



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

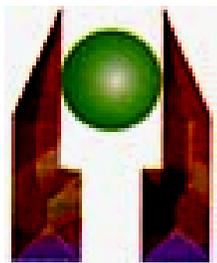
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

**FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN DE ALGUNOS
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PÉNFIGO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA
P R E S E N T A :
DRA. VERÓNICA NARVÁEZ ROSALES**

ASESOR DE TESIS: DRA. GLADYS LEON DORANTES

JEFE DE SERVICIO: DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA



MÉXICO, D. F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

“FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN DE ALGUNOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A
PÉNFIGO”

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Dr. José Francisco González Martínez
Hospital General de México, O.D.

TUTOR DE TESIS

Dra. Gladys León Dorantes
Profesor Titular del Curso Universitario de Posgrado de Dermatología
Hospital General de México

PROFESOR TITULAR

Dra. Gladys León Dorantes
Hospital General de México

Dedicatoria:

A Dios por estar siempre a mi lado.

A mis padres por todo su amor y comprensión, por no dejarme caer nunca. Este logro también es también suyo.

A mis hermanos Adolfo y Mauricio por su apoyo incondicional.

A mis abuelitos por su cariño y creer en mí.

A mis maestros al Dr. Saúl y el Dr. Jorge Peniche por hacerme querer la Dermatología, por sus enseñanzas, por estar siempre dispuestos a escucharnos, por su ejemplo y momentos agradables.

A la Dra. Gladys León por sus consejos y por permitirme realizar este sueño.

A la Dra. Patricia Mercadillo por todas sus enseñanzas, consejos, confianza y momentos compartidos.

A la Dra. Rosa María Ponce por las pláticas, toda su confianza y apoyo.

A Alexandro Bonifaz por sus enseñanzas, amistad y por confiar en mí.

A la Dra. Ivonne Arellano por su apoyo

A la Dra. Griselda Montes de Oca por su amistad, consejos, enseñanzas y por la piratería

A la Dra. Canalizo, Dr. Fierro, Dra. Peniche, Dr. Peyro y Dr. Sanabria por todas sus enseñanzas y por hacer de mí una mejor persona. Muchas Gracias.

A Gaby por las risas compartidas, apoyo incondicional y complicidad. Lo logramos

A Alex por tu amistad y los momentos de estrés.

A Marimar por tu apoyo incondicional y escucharme en todo momento.

A Luis Miguel por todo tu amistad, apoyo y por hacernos menos nefastos. Gracias

A Pamela, Hugo y Karla por su amistad y por todos los momentos que pasamos juntos.

A Marco, Sandra, Ingrid y Manuel por los momentos compartidos.

A mis amigos, en especial Ana, Cecilia, Ruth, Paty, Tina, Julio, Melchor, Alvaro y Raúl por estar siempre ahí cuando los necesitaba y su apoyo en todo momento

Al servicio de micología por toda su ayuda y amistad.

Índice

I. RESUMEN	6
II. INTRODUCCIÓN	8
A. Epidemiología	10
B. Factores Genéticos	10
C. Factores Ambientales	11
<i>a. Factores Endógenos</i>	12
<i>b. Factores Exógenos</i>	14
III. JUSTIFICACIÓN	21
IV. OBJETIVO	21
Objetivo Principal	21
Objetivos Específicos:	21
V. MATERIAL Y MÉTODOS	22
Diseño del estudio	22
Universo de Trabajo	22
Variables	22
Criterios de inclusión	26
Criterios de exclusión	26
Materiales	26
VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
VIII. RESULTADOS	28
IX. DISCUSIÓN	45
X. CONCLUSIONES	50
REFERENCIAS	52

ANEXO 1. CUESTIONARIO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE POSIBLES FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES DE PÉNFIGO	58
ANEXO 2. MAPA DE FUENTES DE AGUA ESTANCADA	63

I. RESUMEN

Antecedentes: El pénfigo es una enfermedad autoinmune, órganoespecífica que se caracteriza por la formación de ampollas en piel y/o mucosas que son ocasionadas por acantolisis secundaria a la acción de anticuerpos circulantes. Tanto los factores genéticos como los ambientales juegan un papel importante en su desarrollo. Se ha observado que los pacientes desarrollan diferentes manifestaciones clínicas cuando se exponen a diferentes factores ambientales; sin embargo, existen muy pocos estudios sobre los factores de riesgo asociados.

Objetivo: Conocer la frecuencia de presentación de los factores exógenos que se han asociado a pénfigo en la literatura internacional en pacientes atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México (HGM).

Diseño: Estudio observacional, descriptivo, transversal, tipo encuesta.

Material y Métodos: Se diseñó y aplicó verbalmente un cuestionario para obtener información sobre la frecuencia de los posibles factores ambientales, ocupacionales y alimenticios relacionados con el desarrollo de la enfermedad, así como si el tabaco podría constituir un factor protector para el desarrollo de la enfermedad, la relación del pénfigo con otras enfermedades y la época del año en que es más frecuente el inicio de la sintomatología. Se tomó una muestra intencional, no aleatoria de todos los pacientes con diagnóstico de pénfigo que acudieron a consulta al HGM entre marzo y junio de 2006. Se analizaron los resultados obtenidos mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión.

Resultados: Se incluyeron en el estudio a 40 pacientes, 16 (40%) hombres y 24 (60%) mujeres; el rango de edad fue de 21 a 71 años; y el rango de tiempo con la enfermedad fue de 2 a 15 años; 34(85%) pacientes tenían pénfigo vulgar. Los sitios de inicio del pénfigo más frecuentes fueron piel cabelluda 17 (42%) y boca 15 (37%). En 23 (56.5%) pacientes se encontró antecedente de vivienda cercana a fuente de agua estancada; 17(42.5%) vivían cerca a cultivos, con exposición a pesticidas en el 52.9% y a fumigación aérea en el 35.2%. El 80% habían realizado actividades laborales de riesgo. Las enfermedades asociadas más frecuentes fueron hipertensión en 14(35%) pacientes y diabetes en 8 (20%); 15(38%) pacientes refieren evento potencialmente estresante previo a la enfermedad. Se encontró tabaquismo positivo al momento del diagnóstico en 12 (30%) pacientes.

No se encontraron diferencias significativas en los análisis por sitio de inicio de la enfermedad para ninguna de las variables estudiadas.

Conclusiones: En México existe poca información sobre los factores de riesgo específicos para el desarrollo de pénfigo en nuestra población. Este estudio nos ha permitido conocer y describir las características de nuestra población e identificar los posibles factores ambientales relacionados con el pénfigo. Aún es necesario realizar estudios epidemiológicos que incluyan casos y controles para identificar claramente los factores de riesgo particulares a nuestro medio que pueden o no ser compartidos con los descritos por la literatura internacional.

II. INTRODUCCIÓN

El término pénfigo engloba un conjunto de enfermedades autoinmunes caracterizadas por la formación de ampollas en piel y/o mucosas ocasionadas por acantolisis secundaria a la acción de anticuerpos circulantes contra desmogleínas, desmocolinas, plaquiglobinas y receptores colinérgicos.

¹⁻² Para el desarrollo del pénfigo es necesaria la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales, muchos de los cuales aun se encuentran en estudio.

El pénfigo se divide básicamente en los siguientes grupos:

1. Pénfigo Profundo

a. Pénfigo Vulgar

- Mucosa Dominante
- Cutáneo Dominante
- Mucocutáneo

b. Pénfigo Vegetante

- Tipo Neumann
- Tipo Hallopeau

2. Pénfigo Superficial

a. Pénfigo Foliáceo

1. Pénfigo endémico: *fogo selvagem* y el endémico de Colombia
2. Pénfigo no endémico: Cazenave

b. Pénfigo eritematoso: Senear-Usher

3. Pénfigo Paraneoplásico

4. Pénfigo inducido por medicamentos
5. Pénfigo Herpetiforme
6. Pénfigo IgA
 - a. Dermatitis Pustular subcórnea
 - b. Neutrofílico intraepidérmico

Cabe mencionar que además de éstas variedades existen reportes aislados de coexistencia de diferentes formas de pénfigo y de transformación de una variedad a otra dentro del mismo paciente.

La presentación clínica es insidiosa, en la serie realizada por Chams-Davatchi la localización inicial en mucosa oral correspondió al 62%, 13% tuvieron inicio en piel cabelluda, 3% en región periumbilical y generalizada en 3%.⁴¹ Otros sitios menos involucrados son el esófago, la conjuntiva, la mucosa nasal, el ano, la vagina y el cervix, esta última localización puede interpretarse inicialmente en estudios de papanicolau como displasia o neoplasia.³⁻⁶

En el pénfigo vulgar, la ampolla es flácida, de contenido seroso, al romperse deja áreas denudadas y costras melicéricas; se forma a nivel suprabasal y los anticuerpos se encuentran dirigidos contra la desmogleína 3 con o sin anticuerpos contra desmogleína 1, a diferencia del pénfigo foliáceo en donde la acantolisis ocurre a nivel subcórneo con anticuerpos contra la desmogleína 1.⁷ Por otra parte, existen diversas características que distinguen al pénfigo paraneoplásico, tales como el severo involucro a mucosas asociado a manifestaciones cutáneas tipo eritema polimorfo, la necrosis de queratinocitos, acantolisis intraepidérmica y los anticuerpos contra proteínas citoplasmáticas de la familia de plaquinas y desmogleínas.⁸

Gracias a la introducción de tratamientos corticoesteroides y otros medicamentos inmunosupresores la mortalidad de esta enfermedad ha disminuido a menos del 10%, sin embargo ha incrementado la morbilidad secundaria al efecto adverso de estos medicamentos provocando que muchos pacientes mueran no tanto por la enfermedad sino por las complicaciones asociadas a éstos, siendo la más frecuente la asociación a diabetes mellitus, otras han sido hipertensión arterial, reactivación de tuberculosis, necrosis avascular, cataratas, aspecto cushinoide y candidiasis.⁹⁻¹²

A. Epidemiología

La mejor manera para evaluar los factores de riesgo para una enfermedad es a través de estudios epidemiológicos.¹³ Sin embargo, existen muy pocos estudios sobre la epidemiología en pénfigo. Su incidencia varía entre 0.8 a 34 por millón de habitantes dependiendo el área geográfica estudiada y los factores étnicos. Los lugares en donde se ha encontrado el mayor número de casos corresponden a Brasil e Israel. Las regiones en donde se ven más casos son siempre zonas de tipo rural independientemente del país estudiado.¹⁴⁻¹⁷

En Israel, Norte América y Europa, hasta el 80% de los casos pertenecen a la variedad de pénfigo vulgar, sin predominio de sexo, siendo la edad mas frecuente de presentación entre la cuarta y la sexta década de la vida. A diferencia de Brasil en donde el predominio es la variedad conocida como *fogo selvagem* con un pico de incidencia entre la segunda y tercera década de la vida.¹⁸⁻¹⁹ Por otra parte, en regiones como Sudáfrica y Tunez se ha observado una mayor incidencia de pénfigo foliáceo en pacientes del sexo femenino, con una relación (mujeres: hombres) de 5.2:1.^{9,20,21} En México, en la tesis de posgrado de la Dra. Paredes en el año 2002, se encontró en el Hospital General de México que el 48% de los pacientes provenían del Distrito Federal y del Estado de México con relación hombre:mujer 1:1.2, con una edad media de inicio de la enfermedad de 42 años.

22

Tanto los factores genéticos como los ambientales juegan un papel importante para el desarrollo de pénfigo. Se ha observado que pacientes con la misma predisposición genética desarrollan diferentes manifestaciones clínicas cuando se exponen a diferentes factores ambientales.

23

B. Factores Genéticos

Los estudios epidemiológicos realizados en diferentes poblaciones indican que los factores genéticos son imprescindibles para el desarrollo de la enfermedad. Aunque han sido difíciles de identificar, en general se han involucrado algunos antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad tipo HLA I (A,B,C) y predominantemente antígenos del tipo HLA II (DR, DQ) como B35, B1*0402, B44, CW4, DR6, DR4, DR14, DQB1* 0503, DQ4 y DQ8, si bien también podrían participar otros antígenos diferentes como ciertos haplotipos variables en la desmogleína 3(DSG3*TCCTC y DSG3*TCCCC) e IL-10, genes transportadores asociados al procesamiento de

antígenos.²⁴⁻²⁷ También se ha observado que la presencia de antígenos como DR11, DQ7 y DQ2 podrían tener un efecto protector contra la enfermedad.²⁸

En estudios realizados con pacientes mexicanos, el HLA-DR14 (DR6) fue el más común. En la variedad foliácea se observó que el alelo HLA-DRB1*0101 está fuertemente asociado con esta variedad clínica y su presencia en nuestra población representa un riesgo relativo muy elevado para padecer la enfermedad; estos resultados difieren a los encontrados en otros estudios de esta variedad en donde los alelos mas comunes son el DRB1*0102, *1406, *1402 y el *0404.²⁹⁻³⁰

Gracias a estudios en pacientes con la variedad *fogo selvagem* en áreas endémicas como la reservación de Limao Verde en Brasil han surgido nuevas hipótesis sobre el desarrollo de la enfermedad. En estos estudios se ha propuesto que el fenotipo de la enfermedad se define por la activación de cierto tipo de epitopes. Por ejemplo, en ésta variedad, en la primera etapa en donde los pacientes aun se encuentran libres de la enfermedad, es probable que un antígeno de tipo ambiental con una secuencia homóloga con el dominio EC5 de la desmogleína 1 dispare la respuesta de anticuerpos inicial contra este dominio. En la segunda etapa, se difunde la activación de epitopes en individuos con predisposición genética lo que produce anticuerpos contra los epitopes EC1 y EC2. Se calcula que el periodo de incubación entre estas dos etapas es de aproximadamente 7 años.³⁰⁻³² Por lo tanto, es necesario determinar el papel de los factores ambientales en el desarrollo de pénfigo para comprender mejor la enfermedad.

