾. La mortalidad intrahospitalaria de pénfigo primario es de un 1.6%, del pénfigo secundario es más alta de un 3.2% y sin diagnóstico de pénfigo de un 1.8%. Las tasas de supervivencia global se encuentran a 1, 5, 10, 15 y 20 años se estiman en 95.2, 92.9, 80.2 y 65.3% respectivamente ⁽⁴⁾⁽¹¹⁾.

Las infecciones que más se asocian a mayor mortalidad en estos pacientes comprende a las neumonías y las infecciones por sepsis ⁽¹³⁾. Otras enfermedades que también se han relacionado a las causas de muerte, se encuentran las enfermedades cardiovasculares y la ulcera péptica ⁽⁴⁾.

El pénfigo foliáceo es la segunda variante más común de pénfigo. El pénfigo foliáceo esporádico es una enfermedad rara, que se llega a presentar en un 20 a 30% de todos los casos de pénfigo ⁽⁶⁾. Su incidencia en Europa y Estados Unidos es de menos de 1 caso por 1 millón de personas. Se considera que el pénfigo foliáceo tiene un mejor pronóstico que el pénfigo vulgar, teniendo un curso más benigno y crónico, llegando a persistir la enfermedad por meses o años ⁽¹⁴⁾. Las tasas de supervivencia en un estudio de pénfigo foliáceo a 1, 5, 10, 15 y 20 años fue de 100, 96.7, 92.5, 81.2 y 81.2 % respectivamente ⁽⁴⁾⁽¹²⁾.

El pénfigo paraneoplásico es una variante extremadamente rara, solamente se han documentado 450 casos en la literatura. No se ha dilucidado la verdadera incidencia por completo. Suele afectar a los pacientes entre las edades de 45 y 70 años, pero se ha documentado que puede afectar a niños, cuando se llega a asociar a la enfermedad de Castleman ⁽¹⁵⁾. La tasa de mortalidad en estos pacientes se encuentra entre el 75% al 90%, que llega a variar dependiendo el tipo de neoplasia, por esta razón se considera que el pénfigo paraneoplásico tiene un pronóstico malo ⁽⁴⁾. Las tasas de mortalidad en un estudio de 53 pacientes se estimaron en 51, 59 y 62 % en 1, 2 y 5 años después del diagnóstico de pénfigo paraneoplásico ⁽⁴⁾⁽¹⁶⁾.

El pénfigo por IgA es una entidad rara, con no más de 70 casos en el 2010, una estadística muy escasa, sus características epidemiológicas todavía no se han dilucidado. Se ha notificado una mayor prevalencia en mujeres ⁽¹⁷⁾. El rango de edad se encuentra desde 1 mes hasta 85 años. La mortalidad todavía no se ha descrito por la rareza de la enfermedad, sin embargo, el fenotipo del pénfigo IgA es más leve que el pénfigo clásico ⁽¹⁸⁾.

Existe muy poca información en relación con la epidemiología del pénfigo en México, la mayor parte de los reportes se basa en estudios de casos y revisiones. En un estudio llevado a cabo en el Hospital General de México, se encontró el pénfigo vulgar como el tipo más frecuente, cuya mortalidad se encontró entre un 8 al 10 %, siendo la media de edad de presentación entre los 22 a 62 años ⁽¹⁹⁾.

FACTORES DE RIESGO

Factores genéticos. El pénfigo es una enfermedad poligénica, aunque la forma esporádica puede ocurrir, afectando raramente a más de un miembro de la familia. Se ha asociado varios alelos de HLA que se han identificados como factores de riesgo. Se encuentra una fuerte asociación entre el pénfigo vulgar con HLA-DRB1*0402 (principalmente en judíos Ashkenazi), HLA-DRB1*1401, HLA-DRB1*1404 y HLA-DQB1*0503 (son más frecuentes en ascendencia no judía) ⁽²¹⁾. También se encuentra asociación con el pénfigo vulgar el HLA-E*0103, un alelo no clásico IB no clásico y un marcador no HLA que codifica la supresión de la proteína 18 de tumorigenicidad (ST18; proteína que codifica la inflamación y apoptosis) ⁽²¹⁾.

Los factores ambientales pueden ir acompañados con los factores genéticos, la mosca negra u otros insectos que pueden servir como vectores en la forma endémica del pénfigo foliáceo endémico ⁽²²⁾. También se ha propuesto que los rayos ultravioletas como un factor que pudiera exacerbar el pénfigo foliáceo y el pénfigo vulgar. Al igual se ha informado que las lesiones eléctricas cutáneas y las quemaduras pudieran desarrollar el pénfigo ⁽²³⁾.

Fármacos. Los fármacos como la penicilamina y el captopril, son los agentes que más se han asociado con el pénfigo vulgar y el foliáceo ⁽²³⁾. Otros fármacos que se asocian son las penicilinas, cefalosporinas, enalapril, rifampicina y agentes antiinflamatorios no esteroideos. Los mecanismos que se han propuestos son los efectos sobre las enzimas que median la

agregación de los queratinocitos, interferencia en las moléculas que se encuentran en la adhesión celular y la formación de neuroantígenos ⁽²³⁾.

Dieta. Algunos alimentos se han relacionado con el pénfigo foliáceo y el pénfigo vulgar como el ajo, el puerco, la pimienta negra, el vino tinto y el té, sin embargo, no hay evidencia que respalde el vínculo ⁽²²⁾.

CLASIFICACIÓN

La clasificación de pénfigo se puede clasificar principalmente 4 subtipos, entre los que se encuentran.

