



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**EVALUACIÓN DE FACTORES ASOCIADOS A FALLA
TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON PÉNFIGO VULGAR
EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS**

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. ALEJANDRA JAZMÍN GARIBAY PARTIDA

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD DE:

DERMATOLOGÍA

ASESOR:

DR. AARÓN VÁZQUEZ HERNÁNDEZ



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2019



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.

**“EVALUACIÓN DE FACTORES ASOCIADOS A FALLA TERAPÉUTICA EN
PACIENTES CON PÉNFIGO VULGAR EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS”**

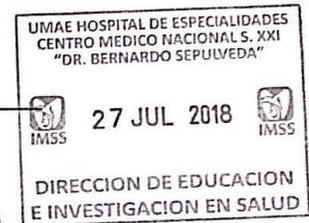


DOCTORA

DIANA G. MÉNEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

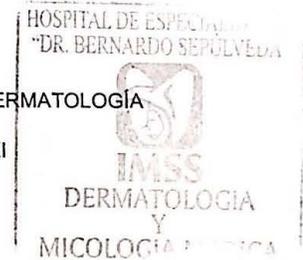
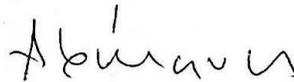


DOCTORA

ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI



DOCTOR

AARÓN VÁZQUEZ HERNÁNDEZ

ASESOR CLÍNICO

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

6/6/2018

SIRELCS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3601 con número de registro 17 CI 09 015 034 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA Miércoles, 06 de junio de 2018.

**DR. AARON VAZQUEZ HERNANDEZ
PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Evaluación de factores asociados a falla terapéutica en pacientes con pénfigo vulgar en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es A U T O R I Z A D O, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3001-071

ATENTAMENTE

DR. CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS

REG. INSTIT. Y BIOMÉDICO 00000000

Dedicatorias

A Dios, por regalarme cada uno de los días que invertí en realizar mi especialidad, por darme salud y permitirme tener a mi lado a todas las personas tan valiosas que me acompañaron en el camino.

A mis padres, por estar siempre para mí, por entender que tenía que estar lejos durante este tiempo, por cada palabra de motivación, de aliento en los momentos que quería rendirme, por enseñarme con su ejemplo que nunca debemos renunciar a nuestros sueños y por creer en mí, más que nadie en este mundo.

A mis hermanos, por ser una alegría en mi vida y por ser siempre un apoyo para mí.

A ti Luis, por estar siempre a mi lado, dándome siempre mucho amor y motivaciones para seguir esforzándome, gracias por ser mi apoyo en estos tres años, en las buenas y malas.

A mis compañeros de la especialidad, por ayudarme a con sus enseñanzas, por siempre bríndame apoyo y sobre todo las alegrías que compartimos, especialmente a Mauricio, que iniciaste como mi colega y hoy te has convertido en mi amigo, la residencia no habría sido igual sin tu compañía, me llevo con mucho cariño todos esos momentos.

Agradecimientos

A mi asesor y maestro, doctor Aarón Vázquez Hernández por apoyarme en mi proyecto, por creer en mí y darme la maravillosa oportunidad de trabajar a su lado, enseñándome con paciencia todo lo que se hoy.

A los doctores Eduardo Terreros Muñoz y Nancy Delgado del servicio de hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI. Por recibirme siempre con una sonrisa, por brindarme un espacio para realizar mi proyecto, dándome valiosos consejos.

A la Química Laura Josefina Robelo Carrasco del Laboratorio de Hematología Especial del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI. Por recibirme siempre con mucho entusiasmo hacia el proyecto y con toda la disposición para brindarme un espacio para mi proyecto.

Al Dr. Juan Talavera por apoyarnos con sus conocimientos para realizar el proyecto.

A mis maestros, Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca, Liliana Serrano Jaén, Dr. Roberto Blancas Espinoza, Dra. Alicia Lemini López y Dr. Luis Javier Méndez Tovar, por todas sus enseñanzas, paciencia y aportaciones en lo profesional y personal. Me llevo conmigo algo de cada uno.