C. Factores Ambientales

Es indudable que los factores ambientales inducirán pénfigo en los pacientes genéticamente predisuestos, se piensa que estos factores podrían inducir la exposición de autoantígenos con el desarrollo subsecuente de una autoinmunidad de tipo humoral progresiva, disregulación de citocinas y activación de factores que causan necrosis de los queratinocitos ofreciendo mecanismos para la liberación de proteínas intracelulares que posteriormente serán expuestas a células T y B.^{23,33} Para el estudio de éstos factores epidemiológicos, Brenner y Mashiah sugieren tomar en cuenta el acrónimo PEMPHIGUS: pesticidas (**PE**sticides), malignidad (**Mal**ignancy), fármacos (**Phar**maceuticals), hormonas (**H**ormones), infecciones (**Inf**ections), gastronomía (**G**astronomy), luz ultravioleta (**U**ltraviolet Light) y estrés (**S**tress). Es importante recalcar que se ha visto que al controlar la exposición a estos factores los pacientes mejoran considerablemente requiriendo menor dosis de esteroide por menor tiempo.³⁴

a. Factores Endógenos

HORMONAS

Si el efecto antiestrogénico del cigarro de fumadores o el estrogénico de los pesticidas contribuye al desarrollo del pénfigo se esperaría una mayor prevalencia en mujeres premenopausicas, posmenopausicas con reemplazo hormonal o en pacientes obesos.³⁵ Se han reportado algunos casos en donde la enfermedad se exacerba con la menstruación, el uso de anticonceptivos orales y la administración de progesterona intradérmica; en otras ocasiones pueden inducir recurrencias locales durante el periodo de remisión, por lo que se deben utilizar por tiempo limitado.^{36,37}

La presencia de pénfigo durante el embarazo es muy rara, en algunos casos, aparece como la primera manifestación de la enfermedad y en otros puede precipitar un nuevo brote. En estas pacientes el control de la enfermedad es más fácil con menor dosis de prednisona y en ocasiones pueden encontrarse sin tratamiento.³⁸ La transmisión transplacentaria de antígenos es poco frecuente y en caso de darse los anticuerpos desaparecerán en las primeras 3 semanas de vida del producto. Algunos casos se han relacionado a partos prematuros y rara vez en abortos.³⁸⁻⁴⁰

ESTRÉS EMOCIONAL

Si bien la piel actúa como reflejo somático en ciertos estados emocionales como la agresión y el prurito, ansiedad e hiperhidrosis, entre otros, ninguno de estos estados se cree que sea esencialmente psicógeno, ya que generalmente son resultado de diferentes factores en donde el factor emocional es sólo uno de muchos otros que pueden intervenir en el desarrollo de la enfermedad.^{9,23,41,42} El papel de factores psicológicos para la inducción de pénfigo ha sido poco reconocido.¹¹ La asociación de factores psicológicos con pénfigo se realizó por primera vez en 1965 en un estudio realizado por Perry y Brunsting en pacientes con pénfigo foliáceo. No fue sino hasta 1984 cuando se describe su papel en los pacientes con pénfigo vulgar. Tamir y colaboradores describieron un caso de una mujer con pénfigo vulgar que no mejoró con el tratamiento convencional hasta que no se inició posteriormente un ansiolítico.⁴³

En algunos estudios se ha observado que los pacientes con pénfigo sufrieron de algún evento emocionalmente importante hasta un año antes del desarrollo de la enfermedad o que sufrían de algún trastorno de la personalidad, por lo que algunos pacientes podrían beneficiarse de tratamiento con ansiolíticos.⁴⁴ Tsankov lo relacionó en un 14.86% de los casos como el factor precipitante de la enfermedad.²⁰

NEOPLASIAS

En relación al pénfigo paraneoplásico, generalmente se asocian a enfermedades linfoproliferativas como linfoma no Hodgkin, linfoma de células T, enfermedad de Castleman, macroglobulinemia de Waldenström; rara vez se asocia a neoplasias sólidas como timoma, adenocarcinoma pancreático, carcinoma broncogénico y carcinoma cervicouterino.^{8,45}

En series como la de Tallab no se ha reportado ninguna asociación a neoplasia a diferencia de los casos en Sofía donde se encontró una relación hasta del 9.46%, porcentaje similar al referido por Tsankov, siendo en esta serie la neoplasia más asociada el carcinoma mamario, aunque refiere otras asociaciones como tumores cerebrales, cáncer de próstata, cervicouterino, leucemia, linfoma y timoma.^{16,46}

INFECCIONES

La activación de pénfigo podría ser secundaria a infecciones debido a que activan la respuesta inmune de tipo celular.³⁴ En general, se ha vinculado a virus como *Herpesviridae* y *Virus del Papiloma Humano*; del mismo modo, se ha asociado a bacterias como *Staphylococcus aureus*; finalmente, existen algunos casos publicados asociados a la aplicación de vacunas como difteria, tétanos y ántrax.⁴⁷

En cuanto a la familia del *herpesvirus*, se han identificado como probables desencadenantes de la enfermedad al *citomegalovirus*, *Epstein Barr*, *herpesvirus-6*, *varicella-zoster* y recientemente al *herpesvirus-8*, quienes al activar interferones y ciertas citoquinas favorecen un cambio de respuesta TH1 a Th2, por lo que podría ser importante evitar la activación de éstos virus.^{36, 48, 49}

OTRAS ENFERMEDADES RELACIONADAS

Se ha encontrado relación del pénfigo con otras entidades en menos del 1% de los pacientes, excepto por las secundarias al tratamiento de la enfermedad.⁴³ También se ha relacionado a enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide, además de otros padecimientos infecciosos como abscesos pulmonares y cerebrales.^{36,43,48, 50-52,54-55}

b. Factores Exógenos

AMBIENTE

En Brasil se ha establecido una clara relación entre el pénfigo y la exposición de piquetes por *Simulium*, la ubicación de la vivienda de los pacientes en una distancia entre 10 a 15 km de ríos y la época del año. Durante la época de calor aumenta la exposición solar y durante la temporada de lluvias se favorece la multiplicación de insectos. Tur y Brenner consideran que durante esta última época, se elevan los niveles de taninas en el agua. Al parecer, las taninas inhiben enzimas que causan deprivación de iones, se unen a los desmosomas y tienen un efecto citotóxico en los linfocitos lo que lleva a la acantolisis. Además, precipitan metales como el hierro y reaccionan con compuestos orgánicos que reaccionan con taninas.⁵⁶⁻⁵⁷ Por otra parte, las personas al lavar su ropa en los ríos, pueden favorecer la liberación de compuestos químicos como el formaldehído.

Dentro de las observaciones recientes, se ha encontrado una respuesta cruzada contra el dominio EC5 de la desmogleína 1 en pacientes que sufrieron picadura por artrópodos causantes de oncocercosis, y enfermedad de Chagas en quienes se perpetua la respuesta inmunológica por una continua exposición a anticuerpos contra esta desmogleína, lo que se ha observado en pacientes genéticamente predispuestos que son expuestos continuamente a los agentes sensibilizantes.³²

Otro de los lugares en donde se ha estudiado ampliamente la relación del ambiente con el pénfigo es en Colombia, sobretudo en la región de El Bagre. Este lugar, al igual que en otros sitios de casos de pénfigo endémico, es un área rural en donde los pacientes tienen pocos hábitos higiénicos y carecen de un adecuado sistema de alcantarillado. Los pacientes de ésta región suelen realizar actividades del campo y minería, con exposición solar de más de 6 horas diarias.¹⁹ Algunos pacientes presentan lesiones de 6 a 12 meses después de mudarse a estos lugares.

EXPOSICIÓN SOLAR

Es indudable el papel de la radiación ultravioleta y la radiación UVA en la fisiopatogenia de la enfermedad, ya que induce la producción de IL-1 y proteínas de fase aguda, aumentando la quimiotaxis de neutrófilos, al mismo tiempo que disminuye la respuesta a las IL-3, IL-6 y factores estimulantes de colonias, aumenta la acción de enzimas proteolíticas.^{36,58} En un estudio realizado por Kyriakis y colaboradores se encontró que sólo el 25.7% tenía exposición solar ocasional, 25.7% exposición regular y 48.6% exposición solar intensa.⁵⁸

ÉPOCA DEL AÑO

Para el desarrollo de pénfigo es necesaria una exposición repetida a ciertos factores ambientales. Se ha observado un incremento de casos en áreas endémicas durante la época de lluvias, mientras que en la India se ha reportado una disminución de casos durante el invierno. Es importante tomar en cuenta que con las variaciones estacionales hay también diferencias en la exposición solar, la humedad, la proliferación de ciertos insectos y el consumo de ciertos alimentos que son factores importantes para el desarrollo de pénfigo.⁵⁹ El calor y la humedad favorecen la descomposición de las taninas en el agua; así mismo, es posible que las exacerbaciones durante el verano se deban a que el calor libera un mayor número de antígenos de la epidermis.⁹

Tsankov encontró que la mayoría de los pacientes el primer brote aparecía en abril, mayo y agosto hasta en el 74.7% de sus pacientes, con sólo 25,4% en el invierno.²⁰ Kyriakis comprobó variaciones en la seropositividad de los pacientes asociadas a los cambios de estación, encontrando el primer ataque en los meses de verano hasta en un 42.8% teniendo mayor extensión de la enfermedad de invierno a verano y un curso más lento en otoño.⁵⁸

PESTICIDAS Y FERTILIZANTES

En estudios de distintas áreas geográficas el porcentaje de exposición a pesticidas de estos pacientes varía de 29.7% a 66.7%.³⁴ Los primeros casos de pénfigo asociados al contacto de sustancias tóxicas fueron descritos por Lynfield en 1973.⁶⁰ Los resultados de diversas investigaciones sobre la exposición a pesticidas como factor de riesgo para el desarrollo de pénfigo son contradictorios, por una parte se han encontrado casos asociados al contacto con pesticidas como

los que contienen sulfato de cromo, fosfamidas y b 14 clorfenoxi-a-I,I-dimetil-etil-OH-1,2,4-triazol-I-etanol; por otra parte, en un estudio en pacientes con pénfigo endémico se encontró que la exposición a insecticidas no representaba en realidad un factor de riesgo para la enfermedad.^{60,61}

Brenner, a dado particular atención a los casos en los que existe relación entre la enfermedad y la exposición a pesticidas, denominándolos pénfigos por contacto, ya que se ha visto que la dermatitis por contacto parece ser el primer paso en el desarrollo de éstos casos, sobretodo en los sitios en contacto con los pesticidas como palmas y región periumbilical. Los síntomas de dermatitis aguda aparecen pocas horas después del contacto y los referentes a una dermatitis alérgica como prurito y vesículas unos días después.⁶¹

Algunos casos se han relacionado al 1,3 dicloropropeno utilizado para fumigar el suelo. Éste, al parecer penetra el hule de los zapatos que utilizan los trabajadores produciendo una dermatitis por contacto a nivel de plantas, con la aparición subsecuente de lesiones ampollas en las mucosas oral y genital como fase transicional antes de la aparición del pénfigo.⁶⁰

Los pesticidas organoclorados son compuestos hormonalmente activos, teniendo un efecto estrogénico al igual que el dihidrodifeniltricloroetano (DDT) y los fenoles policlorinados.²³ Al parecer existe un mayor efecto de éstos en las mujeres premenopáusicas.

Los pesticidas organofosforados bloquean el canal nicotínico acetilcolinesterasa favoreciendo la acumulación de acetilcolina en los receptores. La exposición crónica a estos compuestos genera tolerancia a su toxicidad, que se asocia a una disminución de la densidad de receptores muscarínicos y nicotínicos a nivel de sistema nervioso central y periférico, y a nivel cutáneo se traduciría como una reducción de la adhesión celular.²³ Otro posible mecanismo de acción, es que los organofosforados actúen indirectamente como agonistas colinérgicos, lo que puede promover la disregulación de los antígenos del pénfigo.³⁵

Los isotiocinatos son productos de la descomposición de pesticidas y hule (tioureas, tiocarbamatos) que también se han relacionado al fenómeno de acantolisis²³

OCUPACIÓN

En un estudio realizado por Krain, se encontró que una de las causas asociadas a pénfigo se relaciona a exposiciones laborales como la jardinería, fotografía y exposición a solventes industriales; actividades donde existe exposición a diversos químicos poco identificados.⁶⁰ Se ha observado que muchos de estos pacientes tienen una mayor exposición a vapores producto de la industria, la destilación de metales, los recubrimientos metálicos, la manufactura de baterías, las imprentas y las plantas químicas.²³

Metales como el cadmio podrían favorecer la supresión de la respuesta de hipersensibilidad inmediata y la disminución de niveles de IgG, al igual que el níquel y el cromo que se han implicado en la disregulación de la respuesta inmune.²³ Es importante mencionar que es necesaria una exposición prolongada de la sustancia, ya que esto lleva a la alteración de la estructura epidérmica con la formación de neoantígenos y la subsecuente producción de antígenos del pénfigo. Otra teoría es que estas sustancias activan directamente enzimas que disgregan a los queratinocitos o inhiben su agregación.⁶¹

ALIMENTOS

Aunque es difícil valorar adecuadamente el papel de la dieta en el desarrollo de pénfigo, ésta ha recibido especial interés en los últimos años, ya que la mucosa oral es el sitio de contacto primario con algunos factores desencadenantes de la enfermedad. Se ha identificado que algunos alimentos favorecen el desarrollo de ésta enfermedad debido a que presentan una estructura molecular similar a medicamentos con grupos tiol, fenol y taninas que interactúan con diversas proteínas; además de que en ciertas regiones se ha observado que el inicio de la enfermedad se ve relacionado a las variaciones de consumo de estos alimentos en determinadas épocas del año.⁶²

Dentro de los alimentos involucrados se han considerado al mango, la mostaza, el coco y la nuez, entre otros. La mostaza es miembro de la familia *Cruciferae* junto con otros alimentos como la calabaza, la coliflor, el brócoli, el rábano, el nabo, los extractos de semillas y las raíces que producen isotiocinatos formados a partir de la hidrólisis de tioglucósidos, componentes inmunológicamente reactivos que pueden producir acantolisis mediada por anticuerpos o bien

pueden incorporarse a la epidermis produciendo una acantolisis bioquímica no inmunológica de manera similar a la que produce el grupo tiol de los medicamentos.⁶²

Se ha visto que los compuestos alil y taninas son inmunológicamente reactivos. Las taninas, además aumentan el factor liberador de neutrófilos.⁶³ Dentro del grupo de plantas *Allium* se incluyen vegetales como especies, cebolla, puerro, cebollinas y ajo. Las especias contienen altos contenidos de taninas al igual que el té, dentro de los alimentos con taninas encontramos a las cerezas, aguacate, plátano, manzana, pera, durazo, café, cocoa y ajo y algunas bebidas como la cerveza contienen aditivos tánicos.