Pénfigo vulgar. Este tipo de pénfigo tiene afectación en mucosa o mucosa y cutáneo, dependiendo de su clasificación, esto se debe a la formación de autoanticuerpos contra la desmogleína 1 como desmogleína 3; los tres subtipos conocidos son:

Tipo cutáneo dominante (afectación cutánea); se debe a la formación de ampollas en las capas profundas de la mucosa, y esto se debe a la formación de autoanticuerpos IgG contra la desmogleína 3⁽⁹⁾.

Tipo mucocutáneo (afectación mucosa como cutánea): Se debe a la formación de ampollas en la epidermis como en las capas profundas de la mucosa, y esto se debe a la creación de autoanticuerpos contra la desmogleína 1 y contra la desmogleína 3.

Tipo Cutáneo (afectación cutánea): Se debe a la formación de ampollas en la dermis, por la creación de autoanticuerpos antidesmogleína ⁽⁹⁾.

El pénfigo vulgar es el tipo de pénfigo más común, comprende un 70 % de todos los pénfigos. La presentación clínica consiste en la formación de ampollas que suelen ser dolorosas principalmente en las membranas mucosas, la mucosa oral la zona más prevalente; llegando a caracterizarse por dolor al masticar o tragar, presentando una mala alimentación, pérdida de peso y desnutrición. Otras zonas mucosas que puede llegar a afectar pueden ser las mucosas faringolaríngea, conjuntival, esofágica, genital y anal ⁽⁶⁾. La afectación cutánea si llega a presentar puede tener presentación posterior a la afectación mucosa, se caracteriza por vesículas flácidas que se localizan en zonas de flexión, cara, piel cabelluda y extremidades ⁽⁶⁾. Las ampollas se rompen fácilmente, que resulta en erosiones dolorosas y

presencia de sangrados. Generalmente las plantas de los pies y palmas de las manos se conservan. Puede estar presente el signo de Nikolsky.

Pénfigo vegetante. Es un subtipo clínico de pénfigo vulgar, su característica principal es la formación de vegetaciones papilomatosas compuestas por tejido excesivo de granulación y costras. Se puede localizar principalmente en los espacios intertriginoso como son la ingle, axilas y pliegues interglúteos. Los pacientes con un curso prolongado pueden llegar a presentar vegetaciones secas, hiperqueratóticas y fisuradas ⁽²⁴⁾.

Pénfigo vegetante de Neumann, las placas vegetantes pueden desarrollarse a partir de lesiones comunes de pénfigo ⁽²⁵⁾.

Pénfigo vegetante de Hallopeau, las placas vegetantes no se encuentran precedidas de ampollas, se encuentra comúnmente en regiones intertriginosas ⁽²⁵⁾.

Pénfigo foliáceo. Es la segunda variante más frecuente, su presentación clínica se basa en la presencia de erosiones rodeadas de eritema, que cicatrizan con la posterior formación de costras y descamación, pero que se llega a preservar las regiones mucosas. Las lesiones pueden estar presentes en una sola zona o fusionarse con otras, llegando a generalizarse, incluso evolucionando a eritrodermia ⁽⁶⁾. Generalmente se desarrolla en área seboreicas como el cuero cabelludo, el tronco y la cara ⁽⁶⁾.

Pénfigo eritematoso (síndrome de Senear-Usher). Es una variante del pénfigo foliáceo, que se limita la presentación a zonas de la cara principalmente en la nariz y mejillas. Puede llegar a asemejar al lupus eritematoso o a la dermatitis seboreica, por la distribución en alas de mariposa. Incluso en algunos pacientes se puede observar los depósitos de IgG o C3 en la unión dermoepidérmica ⁽⁴⁾.

Pénfigo foliáceo brasileño (folgo selvagem) esta enfermedad se llega a presentar en las zonas tropicales de Brasil, entre las características que presentan estos pacientes es que son trabajadores al aire libre que viven en malas condiciones de higiene y vivienda en áreas que se encuentran cerca de ríos y arroyos. Se ha relacionado con la presencia de insectos que son los vectores, como es el Simulium (mosca negra) ⁽²³⁾.

Pénfigo foliáceo colombiano. La prevalencia en la región del Bagre en el norte de Colombia es de aproximadamente un 5% y se caracteriza porque sus habitantes son analfabetas, pobres y realizan actividades al aire libre, como la silvicultura y la agricultura ⁽²⁶⁾.

Pénfigo foliáceo tunecino. Igual que las demás variantes de pénfigo foliáceo se relaciona a las pobres condiciones de vida en las zonas rurales, su incidencia en Túnez es de 17 casos por millón. La enfermedad tiene predilección por las mujeres jóvenes, entre la edad de 24 a 35 años ⁽²⁷⁾.

Pénfigo paraneoplásico. También conocido como síndrome paraneoplásico autoinmune multiorgánico, es un síndrome autoinmune multiorgánico que se asocia a alguna enfermedad neoplásica; representa el 5% de todos los casos de pénfigo ⁽²⁵⁾. Las manifestaciones clínicas varían ampliamente, incluyen la formación de ampollas, erosiones y lesiones liquenoides que pueden llegar a confundir a otras lesiones autoinmunes. La característica clínica más llamativa es la afectación en la mucosa que suele ser grave y aguda como una estomatitis severa, por la presencia de úlceras dolorosas en la lengua y erosiones en los labios, llega a ser muy extensa e intratable ⁽⁹⁾. Puede llegar a tener afectación pulmonar con bronquiolitis obliterante, que puede causar la muerte. En el 70% de los casos se asocia a un trastorno linfoproliferativo (principalmente a linfoma de Hodgkin y leucemia linfocítica crónica) y en el 30 % a otras neoplasias como timoma, tumores sólidos malignos y tumor de Castleman ⁽⁸⁾⁽²⁵⁾.