Abreviaturas

AZA	Azatioprina
CS	Corticoesteroides
DLQI	Índice de calidad de vida en dermatología
Dsg	Desmogleína
Fas-FasL	Muerte inducida por activación
IgA	Inmunoglobulina A
IgG	Inmunoglobulina G
IgIV	Inmunoglobulina intravenosa
IV	Intravenoso
MMF	Micofenolato de mofetilo
MTX	Metotrexato
PDAI	Índice de área de enfermedad de pénfigo
PDAI/T	Índice de área de enfermedad de pénfigo total
PV	Pénfigo vulgar
RTX	Rituximab
SCA	Superficie corporal afectada
TNFα	Factor de necrosis tumoral alfa
VO	Vía oral

ÍNDICE

RESUMEN	6
1. ANTECEDENTES.....	8
1.1. Generalidades.....	8
1.2. Aspectos históricos.....	8
1.3. Epidemiología.....	9
1.4. Fisiopatología.....	10
1.5. Aspectos clínicos.....	11
1.6. Diagnóstico.....	12
1.7. Escala de severidad.....	12
1.8. Tratamiento.....	14
1.9. Evolución y pronóstico.....	16
2. JUSTIFICACIÓN	26
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
4. OBJETIVOS	27
5. HIPÓTESIS	28
6. MATERIAL Y MÉTODOS	28
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	31
8. DEFINICIÓN OPERACIONAL Y CONCEPTUAL DE VARIABLES.....	31
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	36

10. RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS.	37
11. RESULTADOS	39
12. DISCUSIÓN	59
13. CONCLUSIONES	66
14. BIBLIOGRAFÍA.....	67
15. ANEXOS.....	72

EVALUACIÓN DE FACTORES ASOCIADOS A FALLA TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON PÉNFIGO VULGAR EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS

Resumen

Antecedentes: El pénfigo vulgar es una enfermedad de origen autoinmune que se manifiesta clínicamente con la formación de ampollas superficiales de piel y mucosas. En la mayoría de los casos con un curso crónico.

Aunque la piedra angular del tratamiento son los esteroides sistémicos, existen esquemas terapéuticos de primera, segunda y tercera línea, sin embargo, la variabilidad de respuesta a dichos esquemas dentro de la población con pénfigo vulgar hace de su tratamiento un reto. Esto aunado a que la severidad clínica y tiempo de remisión es imprecisa y existe una elevada mortalidad estimada entre un 10 a 30% de los casos.

Objetivo: Determinar los factores asociados a falla terapéutica en pacientes con pénfigo vulgar en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.

Material y métodos: Se trató de un estudio transversal, que incluyó pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de pénfigo vulgar, de la consulta de Dermatología y Micología Médica del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS en un periodo que comprendió de enero a junio del 2018, que aceptaron participar en el estudio.

Se valoró la prevalencia de pénfigo vulgar en la población de nuestro hospital, características sociodemográficas, comorbilidad, complicaciones asociadas, grado de severidad, terapéutica utilizada, hospitalizaciones previas por agudización de pénfigo vulgar y mortalidad. Se analizaron estudios de laboratorio como biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, así como cuantificación de linfocitos con sus subpoblaciones.

Resultados: Se estudiaron un total de 24 pacientes, con predominio de sexo femenino, 18 pacientes (75%) y edad promedio de 52.96 años. El promedio de edad al momento del diagnóstico fue 44.58 años. El 54.2% ameritaron hospitalizarse en algún momento. El principal esquema de tratamiento utilizado fue prednisona + azatioprina (65.66%), catorce (58%) pacientes requirió cambio de esquema de tratamiento al menos en una ocasión, 16.66% ameritó terapia con rituximab y 8.33% con inmunoglobulina. El índice de calidad de vida (DLQI) promedio fue de 1.42 y el grado de severidad (PDAI) promedio fue leve (10.25) al momento del estudio. Todos los pacientes presentaron enfermedad periodontal, 8 pacientes presentaron obesidad y en todos los casos se observó expresión de linfocitos CD20 con diferentes intensidades desde una cruz a tres cruces.

Conclusiones: Los factores asociados a falla terapéutica encontrados en este estudio fueron el sexo femenino, grado de afección cutánea severa, edad mayor a 60 años y expresiones de subpoblaciones de linfocitos CD20 altas.