El ajo contiene varios compuestos activos como grupos disulfuros, tiol, y alil como dialiltiosulfinato, alilmetiltiosulfinato, alilmercaptanos entre otros, que se han probado producen acantolisis en piel *in vitro* a concentraciones mayores a 6mM que es la mitad de lo que se requiere con el uso de medicamentos con grupo tiol, además, una fracción de éste aumenta la citotoxicidad y proliferación de los linfocitos a través de interleucina-2 y concavalina A.⁶²⁻⁶³ En relación al mango, pistaches y cacahuates, estos contienen urushiol en la cáscara y las hojas lo que podría ocasionar una especie de alergia por contacto o reacción cruzada.⁶² El aspartame es un endulzante de tipo fenol igual que el benzoato de sodio, la vanilina y el ácido cinámico que se encuentra en las manzanas, uvas, piñas, naranjas y tomate. Los pinenos son otros compuestos fenólicos en el tomate, papa, mango y plátano⁶³

En sujetos genéticamente predispuestos, el consumo de estos grupos de alimentos podría causar una acantolisis química, la liberación de ciertos antígenos o interferir con el balance inmunológico a través de una reacción antígeno- anticuerpo.^{36,50}

Es probable que los grupos tiol y fenólicos que se encuentran en alimentos puedan inducir o exacerbar el pénfigo y lo que es más, en aquellos casos en los que la enfermedad se desencadenó por medicamentos una vez suspendidos, los pacientes no mejoren debido al consumo de estos alimentos.⁵⁰

MEDICAMENTOS

Algunos medicamentos pueden desencadenar o exacerbar el pénfigo por una reacción alérgica con o sin involucro de una reacción inmunológica. En general, estos fármacos se pueden dividir en dos grandes grupos según su estructura química: los sulfhidrilos (tiol) y los medicamentos no-tiol.^{51,64-65} Algunos autores consideran que la frecuencia de pénfigo secundario a medicamentos con grupos tiol y fenol se encuentra subestimada ya que en muchas ocasiones el paciente no refiere éste antecedente como tal y es difícil comprobar su papel en el caso de fármacos que se toman ocasionalmente como es el caso de las cefalosporinas o la aspirina.⁶⁶⁻⁶⁷ Hoy en día es aceptado que cualquier medicamento con un grupo sulfhidrilo como penicilamina y el captopril son capaces de producir pénfigo a través de acantolisis no mediada por anticuerpos, mientras más estable sea el grupo tiol más potencial acantolítico se tiene.^{50, 64} aunado a la susceptibilidad del paciente.⁶⁸ Se piensa que este grupo es el responsable hasta en el 80% de los casos asociados a medicamentos.^{36,6} También se ha sugerido que los medicamentos con grupo tiol producen acantolisis a través de la inhibición de enzimas que favorecen la agregación de queratinocitos como la γ -glutamyl transpeptidasa y la transglutaminasa de queratinocitos y a través de la activación de enzimas que favorecen la disgregación de éstos como las proteasas, el activador de plasminógeno, formación de neoantígenos y producción de autoanticuerpos.⁴⁴

La penicilina a través de su degradación hidrolítica se convierte en penicilamina, la cual es uno de los fármacos más relacionados al desarrollo de pénfigo, sobretodo en su variedad foliácea, cuando se consume por más de 6 meses, lo que la convierte en uno de los medicamentos que se consideran tienen un grupo tiol “enmascarado” junto con el piroxicam.^{13, 46,68} Recientemente se ha hecho mención sobre el captopril y su influencia en la activación de proteínas de choque térmico, así como su influencia en el arreglo de fibras de actina como sucede en la apoptosis.⁶⁹ Otros fármacos con grupo fenol a tomar en cuenta son la levodopa, enalapril, heroína, rifampicina, morfina, el fenobarbital, interferones, interleucinas y el imiquimod.^{36, 46, 67,70}

Uno de los mecanismos involucrados en el desarrollo del pénfigo es en relación al comportamiento de los linfocitos ya que alteran a los linfocitos T supresores, lo que libera clones de células B que llevan otros anticuerpos.⁶⁸

Las taninas reaccionan con neurolépticos y antidepresivos tricíclicos formando complejos.

Los síntomas prodrómicos del pénfigo asociado a fármacos son inespecíficos, en ocasiones se presenta como reacciones morbiliformes, eritemas anulares, urticaria con la posterior aparición de ampollas; en otros casos la principal forma de presentación es la variedad foliácea. El curso de la enfermedad puede ser variable ya que en algunos casos desaparece al suspender el fármaco, mientras

que en otros persiste a pesar de haberlo suspendido.⁶⁸ Los fármacos continúan siendo el factor exógeno más frecuentemente implicado en el desarrollo del pénfigo.³⁶

TABACO

Se ha encontrado una menor prevalencia de fumadores en pacientes con pénfigo. La serie de Sullivan y cols reporta sólo 16.6% de fumadores.³⁵ Brenner postula que el riesgo para el desarrollo de pénfigo es menor para los fumadores y exfumadores; se han reportado algunos casos que mejoran al empezar a fumar y empeoran al suspenderlo.⁷¹ Con el tabaco se ha observado un aumento en la queratinización en la mucosa oral siendo la superficie más resistente a la formación de ampollas.⁷¹ Los queratinocitos tienen receptores muscarínicos y nicotínicos en sus membranas que regulan la adhesión entre estas células. La nicotina, al interactuar con los receptores nicotínicos, aumenta la adhesión, disminuye la acantolisis y estimula la migración de los queratinocitos para cicatrizar las erosiones. Es probable que este sistema se encuentre alterado en estos pacientes.⁷² Así mismo, el óxido nítrico afecta la presentación de antígenos y tiene un efecto citotóxico.

Se ha considerado que la nicotina podría tener un efecto en el sistema inmune al disminuir la producción de inmunoglobulinas y de ciertas citoquinas proinflamatorias como IL-1b y FNT- α y la relación de células T colaboradoras/supresoras, así mismo eleva los niveles de glucocorticoides endógenos produciendo un estado de inmunocompromiso.

Por otra parte, el benzopireno es un hidrocarbon aromático policíclico relacionado al tabaco que suprime la producción de linfocitos B.²³

Finalmente, se ha encontrado que el tabaco tiene un efecto antiestrogénico, lo contrario a lo observado en ciertos pesticidas como el diclorodifenildicloroetileno y los que contienen fenoles policlorinados.²³

OTROS

Hay casos relacionados a radiación, quemaduras térmicas (por lo que también se sugiere evitar el contacto con bebidas y alimentos calientes), exposición a químicos y tatuajes de henna.^{52, 73-}

III. Justificación

Se han observado cambios en la epidemiología del pénfigo en los distintos países del mundo, lo que hace necesaria la realización de estudios para tratar de identificar los factores ambientales relacionados con la enfermedad, así como las posibles zonas endémicas de los pacientes con pénfigo en nuestro medio, ya que en la actualidad existen pocos estudios en relación a estos aspectos en nuestra población. De esta manera será posible tener una mejor comprensión de enfermedad, lo que nos permitirá ofrecer una mejor atención a nuestros pacientes

IV. Objetivo

Objetivo Principal

Conocer la frecuencia de presentación de los factores exógenos que han asociados en la literatura internacional a pénfigo en pacientes que asistieron a consulta en la Clínica de Ampollosas del Servicio de Dermatología del Hospital General de México (HGM) entre marzo de 2006 y junio de 2006.

Objetivos Específicos:

- Identificar la influencia del medio ambiente para el desarrollo del pénfigo.
- Identificar y describir las ocupaciones que podrían relacionarse al desarrollo del pénfigo, previamente descritas como riesgosas.
- Identificar y describir los posibles alimentos relacionados al pénfigo.
- Identificar si existen diferencias entre el sitio de inicio de pénfigo con el antecedente de tabaquismo y los pacientes no fumadores.
- Identificar si existen diferencias entre el sitio de inicio del pénfigo de acuerdo al nivel de exposición solar.
- Conocer la frecuencia de presentación de pénfigo en asociación con otras enfermedades.

V. Material y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal, tipo encuesta.

Universo de Trabajo

Para la realización del estudio se tomó una muestra de manera intencional, incluyendo a todos los pacientes con diagnóstico de pénfigo que fueron atendidos en la clínica de enfermedades ampollas del Hospital General de México entre marzo de 2006 y junio de 2006.

Variables

Diagnóstico de Pénfigo

Diagnóstico de pénfigo confirmado por estudio histopatológico. Se clasificó de la siguiente manera:

1. Pénfigo Vulgar
2. Pénfigo Foliáceo
 - a. Pénfigo eritematoso: Senear-Usher

Sitio Actual de Residencia

Se refiere a la zona del país en la que habita actualmente el paciente. Se asignó un valor nominal a cada categoría: 1) rural; 2) urbana.

Origen del paciente 2

Se refiere al sitio en el que habitaba el paciente al momento del inicio de la enfermedad. Se asignó un valor nominal a cada categoría: 1) Aguascalientes, 2) Baja California... Se incluyeron todos los estados.

Cercanía a fuentes de agua estancada

Se refiere a la cercanía de las viviendas a alguna fuente de agua estancada en una distancia no mayor de 10 km. Se asignó un valor nominal a cada categoría:

1. Si vive cerca de una fuente de agua dentro dicha distancia.
2. No vive cerca de una fuente de agua dentro de dicha distancia.

Tipos de fuentes de agua estancada

Se refiere al tipo de fuente de agua estancada. Se asignó un valor nominal a cada categoría:

- 1) río, 2) canal, 3) ciénega, 4) bomba, 5) fosa de oxidación, 6) laguna y 7)pozo.

Cercanía a cultivos

Se refiere a la cercanía de las viviendas a algún cultivo en una distancia no mayor de 10 km.

Se asignó un valor nominal a cada categoría: 1) Vivienda cercana, 2) Vivienda no cercana.

Exposición a pesticidas

1. Si se ha expuesto.
2. No se ha expuesto.

Exposición a fertilizantes

1. Si se ha expuesto.
2. No se ha expuesto.

Exposición a fumigación área

1. Si se ha expuesto.
2. No se ha expuesto.

Contacto con animales

Se refiere a la convivencia diaria con animales. Se asignó un valor nominal: 1) si, 2) no.

Participación en ocupaciones de riesgo

Se refiere a haber sido empleado en ocupaciones en las que el paciente se expuso a sustancias químicas industriales consideradas de riesgo. Entre las ocupaciones consideradas de riesgo se encuentran: campo, jardinería, metalurgia, fotografía y empleos que impliquen la exposición a solventes. Se codificó asignando un valor nominal: 1) sí, 2) no.

Ingesta de alimentos con grupo tiol, fenol o taninos

Se refiere al consumo de alimentos del grupo tiol, fenol o taninos, tales como: aguacate, ajo, aspartame, brócoli, cacahuete, café, calabaza, cebolla, cereza, cerveza, chile, cocoa, coliflor, durazno, jitomate, mostaza, mango, manzana, naranja, papa, pera, piña, pistaches, plátano, té, tomate verde, uva, vainilla. Se asignó un valor nominal de acuerdo a la frecuencia de consumo de dichos alimentos:

1. Nunca: el paciente refiere que no consume alimentos de este grupo o que lo hace menos de una vez al mes.
2. Mensual: el paciente refiere que consume estos alimentos al menos una vez cada 30 días.
3. Semanal: el paciente refiere que consume estos alimentos al menos 1 vez cada 7 días
4. Diario: el paciente refiere que consume estos alimentos al menos 1 vez al día.

Hormonas femeninas

Se refiere a la relación de la enfermedad con uso de anticonceptivos, reemplazo hormonal o embarazo. Se codificó asignando un valor nominal: 1) sí usó, 2) no usó.

Enfermedades concomitantes

Se refiere al diagnóstico de enfermedades adicionales al pénfigo como diabetes mellitus, hipertensión arterial, otras endocrinopatías, neoplasias, herpes, otras enfermedades y otras dermatosis. Se asignó un valor nominal de acuerdo al momento de su diagnóstico: 1) nunca, 2) antes del inicio del pénfigo, 3) después del inicio del pénfigo y 4) después del tratamiento del pénfigo.

Relación a estrés emocional

Se refiere a la relación, referida por el paciente, de un evento emocionalmente importante con la aparición del pénfigo. Se codificó asignando un valor nominal: 1) sí se relacionó a un evento, 2) no se relacionó con ningún evento.

Nivel de exposición solar

De acuerdo a los criterios de Kiriakis⁵⁸ se determinó el nivel de exposición solar en relación a sus actividades laborales y recreativas en:

1. Leve : Exposición solar mínima u ocasional
2. Regular: Exposición 15 días a un mes/año con bronceado intencional 10 años previos a la dermatosis
3. Intensa: Exposición solar ocupacional o recreacional mayor de 40 días/año y bronceado intencional 10 años antes de la dermatosis

Consumo de tabaco

Se refiere al consumo de tabaco actual, al momento del diagnóstico o al menos hasta 6 meses antes del mismo. Se asignó un valor nominal: 1) si, 2) no.

Sitio de inicio

Se refiere a la topografía de aparición de las primeras manifestaciones de la enfermedad. Se asignó un valor nominal a cada sitio: 1) boca, 2) mejillas, 3) nariz, 4) piel cabelluda y 5) tronco.

Estación del año

Se refiere a la época del año en que el paciente refiere la aparición de las primeras manifestaciones de la enfermedad. Se asignó un valor nominal a cada estación: 1) primavera, 2) verano, 3) otoño y 4) invierno.

Criterios de inclusión

Se tomaron en cuenta a todos los pacientes con diagnóstico de pénfigo corroborado histológicamente que desearan participar en el estudio.

Criterios de exclusión

Se excluyeron a los pacientes en los que no existiera confirmación histológica de pénfigo y que no desearan participar en el estudio.

Materiales

Para llevar a cabo este estudio se diseñó un cuestionario (Anexo 1) en el que se incluyó la información sobre las variables ya mencionadas. Para la inclusión de los reactivos se consideró la información reportada en la literatura internacional sobre las variables relacionadas al riesgo de pénfigo.

VII. Análisis estadístico

Se realizaron las siguientes pruebas:

- Se obtuvieron las estadísticas descriptivas para cada una de las variables para conocer su comportamiento en los pacientes con pénfigo.
- Para fines de análisis se dividió a la muestra en 2 grupos de acuerdo al sitio de diagnóstico: 1) boca y 2) otros sitios. De esta forma se buscaron diferencias significativas en la frecuencia de consumo de alimentos de riesgo.
- Del mismo modo, un segundo bloque de análisis se realizaron dividiendo a la muestra en 2 grupos por sitio diagnóstico: 1) piel cabelluda y 2) otros sitios. En esta ocasión, se buscaron diferencias significativas en la participación en actividades laborales y recreativas de riesgo.
- En ambos casos, se utilizaron las pruebas de χ^2 y T de Student, de acuerdo a las necesidades de cada caso; estableciendo un nivel de significancia estadística de al menos 0.05.
- Se elaboraron tablas de frecuencias y gráficos para la presentación de los resultados.