Pénfigo IgA es un tipo de pénfigo raro, que se caracteriza por la formación de autoanticuerpos IgA circulantes y unidos, que se dirigen contra los antígenos de la superficie celular del desmosoma o superficie no desmosomal de la epidermis ⁽²⁸⁾.

Se caracteriza por la presencia subaguda en la formación de vesículas que evolucionan a formación de pústulas, estas lesiones pueden ir acompañadas de placas de eritema ⁽²⁸⁾. Puede tener un patrón anular, herpetiforme o circinado. Tiende a afectar zonas del cuerpo como tronco y extremidades proximales. Por lo común las membranas mucosas no se ven afectadas. Puede haber prurito o no ⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾.

DIAGNÓSTICO

Biopsia Cutánea. Se debe de tomar de una lesión temprana, debe de realizarse sobre el borde de la ampolla. Las biopsias de todos los subtipos de pénfigo se caracterizan por la presencia de acantolisis, que llega a evolucionar a la formación de ampollas intraepiteliales ⁽²⁵⁾⁽³⁰⁾.

En el pénfigo vulgar puede visualizarse acantolisis con escisión intraepitelial, se localiza en la región suprabasal. Se puede observar el “efecto de lapida” que es la retención de queratinocitos en la zona de la membrana basal. Puede haber proceso inflamatorio escaso con presencia de eosinófilos en la dermis ⁽¹²⁾.

En el pénfigo foliáceo la escisión de intraepitelial con presencia de acantolisis por debajo del estrato córneo o en la capa granular, dentro de la ampolla puede haber presencia de neutrófilos. Puede haber un infiltrado mixto tanto neutrófilos como eosinófilos ⁽¹⁹⁾.

Inmunofluorescencia directa. Se realiza con la toma de biopsia perilesional, es la prueba más sensible y confiable, reduce los falsos negativos. En el pénfigo vulgar y el foliáceo hay depósito de los anticuerpos IgG y la proteína C3 del complemento en la superficie celular donde se visualiza un patrón en forma de panal. En algunas ocasiones en el pénfigo paraneoplásico se forma un patrón en banda.

Inmunofluorescencia indirecta. Se utiliza esófago de mono, cobaya o piel humana como sustrato, se realiza una detección semicuantitativa de anticuerpos IgG séricos que se unen al epitelio en un patrón intercelular.

TRATAMIENTO.

El objetivo en la primera fase del tratamiento es el control de la enfermedad, que consiste en detener la formación de nuevas lesiones e iniciar el proceso de curación.

Corticoesteroides sistémicos. No se ha establecido una dosis optima en el tratamiento. La terapia oral con prednisona, prednisolona y metilprednisolona, es el modo más común de administración. Se han utilizado dosis de 1 a 1.5 mg/kg por día de prednisona o prednisolona. Incluso en dosis inicial se han sugerido dosis altas de metilprednisolona calculado a 1.5 a 2.5 mg/kg. El mayor cese de la formación de ampollas se logra a las 2 a 3 semanas de iniciado

el tratamiento y el control total de la enfermedad se puede obtener a las seis a ocho semanas ⁽⁹⁾⁽³¹⁾.

Cuando se tiene el control de la enfermedad se debe de disminuir con el objetivo de manejar las dosis más bajas posibles o el retiro del glucocorticoide.

Rituximab. Es un anticuerpo monoclonal que se dirige a las células B CD20+. La dosis sugerida es de 1000 mg como primera dosis y posteriormente otra segunda dosis con una separación de 2 semanas, en combinación con dosis de glucocorticoide en dosis de reducción. Se ha logrado la remisión hasta en un 59 a 100 %, con un tiempo medio a los 3-6 meses ⁽³²⁾. Sin embargo, se ha documentado cierta resistencia al rituximab por la formación anticuerpos contra el fármaco.

Azatioprina. Es el fármaco no esteroide más utilizado en el pénfigo. Se ha utilizado como un fármaco ahorrador de glucocorticoide. La dosificación puede depender de la acción de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT). Se han utilizado dosis de 0.5 a 2.5 mg/kg día, posteriormente se puede ir aumentando con una dosis máxima de 2.5 mg/kg en un plazo de 2 a 3 semanas. Entre los efectos adversos más importante se encuentra la mielosupresión, malignidad, trastornos gastrointestinales e infecciones ⁽³³⁾.

Inmunoglobulina Intravenosa. Se utiliza como terapia adyuvante para el pénfigo, siendo una terapia no inmunosupresora. Su mecanismo de acción se debe a la saturación de la subunidad grande p51 del receptor FcRn de IgG (conocido como receptor neonatal), que lleva al catabolismo de los autoanticuerpos. Sin embargo, puede tener complicaciones trombóticas o meningitis aséptica ⁽³⁴⁾.

Existe otras terapias que se han utilizado en el tratamiento del pénfigo como el micofenolato de mofetilo, metrotexato, ciclosporina y tetraciclinas.