VIII. RESULTADOS

a) Género y edad

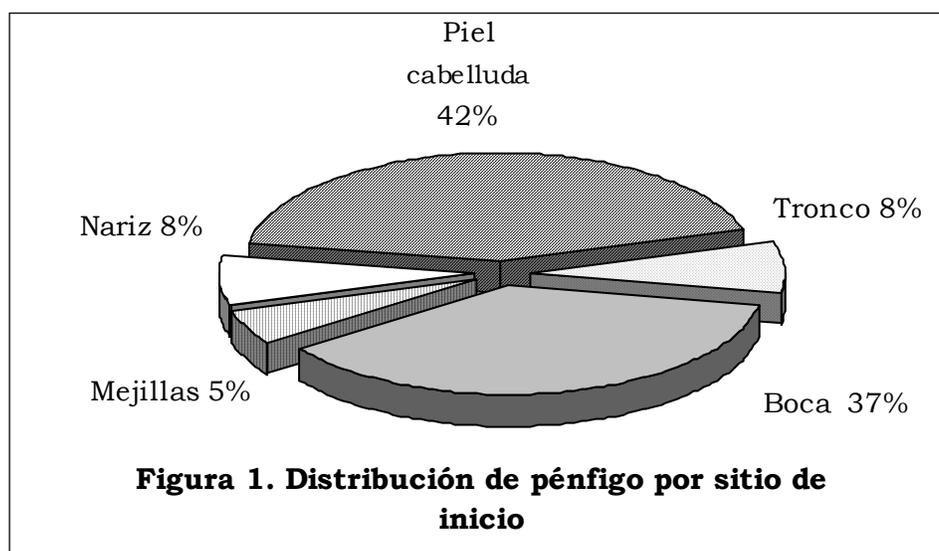
Se incluyeron en el estudio a 40 pacientes, 16 (40%) hombres y 24 (60%) mujeres, relación 1.5:1; la media de edad fue de 43.7 años (rango de 21-71 años).

b) Tiempo de evolución del pénfigo

La media de tiempo de enfermedad de 3.8 años (rango de 2 meses -15 años).

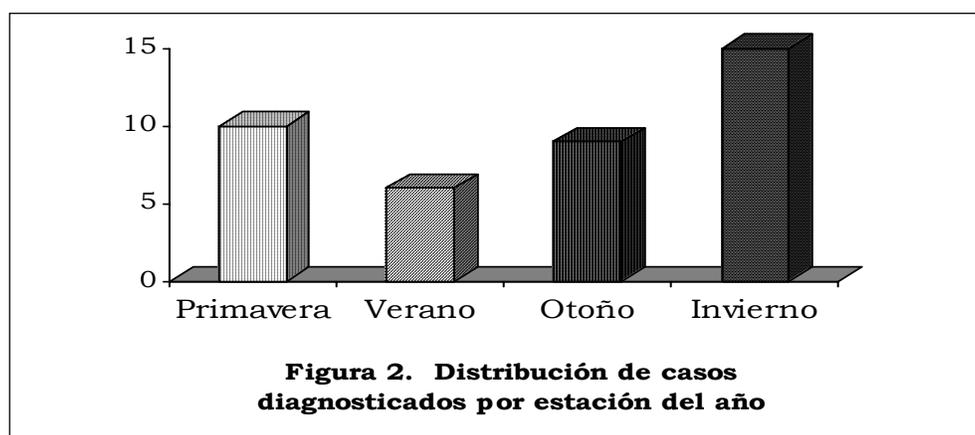
c) Tipo de pénfigo y sitio de inicio

En relación al tipo de presentación clínica, 6 (15%) pacientes cursaban con pénfigo foliáceo, siendo clasificado como eritematoso 1 de ellos, 34(85%) correspondían a la variedad de pénfigo vulgar, de éstos 2 tuvieron manifestaciones solamente en boca, 2 solo en piel y 30 en piel y mucosas. El sitio de inicio más importante fue en piel cabelluda 17 (42%), la distribución por sitios de diagnósticos se presentan en la Figura 1.



d) Época del año de inicio de la enfermedad

De los pacientes, 3(7.5%) iniciaron en enero, 9(22.5%) en febrero, 3(7.5%) en marzo, 7 (17.5%) en mayo, 4 (10%) en junio, 2 (5%) en agosto, 5(12.5%) en septiembre, 1(2.5%) en octubre, 3 (7.5%) en noviembre y 3 (7.5%) en diciembre. En primavera se desarrollaron 10 casos, verano 5, otoño 10 casos e invierno 15 casos. En la Figura 2 se presenta la distribución de casos por estación del año.



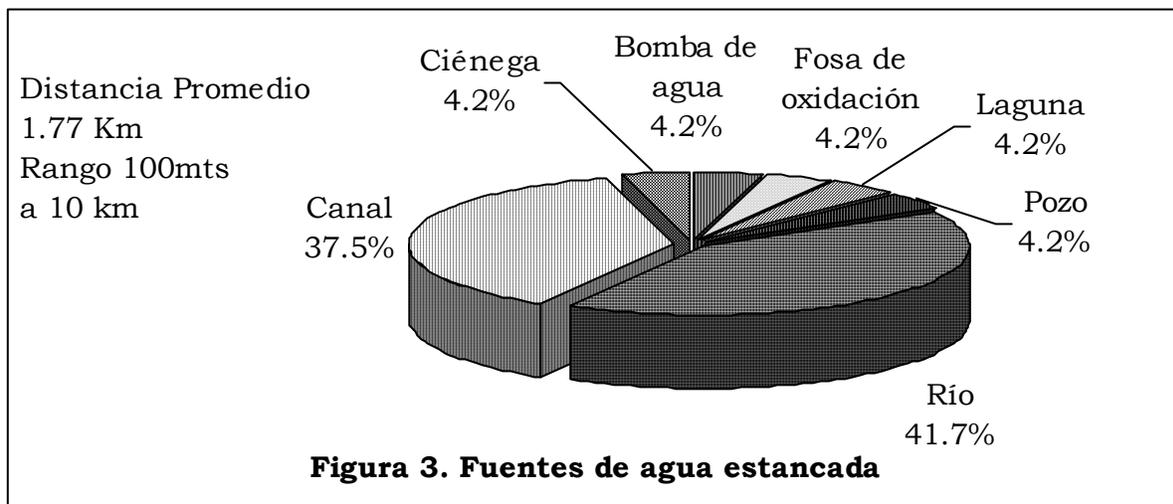
e) Lugar de residencia:

En cuanto al lugar de residencia, la media de años de habitar en el sitio actual de residencia fue de 22 años (rango de 2 meses a 50 años); con una media de residencia en el sitio de inicio de péñfigo de 22 años (rango de 2 a 45 años). El lugar de residencia de los pacientes se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribución por lugar de residencia.			
Estado	Delegación/Municipio	n	%
Distrito Federal	Iztapalapa	6	15
	Gustavo A. Madero	3	7.5
	Benito Juárez	1	2.5
	Coyoacan	2	5
	Cuahuhtemoc	2	5
	Tlalpan	1	2.5
	Xochimilco	1	2.5
Estado de México	Nezahualcoyotl	3	7.5
	Atizpan	2	5
	Cholula	1	2.5
	Coacoalco	2	5
	Ecatepc	2	5
	Huixtepec	1	2.5
	Huixtla	1	2.5
	Iztacalco	1	2.5
	Naucalpan	2	5
	Ojo de Agua	1	2.5
	San Andrés Choutla	1	2.5
	Texcoco	1	2.5
	Tlahuac	1	2.5
	Tlanepantla	1	2.5
Hidalgo	Progreso	1	2.5
Tabasco	Villahermosa	1	2.5
Veracruz	Álamo	1	2.5
Morelos	Cuernavaca	1	2.5
Total		40	100

f) Cercanía con fuentes de agua estancada

El antecedente de cercanía de las viviendas a alguna fuente de agua estancada se encontró en 23 (56.5%) pacientes, 17(42.5%) no pacientes no referían este antecedente. Dos pacientes referían estar en contacto con más de un lugar de agua estancada. En la Figura 3 se muestran la frecuencia pacientes con residencia cercana a los diferentes tipos de fuentes de agua estancada.



g) Cercanía con campos de cultivo agrícola

Solamente 17(42.5%) refirieron cercanía de sus viviendas con cultivos agrícolas , 23(57.5%) pacientes negaban dicho antecedente. En la Tabla 3 se presenta la frecuencia de exposición a pesticidas y fumigación aérea de los pacientes que refirieron vivir cerca de cultivos.

Tabla 2. Exposición a Pesticidas y Fumigación aérea. Pacientes con viviendas cercanas a cultivos.				
	Con Exposición		Sin Exposición	
	n	%	n	%
Pesticidas	8	42.1	9	52.9
Fumigación Aérea	11	58.7	6	35.3

h) Contacto con animales

En relación a contacto con animales 13 (32.5%) no referían dicho antecedente contra 27 (67.5%) que sí existía en antecedente, en la Tabla 3 se presentan los animales con los que hubo dicho contacto.

Tabla 3. Frecuencia de contacto con animales

Animal	n	%
Perro	24	88.8
Gato	9	33.9
Cerdo	6	22.2
Burro	1	3.7
Borrego	3	11.1
Caballo	1	3.7
Vaca	1	3.7
Pollo	4	14.8
Conejo	1	3.7
Pájaro	4	14.8
Peces	1	3.7

i) Ocupación

Dentro de los antecedentes laborales, 8(20%) no habían realizado alguna actividad que pudiera considerarse de riesgo; 32 (80%) pacientes, de éstos 15(46.8%) habían realizado 1 actividad de riesgo, 10 (31.25%) 2 actividades, 5(15.6%) 3 actividades y 2(6.25%) 4 actividades.

Referían haber trabajado alguna vez en el campo 14(21%) pacientes con un promedio de 14.2 años (40-0.03), reportando las siguientes actividades en la tabla 4:

	n	%
Campo	14	21
Abonar	1	7
Sembrar	9	64.2
Cortar	1	7
Limpiar	2	14.2
Recolectar	3	21.4
Supervisar	1	7

Los cultivos en los que trabajaban eran los siguientes: frijol 5 (35.7%), maíz 12 (85.7%), calabaza 1(7%), sorgo 1(7%), tabaco 1(7%), cacahuete 1(7%), café 1(7%), trigo 1(7%), habas 1(7%), papas 1(7%).

Solamente 4(10%) pacientes habían trabajado en jardinería con una media de 10 años (en un rango de 8 meses a 25 años).

En cuanto a metalurgia o trabajos relacionados, 8(20%) pacientes contaban con éste antecedente con una media de 8 años (en un rango de 3 meses a 30 años), 5 (62.5%) eran hojalateros, 1(12.5%) supervisaba y 2(25%) soldaban.

Del total de los pacientes, 16 contaban con el antecedente de exposición a solventes y químicos con una media de 12 años (en un rango de 1 a 30 años).

Los químicos a los que se reportó exposición se muestran en la Figura 4.

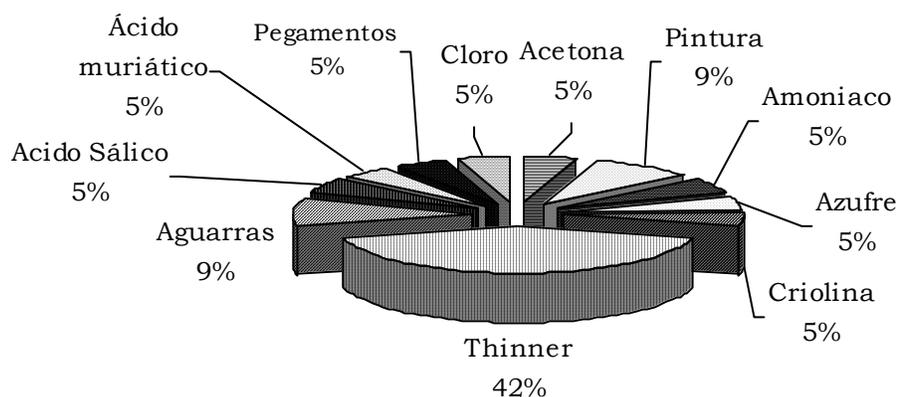


Figura 4. Exposición a Químicos

Las otras actividades reportadas fueron: 1(6.25%) administrador, 1(6.25%) albañil, 1(6.25%) bicitaxi, 1(6.25%) repartidor y cobranzas, comerciantes 8 (50%), 1(6.25%) cocinera, 2(12.5%) costureras, 1(6.25%) electricista, 1 (6.25%) impresión pañuelos, 1 (6.25%) lavandería, 1(6.25%) realización de marcos, 1(6.25%) ornamentos, 1(6.25%) pescar, 1(6.25%) pintor y realización de shampoo, 1(6.25%) preparación de nieves, 1 (6.25%)sirvienta, 1(6.25%) tejedor y 1(6.25%) xerigrafía. De estas actividades, 13 (81.5%) pacientes las desarrollaban al aire libre, 2(12.5%) se encontraban expuestos a químicos y 2(12.5%) a calor térmico.

En la Tabla 5 se describe la frecuencia de actividades consideradas de riesgo y su distribución según el sitio de inicio del péñfigo.

Tabla 5. Frecuencia de actividades laborales de riesgo por sitio de inicio

	Sitio de inicio	N
Trabajo en campo	Piel cabelluda	17
	Otros sitios	23
	Total	40
Jardinería	Piel cabelluda	17
	Otros sitios	23
	Total	40
Metalurgia	Piel cabelluda	17
	Otros sitios	23
	Total	40
Exposición a solventes	Piel cabelluda	17
	Otros sitios	23
	Total	40
Total de actividades laborales de riesgo	Piel cabelluda	14
	Otros sitios	19
	Total	33

j) Actividades Recreativas

Solo 5 (37.5%) pacientes refirieron haber realizado actividades recreativas, durante un tiempo de 1 a 25 años (media de 9 años)(Tabla 6).

Tabla 6. Frecuencia de Actividades Recreativas

Actividad	N	%
Artes marciales	2	13.3
Basketball	1	6.6
Billar	1	6.6
Caminar	3	20
Ciclismo	1	6.6
Corer	3	20
Football	3	20
Natación	1	6.6
Yoga	1	6.6

k) Exposición solar

En total, 28 (70%) pacientes tenían exposición solar de tipo ocupacional y 14 (35%) de tipo recreacional; 26 (66%) tenían antecedente de exposición solar intensa, 4 (10%) regular y 10 (24%) leve. Sólo 8 (20%) pacientes referían utilizar algún tipo de protección al tener exposición solar.

l) Alimentos

Dentro de los alimentos que se han relacionado a pénfigo aquellos que se presentaron con mayor frecuencia en la población estudiada se presentan en la Figura 6.