II. JUSTIFICACION

El pénfigo es una enfermedad de poca prevalencia, siendo el tipo más común el pénfigo vulgar, representando hasta un 70 % de los casos, seguido por el pénfigo foliáceo con 20 a 30 %. En la región de Norteamérica, alcanzando una prevalencia de 32 casos por millón en raza judía y un 4.2 casos por millón en otra raza, alcanzando una mortalidad de menos del 5 %. La importancia de esta tesis radica en que existe poca información sobre la prevalencia de esta patología en la población que se atiende en el servicio de hospitalización de Medicina Interna del Hospital Juárez de México, con lo cual con base al estudio retrospectivo de la población atendida en los últimos 6 años se podrá aportar más información de la epidemiología de este tipo de enfermedad autoinmune en nuestra institución.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿Cuál es la prevalencia de pénfigo atendido en el servicio de hospitalización de Medicina Interna del Hospital Juárez de México en los últimos seis años?

IV. HIPOTESIS.

La prevalencia de pénfigo será similar a la estadística internacional.

V. OBJETIVO GENERAL

Conocer la prevalencia de pénfigo en pacientes atendidos en el servicio de hospitalización de Medicina Interna en el Hospital Juárez de México del periodo del 2015 al 2021.

VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Identificar las variedades clínicas de pénfigo en la población de estudio.
- Describir los factores de riesgo asociados a el requerimiento de internamiento por pénfigo.
- Describir los tratamientos recibidos en los pacientes con el diagnostico de pénfigo.

- Describir la mortalidad asociada a los internamientos por pénfigo.

VII. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN.

Se realizará un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, unicéntrico.

Se revisarán los expedientes de pacientes con diagnóstico de pénfigo que fueron atendidos en el servicio de hospitalización de Medicina Interna del Hospital Juárez de México del periodo de 2015 al 2021.

Obteniendo los datos clínicos descritos en las notas médicas. Se analizará edad, sexo, ocupación, tiempo de evolución de la enfermedad, tipo de pénfigo, compromiso de piel o mucosa, superficie corporal comprometida, biopsia, tratamiento, complicaciones intrahospitalarias y muerte.

VIII. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

● INCLUSIÓN

- A. Hombres y mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico de pénfigo, ya sea clínicamente o con estudio histopatológico, atendidos en Hospitalización de Medicina Interna en el periodo de 2015 al 2021.
- B. Expediente completo.

● EXCLUSIÓN

- A. Pacientes con pénfigo hospitalizado por otras causas.
- B. Pacientes en estado de gestación.
- C. Pacientes menores de 18 años.

A. ELIMINACIÓN

- a. Diagnóstico de pénfigo no concluyente por clínica o histopatología.
- b. Datos insuficientes en el expediente.

VARIABLES DEPENDIENTES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Pénfigo	Es un grupo de enfermedades ampollosas autoinmunes graves y raras, mediadas por formación de anticuerpos contra dos proteínas de adhesión desmosomal, desmogleína 1 y 3.	Diagnóstico de pénfigo diagnosticado por dermatólogo o médico internista registrado en la historia clínica.	Cuantitativa	Nominal Politomico

10.2 VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo cronológico que ha vivido una persona.	Número de edad proporcional en años.	Cuantitativa	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue lo	Masculino Femenino	Cualitativa	Nominal

	masculino de lo femenino.			
Ocupación	Lo que una persona hace en un momento determinado como actividad o trabajo.	Nombre de la ocupación del paciente	Cualitativa	Nominal Policotómica
Tiempo de evolución de la enfermedad	Tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta el diagnóstico	Tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas registrada en la historia clínica	Cuantitativa	Días Meses
Tipo de pénfigo	De acuerdo con los criterios clínicos, histopatológicos e inmunológicos	Tipo de pénfigo que se encuentra registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Policotómica Vulgar, Foliáceo, Ig A, Paraneoplásico
Superficie corporal comprometida	extensión o superficie de piel y mucosa afectada	Porcentaje de superficie corporal comprometida	cuantitativa	Nominal Policotómica
Signos clínicos de lesiones en piel	Son manifestaciones	semiología de la lesión dermatológica	cualitativa	Nominal Policotómica

	objetivas de la enfermedad	registrada en la historia clínica		
Biopsia	Procedimiento de extracción de una muestra de tejido o células del cuerpo	Registro en la realización de la biopsia	cualitativa	Nominal Dicotómica Se realiza o no se realiza
Tratamiento	Conjunto de medios cuya finalidad es la curación o alivio de la enfermedad o síntoma.	Tratamiento registrado en la historia clínica	cualitativa	Nominal Policotómica Tópico, sistémico o ambos
Complicaciones	Un resultado desfavorable de una enfermedad, condición de salud o tratamiento	Complicaciones registradas en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Policotómica
Muerte intrahospitalaria	Culminación de la vida de organismo vivo	Muerte registrada en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica Si o No

IX. TECNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS RECOLECCION DE LA INFORMACION

Se analizarán expedientes clínicos de los pacientes atendidos en hospitalización del servicio de medicina interna en el periodo 2015 a 2021, utilizando los registros de datos en notas médicas y reportes de anatomía patológica.

X. ANALISIS ESTADÍSTICO

Se recolectarán datos clínicos obtenidos en notas del expediente clínico, y se registraran en tablas de frecuencia los factores de riesgo, los tipos de tratamiento y los fenotipos de pénfigo encontrados en nuestra muestra, se obtendrá frecuencia absoluta y relativa de cada variable.

I. RECURSOS

Recursos Humanos

- Responsable: Dr. Franco David Delgado de la Torre, residente de cuarto año de Medicina Interna
- Directora de Tesis: Dra. Miriam Puebla Miranda, Encargada de servicio de Dermatología.

Recursos Materiales

- Expedientes de pacientes con pénfigo
- PC (propio)
- Software de análisis de datos estadísticos (propio)
- Hoja de recolección de datos
- Base de datos electrónica.

I. ASPECTOS ETICOS

PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES

El tratamiento de sus datos personales de identificación y datos personales sensibles, se realiza con fundamento en lo establecido en el artículo 1, 2 fracción V y VI, 3, 8, 16, 17, 18, fracción VII del 22, 26, 27 y demás relativos de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados; 1 del Decreto por el que se crea el Hospital Juárez de México, como un Organismo Descentralizado de la Administración Pública Federal, publicado en el Diario Oficial de la Federación, el 26 de enero de 2006; 1, 2 fracción I y 3 fracción I, II, III del Estatuto Orgánico del Hospital Juárez de México, publicado en el Diario Oficial de la Federación 17 de octubre de 2016.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

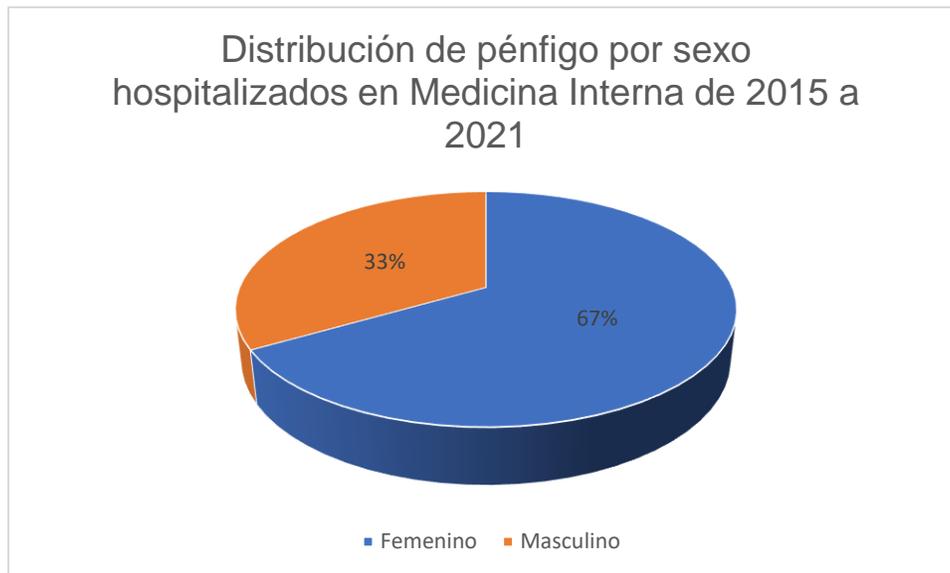
No se requiere de consentimiento informado por ser un estudio observacional y retrospectivo.

RESULTADOS

Se encontraron 20 pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna en el periodo de 2015-2021, se eliminaron a 5 pacientes, de los cuales uno se excluyó el diagnóstico de pénfigo, uno se depuró expediente, uno solo se trató en urgencias sin expediente, uno ingresa por traslado, sin embargo, se egresa y uno no se encuentra expediente en archivo muerto.

Los datos obtenidos de notas fueron los siguientes: Edad, Sexo, Ocupación, Cronicodegenerativos, Evolución de la enfermedad, tipo de pénfigo, Superficie corporal, Tipo de lesión, Biopsia, Tipo de tratamiento, 2do esquema de tratamiento, complicaciones y mortalidad intrahospitalaria.

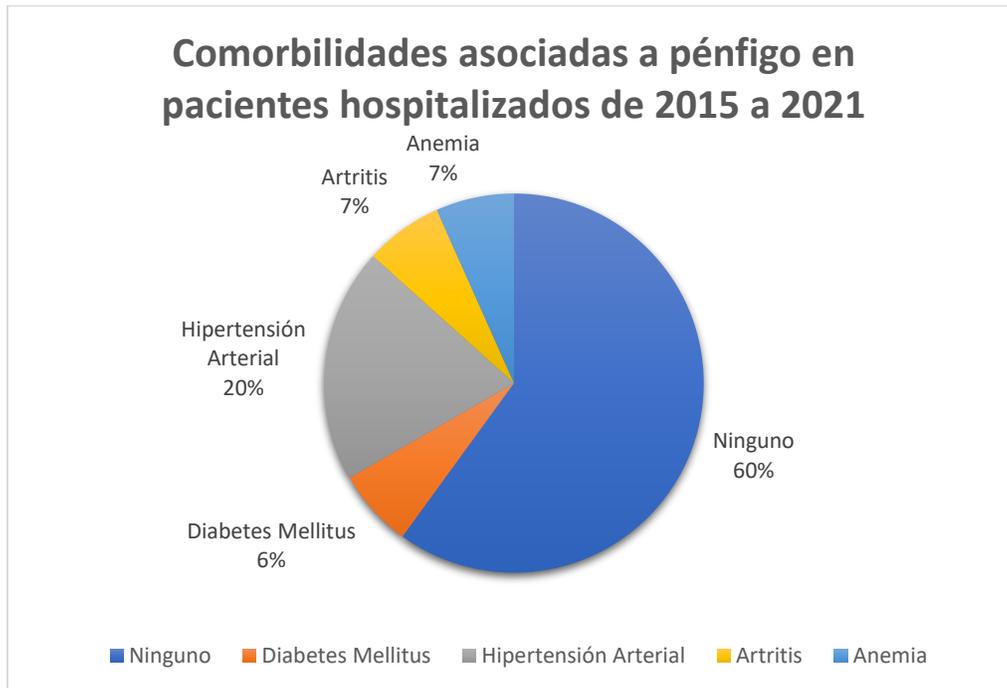
. Se incluyeron a 15 pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna con diagnóstico de pénfigo durante el periodo de 2015 a 2021, se encontró una media de edad de 50 años (rango 32-94 años); de los cuales 10 fueron mujeres (66.66 %) y 5 fueron hombre (33.33 %) (Gráfica 1). La mediana de tiempo de evolución hasta el diagnóstico fue de 60.25 meses (rango de 0.1 a 120 meses). Respecto a la asociación con enfermedad sistémica, 6 de los pacientes (40 %) tenían alguna comorbilidad, entre las que destaca hipertensión arterial sistémica en 3 pacientes (20%), 1 paciente con Diabetes Mellitus tipo 2 (6.66 %), 1 paciente con artritis reumatoide (6.66 %) y 1 paciente con anemia crónica (6.66 %), 9 de los 15 pacientes del estudio no se encontró alguna comorbilidad. No existiendo alguna relación con la incidencia de pénfigo (Gráfica 2). Un paciente se encontraba en tratamiento de artritis reumatoide (6.66 %) con metrotexate. Se tomaron biopsias incisionales a 10 paciente (66.66 %) y 5