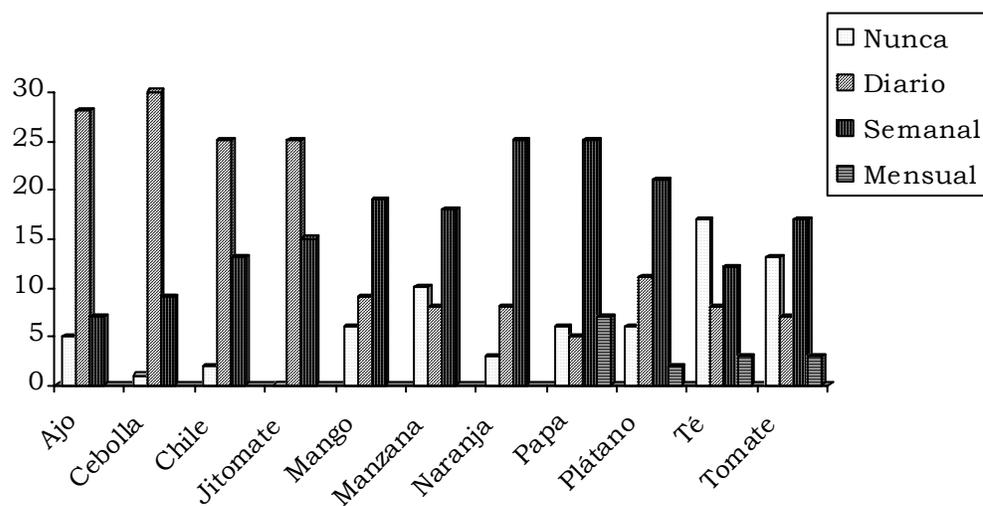


Figura 6. Frecuencia de consumo de alimentos con grupos alil, fenol y taninos

Los alimentos también encuestados pero consumidos por menos del 50% de la población se presentan en la Tabla 7. Se les preguntó a los pacientes sobre otros alimentos consumidos con frecuencia y que no se hubieran preguntado dentro de los ya mencionados, los alimentos encontrados se presentan en la tabla 8.

Alimento	Consumo diario	Consumo Semanal
Aguacate	3	17
Aspartame	2	2
brócoli	3	8
Calabaza	3	17
Cerveza	1	5
Cocoa	0	8
Coliflor	0	7
Durazno	2	13
Mostaza	1	1
Pera	3	7
Piña	3	7
Pistaches	1	4
Uva	2	11
Vainilla	3	5

Otros	Total
Chayote	1
Cilantro	5
Ciruela	1
Clavo	2
Comino	2
Ejote	2
Epazote	1
Frijol	4
Guayaba	2
Lechuga	1
Nopales	1
Papaya	2
Pasilla	1
Perejil	1
Pimiento	3
Queso	1
Tortilla	1
Zanahoria	2
Total general	32

m) Hormonal

De las 23 mujeres incluidas en el estudio, 5 (21.7%) habían recibido anticonceptivos orales, durante una media de 4.8 años (rango de 6 meses a 10 años) y 2 (8.6%) habían utilizado DIU; 2 (8.6%) pacientes habían cursado con pénfigo durante el embarazo y solamente 1 (4.3%) había recibido reemplazo hormonal durante 10 años.

n) Enfermedades Asociadas.

Referían tener hipertensión 14 (35%) pacientes, de éstos, 6 (42.8%) iniciaron antes de la enfermedad y 8 (57.1%) después, con una media de la enfermedad de 6 años (1mes a 30 años). De los tratamientos referidos fueron los siguientes: 8 amlodipino, 1 metoprolol, 1 atenolol, 2 sin tratamiento, 1 aspirina, 3 captopril y 1 isosorbide

Solo 8 (20%) tienen diabetes, de éstos 2 (25%) iniciaron antes del pénfigo y 6(75%) después del inicio del pénfigo, con una media de la enfermedad de 4 años (1 mes a 15 años). En cuanto a tratamiento 2 tenían glibenclamida, 2 metformina, 2 tenían control sólo con dieta y 2 se encontraban sin tratamiento. Se encontraron a 9(18%) pacientes con otras alteraciones endocrinológicas; 4(44.4%) con hipotiroidismo, 3 de ellos tratados con levotiroxina, 1(11.1%) con obesidad extrema, 3(11.1%) hipercolesterolemia, 2 de ellos tratados con dieta solamente y 1(11.1%) con alteraciones menstruales tratada con clormadinona; de todos éstos, 4 iniciaron antes del pénfigo con una media de 13años (en un rango de 3 a 23 años).

o) Neoplasias

Se encontró el antecedente de neoplasia en 2(5%) pacientes, 1 (50%) cáncer de mama antes del inicio de la enfermedad y 1(50%) después con miomatosis.

p) Antecedentes de herpes

De los 40 pacientes, 12(30%) referían haber cursado con cuadros herpéticos, 10(83%) antes y 2(16.6%) después. Sólo un paciente refirió aplicarse aciclovir tópico, 2 pacientes tópicos no especificados y el resto no referían utilizar algún tratamiento.

q) Otras enfermedades y complicaciones

Referían otras enfermedades 13(23%) pacientes: 1 anemia, 1 aplasia medular, 1 EPOC, 1 glaucoma, 3 gota, 1 hernia hiatal, 2 insuficiencia venosa, 1 migraña, 2 osteoporosis; de éstos pacientes 6 (46.1%) desarrollaron la enfermedad antes, 7 (53.8%) después del pénfigo; con una

media de evolución de 8 años (rango de 2 meses a 30 años). De todos estos antecedentes 18(45%) se pueden considerar asociados al tratamiento para el control de la enfermedad: hipertensión 8(44.4%), diabetes 6 (33.3%), aplasia medular 1(5.5%), osteoporosis 2(11.1%) y glaucoma 1(5.5%). En cuanto a otras dermatosis relevantes se encontró 1 con lupus, 1 con vitiligo, 2 con tatuajes y 2 con tofos.

r) Factores emocionales

En relación a factores emocionales, 15(38%) pacientes relacionaron la aparición de la enfermedad con un evento potencialmente estresante: 4(26.5%) con ansiedad, 7(46.6%) a problemas familiares, 1(6.6%) por riesgo a tener SIDA, y 3 (20%) a causas laborales.

s) Tabaquismo

El antecedente de tabaquismo positivo se encontró en 16(40%) pacientes, con una media de 16 años (rango de 2 meses a 45 años), de todos éstos casos 7 (44%) habían suspendido este hábito en una media de 10 años (rango 6 meses a 18 años) antes del inicio de la enfermedad.

t) Comparación época de inicio del pénfigo según el sitio de inicio

En la Figura 7 se presenta la frecuencia de pacientes diagnosticados por época del año, de acuerdo al sitio de presentación de los primeros síntomas.

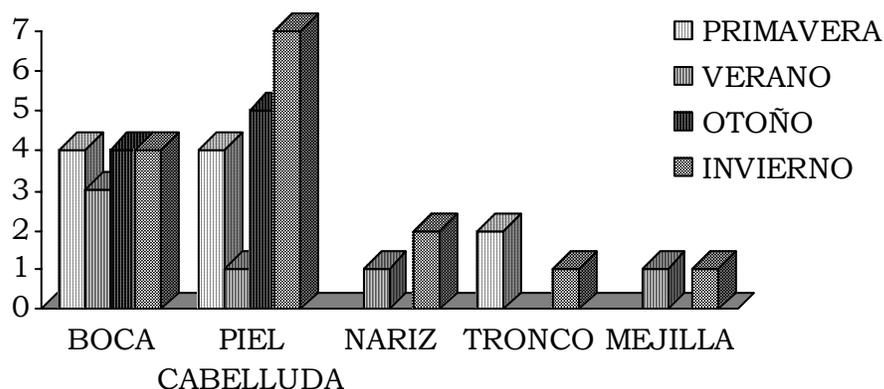
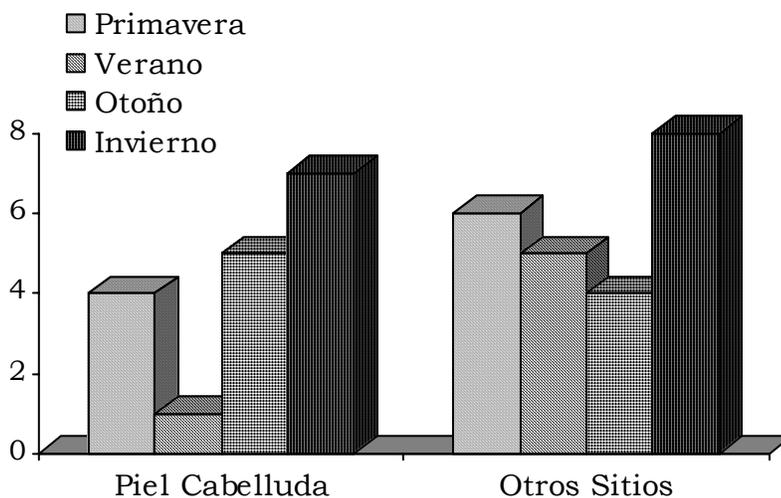


Figura 7. Relación sitio de inicio y época del año



**Figura 9. Relación Sitio de Inicio con Epoca del año
Piel Cabelluda Vs Otros Sitios**

u) Comparación sitio de inicio de la enfermedad con alimentos consumidos, hábito tabaquico y ocupaciones de riesgo.

Dentro de las actividades laborales reportadas no se encontró alguna diferencia significativa en relación al sitio de inicio.

De los pacientes que iniciaron en piel cabelluda la media de consumo de todos estos alimentos fue de 10.8 alimentos (rango de 8 a 13 alimentos diarios) a diferencia de los de boca que en la media consumían 9.6 alimentos (rango de 7 a 11 alimentos diarios).

De los 15 pacientes que iniciaron en cavidad oral 7(46.6%) no habían fumado nunca y 4(26.6%) habían dejado de fumar entre 9 y 18 años antes del diagnóstico de pénfigo (media de 12.5 años). Ninguna de las pruebas de comparación por grupos, tanto para Consumo de Alimentos como para Actividades de Riesgo resultó significativa, los resultados se muestran en las Tablas 10 y 11 respectivamente.

Tabla 10. Frecuencia de Actividades de Riesgo por sitio de inicio

		Sitio de Inicio				X²	Gl	Sig.
		Piel Cabelluda		Otros Sitios				
	n	%	N	%				
Trabajo en el Campo								
	No	9	52.9	17	73.9	1.8	1	.16
	Sí	8	47.1	6	26.1	9		
Total		17	100.0	23	100.0			
Jardinería								
	No	17	100.0	19	82.6	3.2	1	.07
	Sí	0	0	4	17.4			
Total		17	100	23	100.0			
Metalurgia								
	No	14	82.4	18	78.3	.10	1	.74
	Sí	3	17.6	5	21.7			
Total		17	100.0	23	100.0			
Exposición a solvents								
	No	11	64.7	13	56.5	.27	1	.60
	Sí	6	35.3	10	43.5			
Total		17	100.0	23	100.0			
		Media	Des. Std.	Media	Des. Std.	T	Sig.	
Total de Actividades de Riesgo		1.94	1.30	2.04	1.66	-21	.22	

Tabla 11. Frecuencia de Consumo de alimentos por sitio de inicio

Alimento	Sitio de Inicio			
	Boca		Otros Sitios	
	n	%	n	%
Ajo				
Nunca	3	20.0	2	8.0
Diario	10	66.7	18	72.0
Semanal	2	13.3	5	20.0
Total	15	100	25	100
Cacahuete				
Nunca	6	40.0	11	44.0
Diario	2	13.3	1	4.0
Semanal	7	46.7	5	20.0
Mensual	0	0	8	32.0
Total	15	100	25	100
Café				
Nunca	3	20.0	2	8.0
Diario	6	40.0	14	56.0
Semanal	3	20.0	7	28.0
Mensual	3	20.0	2	8.0
Total	15	100	25	100
Calabaza				
Nunca	4	26.7	2	8.0
Diario	1	6.7	2	8.0
Semanal	6	40.0	15	60.0
Mensual	4	26.7	6	24.0
Total	15	100	25	100
Cebolla				
Nunca	1	6.7	0	0
Diario	9	60.0	21	84.0
Semanal	5	33.3	4	16.0
Total	15	100	25	100
Jitomate				
Diario	11	73.3	14	56.0
Semanal	4	26.7	11	44.0
Total	15	100	25	100
Chile				
Nunca	1	6.7	0	0
Diario	9	60.0	15	60.0
Semanal	5	33.3	7	28.0
Total	15	100	25	100
Mango				

Tabla 11. Frecuencia de Consumo de alimentos por sitio de inicio

Alimento	Sitio de Inicio			
	Boca		Otros Sitios	
	n	%	n	%
Nunca	5	33.3	4	16.0
Diario	4	26.7	5	20.0
Semanal	6	40.0	13	52.0
Mensual	0	0	3	12.0
Total	15	100	25	100
Manzana				
Nunca	7	46.7	6	24.0
Diario	3	20.0	4	16.0
Semanal	4	26.7	13	52.0
Mensual	1	6.7	2	8.0
Total	15	100	25	100
Naranja				
Nunca	3	20.0	6	24.0
Diario	6	40.0	5	20.0
Semanal	6	40.0	12	48.0
Mensual			2	8.0
Total	15	100	25	100
Papa				
Nunca	3	20.0	3	12.0
Diario	2	13.3	2	8.0
Semanal	9	60.0	15	60.0
Mensual	1	6.7	5	20.0
Total	15	100	25	100
Plátano				
Nunca	6	40.0	3	12.0
Diario	3	20.0	8	32.0
Semanal	6	40.0	12	48.0
Mensual	0	0	2	8.0
Total	15	100	25	100
Te				
Nunca	9	60.0	9	36.0
Diario	2	13.3	5	20.0
Semanal	2	13.3	10	40.0
Mensual	2	13.3	1	4.0
Total	15	100	25	100
Tomate				
Nunca	6	40.0	8	32.0
Diario	3	20.0	4	16.0
Semanal	5	33.3	11	44.0
Mensual	1	6.7	2	8.0

Tabla 11. Frecuencia de Consumo de alimentos por sitio de inicio

Alimento	Sitio de Inicio			
	Boca		Otros Sitios	
	n	%	n	%
Total	15	100	25	100
Tabaquismo				
Si	4	26.7	6	24.0
No	11	73.3	19	76.0
Total	15	100	25	100

IX. DISCUSIÓN

El pénfigo es una enfermedad poco conocida en México. En este estudio encontramos que su distribución por sexo y el promedio de edad al diagnóstico de nuestros pacientes son similares a los reportados por la literatura internacional. En relación al tipo de presentación clínica, fue más frecuente la presentación de pénfigo vulgar de tipo mucocutáneo, seguido de los casos de pénfigo foliáceo en una relación de 5.6:1, con sitios de inicio de la enfermedad más frecuentes en piel cabelluda 17 (42%) y boca 15 (37%). Si bien la literatura internacional coincide con la alta frecuencia de inicio en boca, la piel cabelluda no se señala como uno de los sitios más frecuentes.

En cuanto al mes que referían los pacientes en que aparecieron las primeras manifestaciones de la enfermedad entre invierno y primavera. Es probable que por un lado coincida con la época en que aparecen los exantemas virales y apoyaría la teoría de etiología de tipo viral del pénfigo y por el otro que sean los meses posteriores al verano en donde hay una exposición solar intensa y de lluvia como la teoría expuesta por Brenner y colaboradores.⁵⁸

El prolongado tiempo promedio de vida en el sitio actual de residencia, que generalmente coincidía con el sitio de inicio de pénfigo, apoyaría la teoría que los pacientes se encuentren expuestos a ciertos factores ambientales por tiempos prolongados. En cuanto a su lugar de residencia, los estados más frecuentes fueron Estado de México y Distrito Federal. Consideramos que estos estados coinciden con la mayoría de la población que acuden al Hospital General de México, pero llama la atención la distribución de los casos, siendo muchas de estas zonas cercanas a ríos o fuentes de agua estancada. En cuanto a la localización de casos en otros estados, éstos se encontraban en zonas de calor intenso.

Es bien sabido que el Distrito Federal está ubicado en tres regiones fluviales: región Pánuco, río Balsas y Lerma Santiago, fundamentalmente en la cuenca del río Moctezuma con el 94.90% de la superficie total, la del Balsas Mezcala con un 4.6% y Lerma Toluca con 0.5% de la superficie total, siendo las principales corrientes de agua las siguientes: ríos Mixcoac (entubado), Churubusco (entubado), Los Remedios, La Piedad (entubado), Tacubaya, Becerra, Consulado (entubado), Santo Desierto, San Buena Ventura, La Magdalena, Agua de Lobo, El Zorrillo, Oxaixtla; con los siguientes canales: Chalco, Apatlaco, General, Nacional y Cuemanco (Anexo 2). De los pacientes con este antecedente, las fuentes referidas fueron las siguientes: río, canal, cienaga, bomba de agua, fosa de

oxidación, laguna y pozo. La distancia media de éstos era de 1.77 Km . De todas estas fuentes la principal referida por los pacientes fue el río de Los Remedios, en donde se sabe que además corre por una zona altamente industrializada y es considerado como uno de los ríos más contaminados, lo que también coincide con las teorías que toman en cuenta la liberación en los ríos de compuestos químicos como el formaldehído que favorecen la acantolisis.²¹

Solamente 42.5% de los pacientes refirieron cercanía de sus viviendas con cultivos, cifra que corresponde a lo reportado en otros estudios. De éstos todos referían contacto con fertilizantes, de éstos 52.94% referían tener conocimiento de que se utilizaran pero en general desconocían que tipo de fertilizante utilizaban, dentro de los mencionados se encontraban: azufre, abono de granja, orea, superfosfato triple, sulfato de amonio y sólo un 35.29% referían antecedente de fumigación aérea.

En relación a contacto con animales los animales con que contaban fueron perros, gatos, cerdos, burro, borrego, caballo, vaca, pollo, conejo y pájaros, lo que coincide con lo reportado en las zonas endémicas de pénfigo como Brasil y Colombia en donde la mayoría de los casos se reportan en zonas rurales y los pacientes se encuentran en contacto con estos animales.¹⁹ En esta serie, no se presentaron casos con exposición importante a insectos previo al desarrollo de pénfigo a diferencia de lo reportado en el pénfigo endémico.⁹

En esta serie los pacientes referían antecedentes laborales de riesgo; en la mayoría de los casos (80%), los pacientes habían realizado por lo menos alguna actividad considerada de riesgo por tiempo prolongado lo que pudo favorecer la aparición de la enfermedad.

Referían haber trabajado alguna vez en el campo 14(21%) pacientes con un promedio de 14.2 años (40-0.03). Los cultivos en los que trabajaban eran los siguientes: frijol, maíz, calabaza, sorgo, tabaco, cacahuate, café, trigo, habas y papas. Si bien estos pacientes presentaban exposición solar intensa y exposición a fertilizantes, implicadas por sus actividades, hay que tomar en cuenta que tanto la calabaza, café, cacahuate se han relacionado a pénfigo, algunos por el contenido de ciertas sustancias en las cáscaras estos alimentos.

Se ha observado que muchos de estos pacientes tienen una mayor exposición a vapores producto de la industria, solventes, destilación de metales, recubrimientos metálicos, manufactura de baterías, imprentas y plantas químicas, etc. En nuestra serie, encontramos actividades como hojalatería, soldadura y supervisión en actividades relacionadas a minería.

De los pacientes que contaban con el antecedente de exposición a solventes y químicos con un promedio de 12 años, mencionaban los siguientes: acetona, pintura, amoniaco, azufre, criolina,

thinner, aguarras, ácido sálico, ácido muriático, pegamentos y cloro, muchos derivados del tolueno que favorecen la acantolisis. Cabe destacar que algunos de éstos químicos son derivados del tolueno. El tolueno es un hidrocarburo aromático, es decir un anillo bencénico, unido con un grupo metilo, derivado del petróleo que contiene grupos fenol. Es un compuesto químico que se encuentra normalmente en estado líquido pero que es sumamente volátil debido a su alta presión de vapor, situación que lo convierte en un riesgo tóxico por la vía inhalatoria, además de serlo por la vía cutánea ya que es un compuesto liposoluble que penetra fácilmente por la vía dérmica. Es un componente importante de las gasolinas comerciales, donde llega a tener porcentajes del 10% de la composición total. Igualmente, es un componente importante de los adelgazadores o thinners donde llega a ocupar hasta cerca del 90% de la composición total de algunos de ellos. En el mundo laboral se utiliza como disolvente de las grasas y sirve para limpiar metales o piezas electrónicas en diferentes tipos de industrias como la maquiladora de exportación (industrias electrónicas y microelectrónicas) y la industria gráfica (imprentas, rotograbado). En general, se le utiliza en mantenimiento mecánico para el desengrasado y lavado. Al contacto con la piel se produce un tipo de dermatitis por contacto. Es probable que el mecanismo sea similar a lo que sucede con los llamados “pénfigos de contacto”.

Se habían desarrollado en otras actividades laborales 16 pacientes, de las cuales 13 pacientes las desarrollaban al aire libre, 2 se encontraban expuestos a químicos y 2 a calor térmico, la exposición a este último activa una respuesta de tipo humoral que favorece la aparición de anticuerpos relacionados al pénfigo.⁷⁵

Se pudo constatar que el 70% de los pacientes tenía exposición solar de tipo ocupacional y 35% de tipo recreacional, con exposición solar intensa en el 66%, regular 10% y leve sólo en el 24% de los pacientes sin utilizar algún tipo de protección al tener dicha exposición en la mayoría de los pacientes, datos que coinciden con los encontrados en el estudio de Kyriakis, es importante tomar en cuenta que el papel de la exposición solar se considera como uno de los principales factores que interactúan en la actividad de la enfermedad.⁵⁸

De las 23 mujeres encuestadas, 5 (21.7%) habían recibido anticonceptivos orales y 1 (4.3%) había recibido reemplazo hormonal. Como en el estudio de Bastuji-Garin¹⁵ no se encontró una asociación clara al uso de anticonceptivos u hormonales y aunque la presencia de pénfigo durante el embarazo es muy rara, en ésta serie se encontraron 2 casos.

Aunque es difícil valorar el papel de la dieta de manera adecuada en el desarrollo de pénfigo se pudo constatar la presencia de muchos de los alimentos que se han relacionado en la literatura con frecuencia, alimentos con grupos alil como en el caso del ajo (además de su grupo tiol) que se

encuentra bien identificado como promotor de acantolisis y cebolla; taninas como el té, plátano, manzana; fenólicos como el tomate, papa, mango y plátano y otros que contienen urushiol en la cáscara como en el caso del mango.

Se les preguntó a los pacientes sobre otros alimentos consumidos con frecuencia y que no se hubieran preguntado con anterioridad, encontrando el consumo de alimentos con carotenos como zanahoria y papaya que han sido mencionados de manera aislada en la literatura.⁷⁶

Aunque no se encontró una diferencia significativa entre el consumo de alimentos y el sitio de inicio del pénfigo, es evidente el consumo frecuente de éstos por lo que no se puede descartar la idea que este factor influya en el curso de la enfermedad o puedan favorecer un pobre control de la misma. Es necesario realizar estudios más amplios en relación del consumo de alimentos de riesgo en comparación con la población en general.

En relación a las enfermedades asociadas algunos de los pacientes con hipertensión, se encontraban en tratamiento con captopril y calcio antagonistas, medicamentos relacionados a la aparición de pénfigo, el uso de estos medicamentos inducen la formación de anticuerpos y por reacciones cruzadas podrían exacerbar la enfermedad o dificultar su control.⁷⁷

Con otras alteraciones endocrinológicas se encontraron 4(44.4%) con hipotiroidismo, 1(11.1%); Es importante mencionar que el hipotiroidismo se ha relacionado al pénfigo, sobre todo la tiroiditis de Hashimoto. En cuanto al paciente con obesidad extrema, se sabe que en estos pacientes hay un incremento en el nivel de estrógenos, aunque no se ha determinado con claridad la relación de este factor en otras series, es importante tomar en cuenta este aspecto para estudios futuros.

Se encontró el antecedente de neoplasia en 2 pacientes, 1 con cáncer de mama antes del inicio de la enfermedad y 1 con miomatosis. Aunque las neoplasias más relacionadas son de tipo linfoproliferativo, en la serie de Tsankov²⁰ se reporta como la neoplasia sólida asociada más frecuente a pénfigo el cáncer mamario.

Un tercio de los pacientes referían haber cursado con cuadros herpéticos. La activación del pénfigo por este virus es una teoría que aun se encuentra en estudio pues muchos casos se han relacionado a la presencia de éste.

De las otras enfermedades encontradas se pueden considerar asociadas al tratamiento para el control de la enfermedad la hipertensión seguida de diabetes que en otras series es la complicación más frecuente, aplasia medular, osteoporosis y glaucoma.

En cuanto a otras dermatosis relevantes se encontró lupus y vitiligo que son de carácter autoinmune y tatuajes que también se han relacionado a la aparición de pénfigo sobretodo en los que

se realizan a base de henna, ⁵² por lo que se deberán de buscar también de manera intencionada en otros estudios.

Aunque el papel de factores psicológicos para la inducción de pénfigo ha sido poco reconocido de todos los pacientes 15(38%) relacionaban un evento importante bien identificado con la aparición de la enfermedad, este factor también podría influir en el curso de la enfermedad y es probable que al tratar éstos de manera conjunta a la enfermedad se pueda tener un control más rápido de los pacientes.

Se ha encontrado una menor prevalencia de fumadores en pacientes con pénfigo. Sullivan y cols ³⁵ encontraron sólo 16.6% de fumadores a diferencia de esta serie en donde se encontró en el 22.5% pacientes este antecedente. De los pacientes que iniciaron en cavidad oral solo 7.3% contaban con este antecedente, no se puede descartar que el tabaco en esta localización constituya un verdadero factor protector para la aparición de los síntomas por lo menos en ésta localización.

X. Conclusiones

1. En México existe poca información sobre los factores de riesgo específicos para el desarrollo de pénfigo en nuestra población.
2. Este es un estudio piloto para tratar de identificar los factores ambientales que influyen en el pénfigo por lo que posteriormente se deberán realizar estudios de casos y controles con estos factores.
3. Los meses de inicio de las manifestaciones de pénfigo podrían relacionarse a la época de exantemas virales y la época posterior al verano en donde hay un aumento de la exposición solar y humedad.
4. Muchos de los sitios de residencia de los pacientes se encuentran cercanos a ríos y cultivos lo que podría favorecer la exposición a diversos factores ambientales, como en el caso del río de los Remedios.
5. La mayoría de los pacientes se desenvuelven en actividades laborales y recreacionales con exposición solar intensa, sin uso de una protección adecuada lo que esto favorece el desarrollo de la enfermedad.
6. Los factores dietéticos rara vez son mencionados como responsables en la inducción del pénfigo es probable que su papel se encuentre subestimado.
7. Muchos alimentos que consumen los pacientes contienen estructuras tiol, fenólicas o taninas, muy parecidas a las que se encuentran en medicamentos inductores de pénfigo lo que sugiere su participación en el desarrollo o mantenimiento de la enfermedad.

8. Algunos padecimientos concomitantes con la enfermedad son de carácter autoinmune (tiroiditis de Hashimoto, vitiligo y lupus eritematoso).
9. La complicación más frecuentemente asociada al uso de corticosteroides fue hipertensión seguida de diabetes.
10. El papel de la influencia de factores emocionales en la inducción de la enfermedad deberá de evaluarse y considerarse como un factor en el manejo integral del paciente con pénfigo.
11. Una vez que los factores ambientales involucrados en el desarrollo de la enfermedad sean identificados podremos instruir a nuestros pacientes sobre como evitarlos y favorecer su pronóstico.
12. Es necesario alertar tanto a médicos como pacientes del efecto de estos factores de riesgo que podrían influir en la progresión de la enfermedad, ya que en algunos casos evitarlos reduce el riesgo de recaídas y en algunos otros podría favorecer la remisión de la enfermedad.
13. Se requieren a futuro estudios epidemiológicos ambientales en especial en lo referente a fuentes de aguas contaminadas y el tipo de contaminantes.