Gráfica 1 Distribución de pénfigo por sexo

pacientes se realiza diagnóstico de pénfigo por clínica. Entre los pacientes, el subtipo más frecuente de pénfigo fue variedad Vulgar (93.33 %), seguido por pénfigo foliáceo (6.67 %). (Gráfica 3).

Comorbilidades asociadas a pénfigo en pacientes hospitalizados de 2015 a 2021



Gráfica 2. Comorbilidades asociadas a pénfigo en pacientes hospitalizados de 2015 a 2021

Entre las ocupaciones encontradas de pacientes hospitalizados con pénfigo se encuentra 1 paciente campesino (6.66 %), un religioso (6.66 %), 2 obreros (13.33 %), 2 empleados (13.33 %), 7 pacientes son ama de casa (46.66 %) y 2 pacientes no ejercían ninguna ocupación.

Tipos de pénfigo diagnosticados del 2015 a 2021



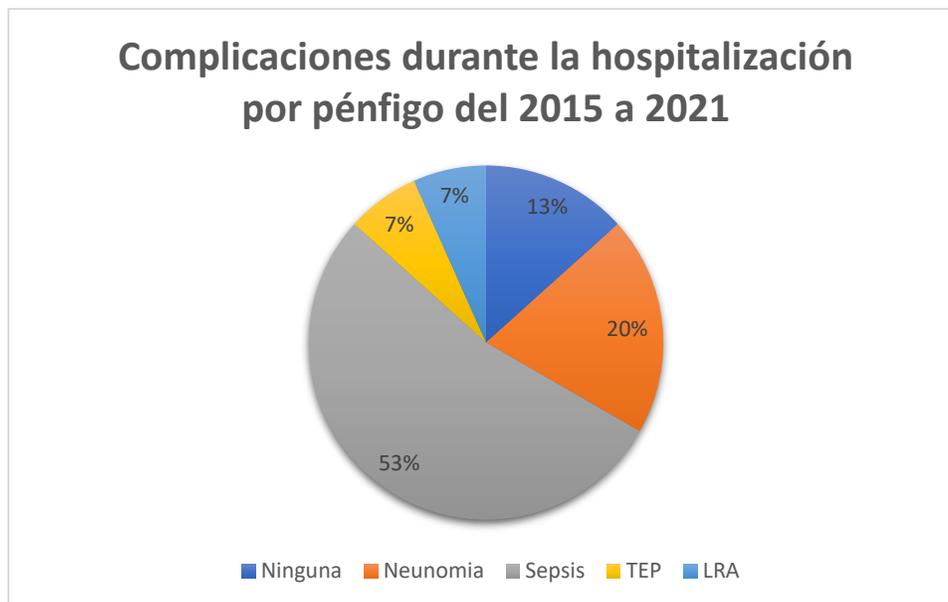
Gráfica 3 Tipos de pénfigo diagnosticados en Medicina Interna del 2015 a 2021

El tiempo de evolución cursando con la enfermedad fue de 0.5 a 120 meses, con un promedio de 60.25 meses de evolución con la sintomatología.

La morfología de las lesiones encontradas en los pacientes fue la siguiente:

De los 15 pacientes reportados, la lesión que se encontró en mayor número de pacientes fue la ampolla en 14 pacientes (93.33 %), seguido de la costra reportada en 11 pacientes (73.33 %), exulceración en 8 pacientes (53.33 %), vesículas en 1 paciente (6.66 %) y manchas en 1 paciente (6.66 %).