REFERENCIAS

1. Grando S, Pittelkow M, Shultz L, et als, Pemphigus An Unfolding Story, *J Invest Dermatol* 2001;117 (4):990-993
2. Thuong V, Arredondo J, Chernyavski A, Pemphigus Vulgaris Acantholysis Ameliorated by Cholinergic Agonist, *Arch Dermatol* 2004;140:327-334
3. Chan E, Hughes H, Pemphigus Vulgaris of the Cervix and Upper Vaginal Vault: A Cause of Atypical Papanicolaou Smears, *Arch Dermatol* 1998; 138:1485-1486
4. Daoud Y, Cervantes R, Foster S, Ocular pemphigus, *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:585-590
5. Sehgal V, Sharma S, Sardana K, Unilateral Refractory(Erosive) Conjunctivitis: A Peculiar Manifestation of Pemphigus Vulgaris, *Skinmed* 2005; 250-252
6. Inui S, Amagai M, Tsutsui S, Atypical pemphigus involving the esophagus with IgG antibodies to desmoglein 3 and IgA antibodies to desmoglein 1, *J Am Acad Dermatol* 2005; 55(2):354-355
7. Harman K, Gratian M, Bhogal B, A study of desmoglein 1 autoantibodies in pemphigus vulgaris: racial differences in frequency and the association with a more severe phenotype, *Br J Dermatol* 2000; 143:343-348
8. Niimi Y, Kawana S, Hashimoto T, Paraneoplastic pemphigus associated with uterine carcinoma, *J Am Acad Dermatol* 2003;48:S69-72
9. Aboobaker J, Morar N, Ramdial P, et al, Pemphigus in South Africa, *Int J Dermatol* 2001; 40:115-119
10. Golusin Z, Poljacki M, Jovanovic M, et als, Some epidemiological features of pemphigus chronicus in South Vojvodina: A 12-year retrospective study, *Int J Dermatol* 2005; 44:792-793
11. Brenner S, Bar-Nathan, Pemphigus vulgaris triggered by emotional stress, *J Am Acad Dermatol* 1984; 11 (3):524-525
12. Anhalt G, Díaz L, Pemphigus vulgaris-a model for cutaneous autoimmunity, *J Am Acad Dermatol* 2004;51(1):S20-S21
13. Naldi L, Does Clinical Research Help Pemphigus Patients? Precautions and Suggestions, *Dermatology* 2001; 203:199-200

14. Micali G, Musumeci L, Nasca M, Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily; *Int J Dermatol* 1998; 37: 197-200
15. Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, et al, Comparative Epidemiology of Pemphigus in Tunisia and France: Unusual Incidence of Pemphigus Foliaceus in Young Tunisian Women, *J Invest Dermatol* 1995; 104: 302-305
16. Tallab T, Joharji H, Bahamdani K, et al, The Incidence of pemphigus in the southern region of Saudi Arabia, *Int J Dermatol* 2001;40:570-572
17. Adam B, bullous diseases in Malaysia: Epidemiology and Natural History, *Int J Dermatol* 1992; 31(1):42-45
18. Hahn K, Rzany B, Amagi M, et al, Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans, *J Eur Acad Venereol* 2002,16:68-71
19. Abreu A, Hashimoto T, Bollag W, et al, A unique form of endemic pemphigus in northern Colombia, *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:599-608
20. Tsankov N, Vassileva S, Kamarshev J, et al, Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16 year retrospective study (1980-1995), *Int J Dermatol* 2000; 39:104-108
21. Tur E, Brenner S, The role of the water system as an exogenous factor in pemphigus, *Int J Dermatol* 1997; 36: 810-816
22. Paredes V, Los pénfigos en el Hospital General de México. Aspectos Epidemiológicos y clínicos de 200 casos, Tesis de Posgrado 2002
23. Brenner S, Tur E, Shapiro J, et al, Pemphigus vulgaris: environmental factors. Occupational, behavioral, medical, and qualitative food frequency questionnaire, *Int J Dermatol* 2001; 40: 562-569
24. Anhalt G, Díaz L, Research Advances in Pemphigus, *JAMA* 2001; 285(5):652-654
25. Hertl M, Eming R, Veldman C, T cell control in autoimmune bullous skin disorders, *J Clin Invest* 2006;116(5):1159-1166
26. Birol A, Yavuzer R, Tutkak H, HLA-class 1 and class 2 antigens in Turkish patients with pemphigus, *Int J Dermatol* 2002; 41:79-83
27. Capon F, Bharkhada J, Cochrane N, et al, Evidence of an association between desmoglein 3 haplotypes and pemphigus vulgaris, *Br J Dermatol* 2006; 154:67-71
28. Mutasim D, Bilic M, Hawayek L, et al, Immunobullous diseases, *J Am Acad Dermatol* 2005; 52(6):1030-1043

29. Sáez de O MM, Vega-Memije ME, Zuñiga J, et als, HLA-DRB1*0101 is associated with foliaceous pemphigus in Mexicans, *Int J Dermatol* 2005; 44(4):350
30. Li N, Aoki V, Hans-Filho G, et als, The role of intramolecular epitope spreading in the pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem), *J Exp Med* 2003;197(11):1501-1510
31. Aoki V, Millikan R, Rivitti E, et als, Enviromental Risk Factors in Endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo selvagem), *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9:34-40
32. Díaz L, Artega L, Hilario-Vargas J, et als, Anti Desmoglein-1 Antibodies in Onchocerciasis, Leishmaniasis, and Chagas Disease Suggest a Possible Etiological Link to Fogo Salvagem, *J Invest Dermatol* 2004; 123:1045-1051
33. Payne A, Cloning and genetic characterization of human pemphigus autoantibodies, *J Am Acad Dermatol* 2006;55: e2
34. Brenner S, Mashiah J, Tamir E, etals, PEMPHIGUS: An Acronym for a Disease With Multiple Etiologies, *SKINmed* 2003;2(3):163-167
35. Sullivan T, Elgart G, Kirsner R, Pemphigus and smoking, *Int J Dermatol* 2002; 41:525-531
36. Ruocco E, Ruocco A, Precautions and Suggestions for Pemphigus Patients, *Dermatology* 2001; 203:201-207
37. Nousari H, Kimyai-Asadi A, Ketabchi N, Severe nonendemic pemphigus foliaceus presenting in the postpartum period, *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:845-846
38. Fainaru O, Mashiach R, Kupferminc M et als, Pemphigus vulgaris in pregnancy: a case report and literature review, *Hum Reprod* 2000;15(5):1195-1197
39. Goldberg N, DeFeo C, Kirshenbaum N, Pemphigus vulgaris and pregnancy: Risk factors and recommendations, *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:877-9
40. Kalayciyan A, Engin B, Serdaroglu S, et als, A retrospective analysis of patients with pemphigus vulgaris associated with pregnancy, *Br J Dermatol* 2002; 147: 385-410
41. Tamir A, Ophir J, Brenner S, Pemphigus vulgaris Triggered by Emotional Stress, *Dermatology* 1994; 189:210
42. Goldberg I, Ingber A, Brenner S, Pemphigus Vulgaris triggered by rifampin and emotional stress, *Skinmed* 2004;3(5):294
43. Cremniter D, Baudin M, Roujeau J, et als, Stressful Life Events as Potential Triggers of Pemphigus, *Arch Dermatol* 1998; 134: 1486-1487

44. Ruocco V, Pisani M, De Angelis E, Biochemical Acantholysis Provoked by Thiol Drugs, *Arch Dermatol* 1990; 126:965-966
45. Takeshita K, Amano M, Shimizu T, et al, Thymoma with Pemphigus Foliaceus, *Intern Med* 2000; 39:742-747
46. Thivolet J, Pemphigus: Past, Present and Future, *Dermatology* 1994; 189 (s 2): 26-29
47. Nabai H, Rabhari H, Multinucleated epithelial cells in pemphigus vulgaris: possible association of viral infection, *J Am Acad Dermatol* 1980; 2:175-176
48. Mashiah J, Brenner S, Medical Pearl: First step in managing pemphigus-Addressing the etiology, *J Am Acad Dermatol* 2005;53 (4):706-705
49. Wang G, Xu H, Wang Y, et al, Higher prevalence of human herpesvirus 8 DNA sequence and specific IgG in pemphigus in patients in China, *J Am Acad Dermatology* 2005;52:460-7
50. Brenner S, Ruocco V, Wolf, Pemphigus and Dietary Factors. In vitro Acantholysis by Allyl Compounds of the Genus Allium, *Dermatology* 1995; 190: 197-201
51. Gohman M, Pemphigus registry: Genetic and Inducing Factors to be Explored, *Int J Dermatol* 1994; 33 (4): 287-288
52. Bastuji-Garin S, Turki H, Mokhtar I, et al, Possible Relations of Tunisian Pemphigus with Traditional Cosmetics: a Multicenter Case-Control Study, *Am J Epidemiol* 2002; 155:249-56
53. Muellenhoff M, Cukrowski T, Morgan M, et al, Oral pemphigus vulgaris after anthrax vaccine administration: Association or coincidence?, *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(1):136-139
54. Ko M, Ch CH, Disseminated papillomavirus type 11 infection in a patient with pemphigus vulgaris: confirmed by DNA analysis, *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:S118-121
55. Awasthy N, Chand K, Singh A, Brain abscesses with pemphigus vulgaris: A rare association, *Dermatology Online J* 2005; 11 (3): 35
56. Lombardi C, Borges P, Chaul A, et al, Environmental Risk Factors in endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo Salvagem), *J Invest Dermatol* 1992; 98 (6):847-850
57. Díaz L A, Sampaio A, Rivitti E, et al, Endemic Pemphigus Foliaceus (Fogo Selvagem): II. Current and Historic epidemiologic Studies, *J Invest Dermatol* 1989, 92(1): 4-12

58. Kyriakis K, Varelzidis A, Enviromental Factors Influencing The Biologic Behavior of Patterns of Pemphigus Vulgaris: Epidemiologic Approach, *Int J Dermatol* 1995; 34(3): 181-185
59. Tur E, Brenner S, Contributing exogenous factors in pemphigus, *Int J Dermatol* 1997; 36: 888-893
60. Vozza A, Ruocco V, Brenner S, et al, Contact Pemphigus, *Int J Dematol* 1996; 33(3): 199-200
61. Brenner S, Wolf R, Contact Pemphigus: A subgroup of induced pemphigus, *Int J Dermatol* 1994; 33(12): 843-845
62. Tur E, Brenner S, Diet and Pemphigus: In Pursuit of exogenous factors in Pempigus and Fogo selvagem, *Arch Dermatol* 1998; 134;1406-1410
63. Ruocco V, Brenner S, Ruocco E, Pemphigus and diet: does a link exist?, *Int J Dermatol* 2001; 40: 161-163
64. Yokel B, Hood A, Anhalt A, Induction of Acantholysis in Organ Explant Culture by Penicillamine and Captopril, *Arch Dermatol* 1989; 125:1367-1370
65. Brenner S, Wolf R, Possible Nutritional factors in Induced Pemphigus, *Dermatology* 1994;189:337-339
66. Goldberg I, Kashman Y, Brenner S, The Induction of pemphigus by phenol drugs, *Int J Dermatol* 1999; 38: 888-892
67. Vaillant L, Carlotti A, Can We diagnose a Drug-Induced Pemphigus?, *Int J Dermatol* 1993; 31(1).67-68
68. Ruocco V, Sacerdoti G, Pemphigus and Bullous Pemphigoid due to Drugs, *Int J Dermatol* 991; 30 (5): 307-312
69. Baroni A, Buommino E, Paoletti I, Pemphigus serum and captopril induce heat shock protein 70 and inducible nitric oxide synthase overexpression, triggering apoptosis in human keratinocytes, *Br J Dermatol* 2004; 150: 1070-1080
70. Lin R, Ladd D, Powell D, Localized Pemphigus foliaceus Induced by Topical Imiquimod Treatment, *Arch Dermatol* 2004; 140:889-890
71. Mehta J, Martin A, A Case of Pemphigus Vulgaris Improved by Cigarrete Smoking, *Arch Dermatol* 2000; 136: 15-17
72. Grando S, Nicotine and Pemphigus, *Arch Dermatol* 2000; 136: 1269

73. Kalayciyan A, Makosz T, Assaf Ch, et als, Ionizing radiation-induced pemphigus foliaceus, *J Am Acad Dermatol* 2006;54(5):S51-S52
74. Chams-Davatchi Ch, Valikhani M, Daneshpazhooh, et als, Pemphigus: Analysis of 1209 cases, *Int J Dermatol* 2005; 44: 470-476
75. Hogan P, Pemphigus vulgaris following a cutaneous thermal burn, *Int Dermatol* 1992; 31(1):46-49
76. Palleschi G, Knoepfel B, Lotti T, Carotenoderma: a possible pit-fall in the immunopathologic diagnosis of pemphigus vulgaris, *Int J Dermatol*:50-51
77. Fellner M, Moshell A, Mont M, Pemphigus vulgaris and Drug Reactions, *Int J Dermatol* 1981;20(2):115-118

Anexo 1. Cuestionario para la Identificación de Posibles Factores de Riesgo en Pacientes de Pénfigo

Nombre: _____

Edad:

Sexo: M F

1 Área Geográfica

1.1 Lugar de residencia actual y tiempo en éste:

1.1.1 Lugar donde vivía al inicio del pénfigo

1.1.2 Lugares de Residencia en los 10 años previos a inicio de dermatosis:

1.2 Condiciones de vivienda

Material de Construcción _____

Piso _____

Techo _____

Sanitario _____

Agua en domicilio _____ Sí No

1.3 Cercanía con ríos, lagunas o aguas estancadas: Sí No

1.3.1 Distancia de éstos _____

1.4 Cercanía a campos agrícolas: Sí No

1.4.1 Tipo de cultivo: _____

1.4.2 Uso de Fertilizantes No Sí _____

1.4.3 Pesticidas: No Sí _____

1.4.2.1 Fumigación aérea Sí No

1.5 Contacto con Fauna Sí No

1.5.1 Mamíferos No Sí _____

1.5.2 Insectos No Sí _____

1.5.3 Otros _____

2 Ocupación:

2.1 Campo

Sí No

2.1.1 Años

2.1.2 Tipo de Actividad

2.1.3 Tipo de cultivo

2.2 Jardinería

Sí No

2.2.1 Años

2.2.2 Tipo de plantas

2.3 Metalurgia

Sí No

2.3.1 Años

2.3.2 Tipo de Actividad

2.3.3 Tipo de metales

2.4 Fotografía

Sí No

2.4.1 Años

2.4.2 Tipo de Revelado

2.5 Solventes

Sí No

2.5.1 Años

2.5.2 Tipo

2.6 Otras ocupaciones en los 10 años previos al inicio dermatosis

3 Actividades Recreativas

Sí No

3.1 Tipo

3.2 Años

4 Consumo y frecuencia de ingesta de los siguientes alimentos

Aguacate

Diario Semanal _____ Mensual _____ Nunca

Ajo

Diario Semanal _____ Mensual _____ Nunca

Aspartame (prod dieta)

Diario Semanal _____ Mensual _____ Nunca

Brócoli

Diario Semanal _____ Mensual _____ Nunca

Cacahuete

Diario Semanal _____ Mensual _____ Nunca

Café

Diario Semanal _____ Mensual _____ Nunca

Calabaza

Diario Semanal _____ Mensual _____ Nunca

Cebolla

Diario Semanal _____ Mensual _____ Nunca

Cereza

Diario Semanal _____ Mensual _____ Nunca

Cerveza

Diario Semanal _____ Mensual _____ Nunca

Chile _____

Diario Semanal _____ Mensual _____ Nunca

Cocoa (chocolate)