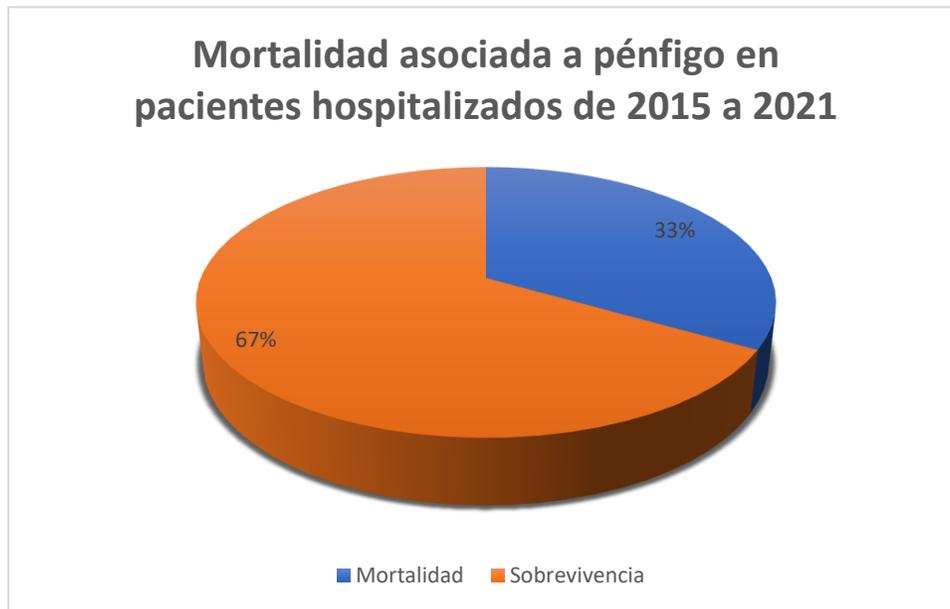
Entre las complicaciones asociadas a enfermedad de pénfigo se encuentra como en primer lugar la sepsis, siendo la principal causa de hospitalización y complicación intrahospitalaria, se registró sepsis en 8 pacientes (53.33 %), seguida de neumonía presente en 3 pacientes (20 %), lesión renal aguda en 1 paciente (6.66 %) y tromboembolia pulmonar presente 1 paciente (6.66 %). (Gráfica 4)



Gráfica 4 Complicaciones presentes en pacientes con pénfigo de 2015 a 2021

Durante el periodo de enero del 2015 a Julio del 2021, fallecieron 5 pacientes en hospitalización de medicina interna con el diagnóstico de pénfigo, de los cuales 4 pacientes contaban con el diagnóstico de pénfigo vulgar y un paciente con el diagnóstico de pénfigo foliáceo. La mortalidad global reportada fue del 33.33 %. De los 5 pacientes que fallecieron 3 pacientes presentaron un cuadro de sepsis, 1 paciente con neumonía y 1 paciente con cuadro de tromboembolia pulmonar.

Previo a su ingreso hospitalario 8 pacientes (53.33 %) utilizaban corticoesteroides, 4 pacientes (26.66 %) habían recibido loratadina, 4 pacientes (26.66 %) habían recibido algún tipo de antibiótico, 2 pacientes habían recibido ketoconazol (13.33 %) y 1 paciente había recibido talidomida y azatioprina (6.66 %).



Gráfica 5 1Mortalidad asociada a pénfigo en pacientes hospitalizados de 2015 a 2021

DISCUSIÓN

Durante el periodo de 2015 a 2021, se diagnosticaron 15 casos de pénfigo. En lo que se refiere al tipo de pénfigo el más común que se presentó en este hospital fue el pénfigo vulgar que llegó a ser hasta en un 93.33 % correlacionando con la literatura, que es aproximadamente un 90 % ⁽⁷⁾. No se reportaron casos de pénfigo por Ig A y paraneoplásicos, ya que son variedades muy raras, incluso a nivel mundial.

No se relacionó algún factor de riesgo asociado a la presencia de pénfigo en los pacientes hospitalizados, como los reportados en la literatura, como uso de medicamentos, factores genéticos o factores ambientales ⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾.

El diagnóstico se realizó con toma de biopsia en 10 pacientes (66.66 %) y en 5 pacientes (33.33 %) el diagnóstico fue clínico, no se realizó inmunofluorescencia directa, porque no se cuenta en el hospital.

El rango que se mantuvo para realizar el diagnóstico en algunos casos fue alto, llegando a ser hasta 6 meses en un paciente, esto se asocia a baja prevalencia que existe en nuestro país.

A su ingreso hospitalario todos los pacientes recibieron dosis altas de esteroides, de los cuales 10 pacientes (66.66 %) se les administró 3 días de bolos de metilprednisolona y 5 pacientes (33.33 %) recibieron dosis prednisona a 1 mg/kg de peso, también de los cuales 10 pacientes (66.66 %) recibieron dosis de azatioprina, ya sea durante su ingreso o posterior a este, 1 paciente recibió inmunoglobulina intravenosa y 1 paciente recibió talidomida como fármacos adyuvantes ⁽⁹⁾⁽³¹⁾⁽³³⁾.

No se utilizaron otros fármacos como el rituximab, micofenolato de mofetilo, metrotexato, ciclosporina y tetraciclinas.

Los pacientes estudiados con pénfigo que fallecieron 33 % (5 pacientes), aunque en la literatura se reporta una mortalidad menos del 5% con el uso de inmunosupresores ⁽¹¹⁾. El motivo por el cual se asoció mayormente la mortalidad fue por cuadros compatibles con sepsis, pacientes que ingresaban con un cuadro severo de sepsis o se complicaban durante su hospitalización, la asociación de medicamentos antes de su ingreso, dosis bajas de glucocorticoides así como largo periodo para un diagnóstico certero y una gran área corporal

afectada, fueron los condicionantes presentes para el aumento de la mortalidad hospitalaria

(13).

CONCLUSIONES

Existe muy poca información respecto a la epidemiología en México, nuestro estudio reportó que el pénfigo vulgar es la variedad mas frecuente que se encuentra en nuestra institución. Los dos tipos de pénfigo documentados en orden de frecuencia es el pénfigo vulgar seguido del pénfigo foliáceo. Es mas frecuente en mujeres y no encontramos alguna correlación con algún factor de riesgo presente. Se debe de continuar estudiando fármacos que disminuyan la mortalidad hospitalaria y que mantenga control de la enfermedad. Es muy importante el cuidado de la piel afectada por el aumento en la tasa de infecciones que pueden ocasionar sepsis. Se trata del primer estudio realizado en nuestra sede hospitalaria sobre la prevalencia de pénfigo en un hospital de tercer nivel y sus datos epidemiológicos, lo cual contribuye al mejor conocimiento de las estadísticas nacionales.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Abr	May	Jun	Jul	Agosto	Septiembre
Elección de tema	X					
Recopilación bibliográfica		X				
Elaboración de protocolo		X				
Revisión de expedientes			X			
Análisis de datos					X	
Elaboración de informe final						X

Referencias Bibliográficas

1. Mihai S, Sitaru C Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases, *J Cell Mol Med* 2007; 11:462.
2. Hsu DY, Brieva J, Sinha AA, Silverberg JI. Comorbidities and inpatient mortality for pemphigus in the USA. *Br J Dermatol.* 2016;174:1290-8.
3. Enno Schmidt, Zillikens D. Pemphigus diseases. *Lancet* 2013; 381: 320-32
4. Khalaf Kridin, Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities, *Immunologic Research* (2018) 66:255-270.
5. Pan M, Liu X, Zheng J. The pathogenic role of autoantibodies in pemphigus vulgaris, *Clin. Exp. Dermatol.* 2011.p.703-7.
6. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Dermatol.* 2011;29:432-6
7. Alpsy, E. Akman-Karakas, A &Uzun, Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch. Dermatol. Res.* 307, 291-298(2015).
8. Enno Schmidt, Kasperkiewicz, Pascal Joly, Pemphigus, Seminar, *Lancet* 2019; 394:882-94.
9. Kasperkiewicz Michael, T. Ellebrecht Christoph, Takahashi Hayato, Pemphigus, *Nature Reviews|Disease primers*, p. 1-13.
10. Risser JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol.* [Internet].1996; 132:203-12
11. Bystryń JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus, An update. *Arch Dermatol.*1996; 132:203-12.
12. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: differences in epidemiology and mortality. *Acta Derm. Venereol.* 2017.
13. Huang Y-H, Kuo C-F. Incidence, mortality, and causes of death of patients with pemphigus in Taiwan: a nationwide population-based study. *J Invest Dermatol.*2012;132:92-7
14. Ahmed AR, Moy R. Death in pemphigus. *J am Acad Dermatol.* 1982;7:221-8
15. Wiczorek M, Czernik A. Paraneoplastic pemphigus: a short review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016;9:291-5.
16. Leger S, Picard D, Ingen-Housz-Oro S, Arnault J-P, Aubin F, Carsuzaa F, et al. Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 2012; 148:1165

18. Tajima M, Mitsuhashi Y, Irisawa R, Hashimoto T, Tsuboi R. IgA pemphigus reacting exclusively to desmoglein 3. *Eur. J. Dermatol.* [cited 2017 Nov 23]; 20:626-9
19. Tsuruta D, Ishii N, Hamada t, Ohyama B, Fukuda S, Koga H, et al. IgA pemphigus. *Clin Dermatol.* 2011;29:437-42
20. Tirado Andres, Ponce Rosa, Montes de Oca Griselda. Penfigo vulgar. Estudio epidemiológico y análisis de posibles factores de riesgo de mortalidad, Artículo original. *Dermatologia Rev Mex* 2006;50:50-53.
21. Yan, L., Wang, J. M. &Zeng, K. Association between HLA-DRB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* 167, 768-777.
22. Yan, L., Wang, J. M. &Zeng, K. Association between HLA-DRB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* 167, 768-777.
23. Aoki V, Millikan RC, Rivitti EA, et al. Enviroment risk factors in endemic pemphigus foliaceus. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9:34
24. Schmidt E, Borradori L, Joly P, Epidemiology of autoimmune bolluos disease. In: Murrell D, ed, *Blistering disease*, 1st edn. Heidelberg: Springer, 2015: 251-64.
25. Ahmed AR, Blose DA. Pemphigus vegetans: Neumans type and Hallpeau type. *Int J Dermatol.* 1984;23: 135-41
26. Hertl Michael, Sitaru Cassian, MD. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of pemphigus, Upto Date, Jul 2021
27. Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, Martins CR, et al. Endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). I. Clinical features and immunopathology. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:657-69.
28. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, Turki H, Nouria R, Jomaa B. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisita and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in Young in Young Tunisian women. *J Invest Dermatol.* 1995; 104: 302-5
29. Tsuruta D, Inshii N, Hamada T et al. IgA pemphigus. *Clin Dermatol* 2011; 29:437
30. Hashimoto T, Komai K, Ishii N. Clinical and inmunological studies of 49 cases of various type of intracelular IgA dermatosis and 13 cases of classical subcorneal pustular dermatosis examined at kurume University. *Br J Dermatol* 2017; 176:168
31. Weedon D. The vesicobullous reaction pattern. In: Weedon´s skin pathology, 3rd ed, Elsevier, 2010.p.123
32. Almugairen N, Hospital V, Esmaili N, Assessment of the rateo f long-term complete remission off therapy in patients with pemphigus treated with different

regimens including médium-and high-dose corticosteroids. J Am Acad Dermatol 2013; 69:583

33. Joly, P et al. First line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (ritux 3: a prospective, multicentre, parallel-group, open-labble randomised trial.
34. Martin LK, Werth VP, Villanueva EV, A systemic reviews of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. J Am Acad Dermatol 2011;64:903
35. Li, N. et al. Complete FcRn depedence for intravenous Ig therapy in autoimmune skin blistering disease. J. Clin. Invest. 115, 3440-3450 (2005).