Diario Semanal _____ Mensual _____ Nunca

Coliflor

Diario Semanal _____ Mensual _____ Nunca

Durazno	Diario <input type="checkbox"/>	Semanal <input type="checkbox"/>	Mensual <input type="checkbox"/>	Nunca <input type="checkbox"/>
Jitomate	Diario <input type="checkbox"/>	Semanal <input type="checkbox"/>	Mensual <input type="checkbox"/>	Nunca <input type="checkbox"/>
Mostaza	Diario <input type="checkbox"/>	Semanal <input type="checkbox"/>	Mensual <input type="checkbox"/>	Nunca <input type="checkbox"/>
Mango	Diario <input type="checkbox"/>	Semanal <input type="checkbox"/>	Mensual <input type="checkbox"/>	Nunca <input type="checkbox"/>
Manzana	Diario <input type="checkbox"/>	Semanal <input type="checkbox"/>	Mensual <input type="checkbox"/>	Nunca <input type="checkbox"/>
Naranja	Diario <input type="checkbox"/>	Semanal <input type="checkbox"/>	Mensual <input type="checkbox"/>	Nunca <input type="checkbox"/>
Papa	Diario <input type="checkbox"/>	Semanal <input type="checkbox"/>	Mensual <input type="checkbox"/>	Nunca <input type="checkbox"/>
Pera	Diario <input type="checkbox"/>	Semanal <input type="checkbox"/>	Mensual <input type="checkbox"/>	Nunca <input type="checkbox"/>
Piña	Diario <input type="checkbox"/>	Semanal <input type="checkbox"/>	Mensual <input type="checkbox"/>	Nunca <input type="checkbox"/>
Pistaches	Diario <input type="checkbox"/>	Semanal <input type="checkbox"/>	Mensual <input type="checkbox"/>	Nunca <input type="checkbox"/>
Plátano	Diario <input type="checkbox"/>	Semanal <input type="checkbox"/>	Mensual <input type="checkbox"/>	Nunca <input type="checkbox"/>
Té	Diario <input type="checkbox"/>	Semanal <input type="checkbox"/>	Mensual <input type="checkbox"/>	Nunca <input type="checkbox"/>
Tomate Verde	Diario <input type="checkbox"/>	Semanal <input type="checkbox"/>	Mensual <input type="checkbox"/>	Nunca <input type="checkbox"/>
Uva	Diario <input type="checkbox"/>	Semanal <input type="checkbox"/>	Mensual <input type="checkbox"/>	Nunca <input type="checkbox"/>
Vainilla	Diario <input type="checkbox"/>	Semanal <input type="checkbox"/>	Mensual <input type="checkbox"/>	Nunca <input type="checkbox"/>
Otros	Diario <input type="checkbox"/>	Semanal <input type="checkbox"/>	Mensual <input type="checkbox"/>	Nunca <input type="checkbox"/>
_____	Diario <input type="checkbox"/>	Semanal <input type="checkbox"/>	Mensual <input type="checkbox"/>	Nunca <input type="checkbox"/>
_____	Diario <input type="checkbox"/>	Semanal <input type="checkbox"/>	Mensual <input type="checkbox"/>	Nunca <input type="checkbox"/>
_____	Diario <input type="checkbox"/>	Semanal <input type="checkbox"/>	Mensual <input type="checkbox"/>	Nunca <input type="checkbox"/>

5 Enfermedades concomitantes

5.1 Diabetes Mellitus Sí No
 Inicio del pénfigo Antes Después
 Años con la enfermedad _____
 Fármacos Utilizados _____

5.2 Hipertensión Arterial Sí No
 Inicio del pénfigo Antes Después
 Años con la enfermedad _____
 Fármacos Utilizados _____

5.3 Endocrinopatías Sí No
 Inicio del pénfigo Antes Después
 Años con la enfermedad _____
 Fármacos Utilizados _____

5.4 Neoplasias Sí No
 Inicio del pénfigo Antes Después
 Años con la enfermedad _____
 Fármacos Utilizados _____

5.5 Herpes Sí No
 Inicio del pénfigo Antes Después
 Años con la enfermedad _____
 Fármacos Utilizados _____

5.6 Otras enfermedades Sí No
 Inicio del pénfigo Antes Después

Años con la enfermedad _____
Fármacos Utilizados _____

5.7 Otras Dermatitis Sí No

Cual _____

Inicio del pénfigo Antes Después

Años con la enfermedad _____

Fármacos Utilizados _____

6 Relación a estrés emocional Sí No
Tipo de estrés _____

7 Hormonas femeninas Sí No

7.1 Uso de anticonceptivos Sí No

Tipo _____

Años _____

7.2 Relación a embarazo Sí No

7.3 Inicio de reemplazo hormonal Sí No

Tipo _____

Años _____

8 Exposición solar

8.1 Ocupacional Sí No

8.1.2 Frecuencia _____

8.2 Recreacional Sí No

8.2.1 Frecuencia _____

8.3 Tipo de protección Sí No

9 Consumo de Tabaco Sí No

9.1 Tiempo _____

9.2 Número de cigarros al día _____

9.3 Fumaba al inicio del pénfigo Sí No

Años antes _____

9.4 Suspensión antes del inicio del pénfigo Sí No

Años Antes _____

10 Tipo de Pénfigo

Foliáceo

Vulgar

Mucosa

Cutáneo
Mucocutáneo

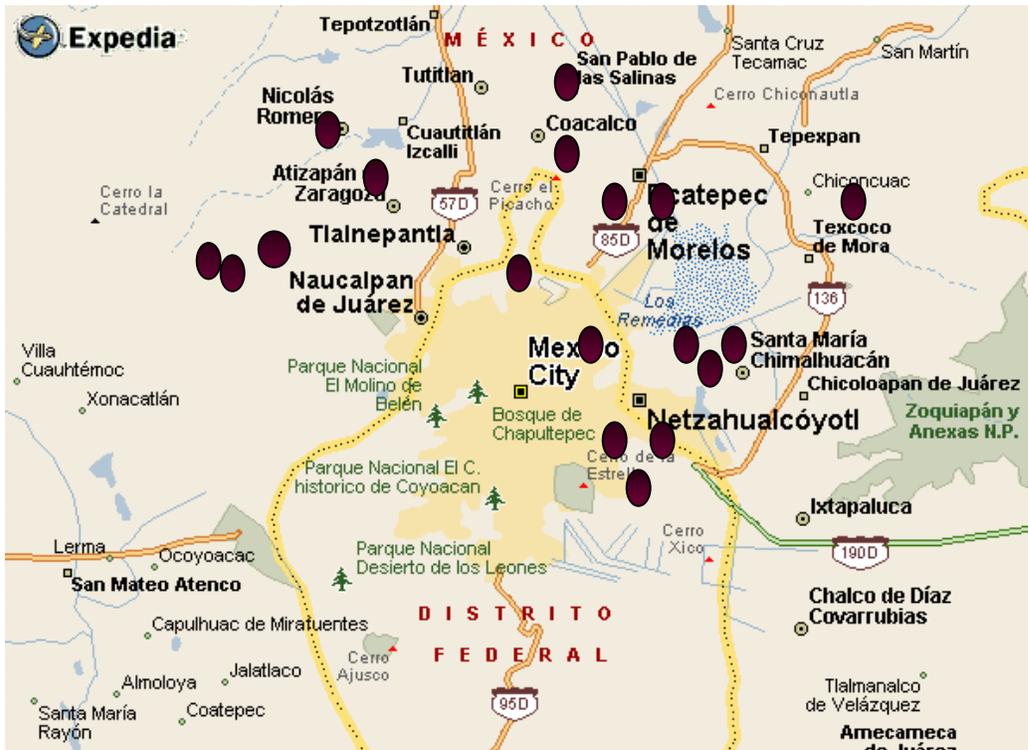
Desmogleínas _____

10.1 Tiempo con pénfigo _____

10.2 Estación del año al inicio del pénfigo _____

10.3 Sitio de inicio del pénfigo _____

Anexo 2. Mapa de Fuentes de Agua Estancada



INICIALES	SEXO	EDAD	TIPO	TIEMPO DX	ESTACION DE INICIO	SITIO INICIO	TIPO DE AGUA ESTANCADA	FERTILI- ZANTES	PESTI- CIDAS	TOTAL ACTIVIDADES DE RIESGO
AD	M	34	VULGAR	24	PRIMAVERA	BOCA	RIO	NO	NO	1
CFB	M	46	VULGAR	48	VERANO	BOCA	--	NO	NO	1
CMH	H	48	VULGAR	14	INVIERNO	BOCA	RIO	SI	SI	3
CN	H	35	VULGAR	96	INVIERNO	NARIZ	--	NO	NO	1
EC	M	64	VULGAR	60	OTOÑO	PIEL CABELLUDA	CANAL	NO	NO	1
EHM	H	43	VULGAR	46	PRIMAVERA	BOCA	CANAL	SI	NO	4
ENP	H	38	FOLIACEO	24	INVIERNO	PIEL CABELLUDA	CANAL	NO	NO	4
FD	M	52	VULGAR	24	INVIERNO	PIEL CABELLUDA	CIENEGA	SI	SI	2
FG	H	42	VULGAR	30	PRIMAVERA	PIEL CABELLUDA	RIO	SI	NO	3
GB	M	50	VULGAR	120	INVIERNO	TRONCO	--	NO	NO	1
GCP	H	48	FOLIACEO	24	VERANO	MEJILLA	--	NO	NO	3
GGG	M	50	VULGAR	60	INVIERNO	PIEL CABELLUDA	RIO	NO	NO	2
GTR	M	56	VULGAR	168	INVIERNO	PIEL CABELLUDA	CANAL	NO	NO	1
JAA	M	48	VULGAR	12	INVIERNO	PIEL CABELLUDA	RIO	SI	SI	2
JDC	M	50	VULGAR	24	INVIERNO	PIEL CABELLUDA	LAGUNA	SI	SI	4
JSQ	H	34	VULGAR	5	INVIERNO	BOCA	--	NO	NO	3
JSP	H	40	VULGAR	48	OTOÑO	BOCA	--	SI	NO	3
JTB	H	45	VULGAR	72	PRIMAVERA	PIEL CABELLUDA	--	NO	NO	2
LAR	M	41	VULGAR	84	INVIERNO	BOCA	CANAL	SI	SI	1
LGG	M	47	VULGAR	24	OTOÑO	PIEL CABELLUDA	--	SI	SI	2
LM	H	53	FOLIACEO	48	PRIMAVERA	TRONCO	CANAL	NO	NO	1
LPF	M	47	FOLIACEO	64	OTOÑO	PIEL CABELLUDA	RIO	SI	SI	3
LR	M	48	VULGAR	60	PRIMAVERA	PIEL CABELLUDA	--	NO	NO	1
MBO	M	49	FOLIACEO	4	OTOÑO	PIEL CABELLUDA	--	NO	NO	0
MBR	H	52	VULGAR	3	INVIERNO	PIEL CABELLUDA	FOSA DE OXIDACION	SI	SI	2
MJ	H	21	VULGAR	36	VERANO	NARIZ	CANAL	SI	NO	6
MSM	M	32	VULGAR	72	VERANO	BOCA	--	NO	NO	0
MVZ	M	68	VULGAR	7	OTOÑO	BOCA	--	NO	NO	0
OMG	H	24	VULGAR	16	OTOÑO	BOCA	RIO	SI	NO	3
PAG	M	50	VULGAR	12	INVIERNO	PIEL CABELLUDA	POZO	NO	NO	3
PPR	M	71	VULGAR	180	OTOÑO	BOCA	RIO	NO	NO	0
PTG	M	40	VULGAR	24	PRIMAVERA	TRONCO	RIO	NO	NO	0
RCC	H	22	VULGAR	18	OTOÑO	PIEL CABELLUDA	BOMBA DE AGUA	NO	SI	3
RGH	M	37	VULGAR	10	VERANO	BOCA	--	NO	NO	4
RM	M	32	VULGAR	12	PRIMAVERA	BOCA	--	SI	NO	2
RMA	H	38	VULGAR	60	INVIERNO	NARIZ	CANAL	SI	NO	6
SJ	M	29	VULGAR	24	PRIMAVERA	BOCA	CANAL	SI	NO	1
TFC	M	20	VULGAR	2	INVIERNO	BOCA	--	NO	NO	2
YSG	M	35	FOLIACEO	36	VERANO	PIEL CABELLUDA	--	NO	NO	0
YSG	M	62	VULGAR	132	PRIMAVERA	PIEL CABELLUDA	--	NO	NO	0

INICIALES	SEXO	EDAD	MEDIA DE INGESTA DE ALIMENTOS DE RIESGO	DIABETES	HIPERTENSION	ENDOCRINO- LOGICAS	HERPES	ENF. DERMATO- LOGICAS	EVENTOS ESTRESAN- TES	TABAQUISMO
AD	M	34	SEMANAL	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	DESPUES	SI	NO
CFB	M	45	DIARIO	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NO	NO
CMH	H	48	DIARIO	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NO	NO
CN	H	35	DIARIO	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	SI	NO
EC	M	64	DIARIO	NUNCA	ANTES	NUNCA	NUNCA	ANTES	SI	SI
EHM	H	43	DIARIO	NUNCA	NUNCA	NUNCA	ANTES	NUNCA	NO	NO
ENP	H	38	SEMANAL	NUNCA	NUNCA	NUNCA	ANTES	NUNCA	SI	NO
FD	M	52	SEMANAL	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	SI	NO
FG	H	42	DIARIO	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NO	NO
GB	M	60	DIARIO	NUNCA	DESPUES	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NO	NO
GCP	H	48	DIARIO	DESPUES	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	SI	SI
GGG	M	50	DIARIO	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NO	NO
GTR	M	56	DIARIO	NUNCA	DESPUES	NUNCA	ANTES	DESPUES	NO	NO
JAA	M	46	DIARIO	ANTES	DESPUES	DESPUES	ANTES	DESPUES	SI	NO
JDC	M	50	SEMANAL	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NO	SI
JBG	H	34	DIARIO	NUNCA	NUNCA	ANTES	NUNCA	NUNCA	NO	SI
JSP	H	40	DIARIO	NUNCA	NUNCA	DESPUES	ANTES	NUNCA	NO	SI
JTB	H	45	DIARIO	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	DESPUES	SI	NO
LAR	M	41	SEMANAL	NUNCA	DESPUES	NUNCA	NUNCA	NUNCA	SI	NO
LAR	M	47	DIARIO	NUNCA	ANTES	NUNCA	NUNCA	NUNCA	SI	NO
LGG	M	47	DIARIO	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NO	SI
LM	H	53	DIARIO	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	ANTES	NO	NO
LPF	M	47	DIARIO	NUNCA	ANTES	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NO	NO
LR	M	48	SEMANAL	DESPUES	NUNCA	NUNCA	ANTES	NUNCA	NO	NO
MBO	M	49	SEMANAL	DESPUES	DESPUES	NUNCA	NUNCA	NUNCA	SI	NO
MBR	H	52	SEMANAL	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NO	SI
MJ	H	21	SEMANAL	NUNCA	NUNCA	NUNCA	ANTES	NUNCA	NO	NO
MGM	M	32	SEMANAL	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NO	NO
MVZ	M	66	DIARIO	ANTES	ANTES	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NO	SI
OMG	H	24	DIARIO	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NO	SI
PAG	M	50	SEMANAL	DESPUES	ANTES	NUNCA	ANTES	DESPUES	NO	NO
PPR	M	71	DIARIO	DESPUES	ANTES	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NO	NO
PTG	M	40	DIARIO	NUNCA	DESPUES	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NO	NO
RCC	H	22	SEMANAL	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NO	SI
RGC	M	37	DIARIO	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NO	NO
RM	M	32	DIARIO	DESPUES	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	SI	NO
RM	H	38	DIARIO	NUNCA	NUNCA	NUNCA	ANTES	NUNCA	NO	NO
SU	M	33	NUNCA	NUNCA	ANTES	NUNCA	NUNCA	NUNCA	SI	NO
TFC	M	29	DIARIO	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	SI	NO
TFC	M	35	DIARIO	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	NUNCA	SI	NO
YBG	M	62	SEMANAL	NUNCA	DESPUES	NUNCA	ANTES	DESPUES	SI	NO