1.- Datos del alumno	
Apellido paterno:	Garibay
Apellido materno:	Partida
Nombres	Alejandra Jazmín
Teléfono	9611143517
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina – División de Estudios de Posgrado
Carrera	Especialidad en Dermatología y Micología Médica
No. de cuenta	516224840
2.- Datos del asesor	
Apellido paterno:	Vázquez
Apellido materno:	Hernández
Nombres	Aarón
3.- Datos de la tesis	
Título:	Evaluación de factores asociados a falla terapéutica en pacientes con pénfigo vulgar en el hospital de especialidades de centro médico nacional siglo XXI, IMSS
No. de páginas	72
Año:	2018
Número de registro	R-2018-3601-071

1.- Antecedentes

1.1. Generalidades

La palabra pénfigo etimológicamente proviene del griego *pemphix*, que significa ampolla o burbuja y engloba un grupo de enfermedades ampollosas crónicas y relativamente raras que afectan piel y mucosa, es de origen autoinmune y sin el tratamiento adecuado en ocasiones puede comprometer la vida¹⁻³.

Las dos variedades más frecuentes son vulgar y foliáceo, sin embargo, se han agregado otras variantes a la clasificación en los últimos años (paraneoplásico, pénfigo por IgA y pénfigo endémico)⁴.

El pénfigo vulgar ocupa el primer lugar de incidencia entre este grupo de enfermedades^{3,5,6}.

1.2. Aspectos históricos

La historia de las enfermedades ampollosas se remota a las descripciones realizadas por Hipócrates en el año 377 a. C. cuando en su segundo libro de las epidemias, introdujo la palabra *pemphigus* para describir una enfermedad ampollosa asociada a fiebre que afectaba principalmente a niños y mujeres en verano, posteriormente Galeno en el año 199 a. C. continuó utilizando el término acuñado por Hipócrates para todas las enfermedades ampollosas independientemente de su etiología⁷⁻⁸.

Muchos años después De Sauvages en 1760, utilizó por primera vez el término pénfigo, para describir la morfología de las enfermedades ampollosas y Wichmann en 1791 atribuye el término a todas aquellas enfermedades ampollosas de etiología no infecciosas, punto crucial necesario para iniciar las investigaciones acerca de la fisiopatogenia de la enfermedad⁷⁻⁸.

Robert Willan en 1808 considerado el padre de la dermatología moderna, es quien particulariza por primera vez al pénfigo como una entidad, pero lo denomina pompholix diutinus, además atribuía la enfermedad a algunos alimentos y a excesos en la ingesta de licores espirituosos ⁸.

En 1840, Stanislas Gilibert retorna al termino pénfigo dividiéndolo en dos subtipos; agudo (de origen infeccioso) y crónico (el equivalente a pénfigo vulgar) ⁷.

Hebra, en 1860, restableció el concepto de Wichmann y caracterizó al pénfigo como una enfermedad ampollosa crónica, sin reconocer la existencia de la forma aguda de la misma ⁹.

Jean Louis Brocq en 1919 agrega el termino vulgar y definiéndola como una enfermedad ampollar crónica, progresiva, mortal, con inicio de las lesiones en mucosa oral en la mayoría de los casos ¹⁰.

Dentro del estudio de la enfermedad, la acantolisis, fenómeno causal de la enfermedad, fue descrita desde 1881 por Auspitz ¹¹.

En el libro Précis de Dermatologie de Civatte, Darier y Tzanck, nos presentan en 1947 una primera clasificación del pénfigo, basada en los aspectos clínicos: pénfigo vulgar, vegetante, foliáceo y eritematoso, la cual fue empleada por muchos años. En esta misma publicación, Civatte describe el patrón histológico definitivo, además, agrega que el pénfigo es una enfermedad que afecta a personas de más de 40 años y que tiene una predisposición en la raza judía y hace la hipótesis etiológica de autointoxicación ¹².

En 1964 se logra el mayor avance en cuanto a la fisiopatología de la enfermedad por Beutner y Jordan quienes demostraron la existencia de

autoanticuerpos del tipo IgG en prácticamente el 100% de los casos por medio de la inmunofluorescencia directa y anticuerpos circulantes en suero entre el 80% y 90% con la inmunofluorescencia indirecta y es aquí cuando el pénfigo vulgar es encasillado dentro de las enfermedades autoinmunes, siendo un evento fundamental para la terapéutica utilizada hasta la fecha ¹³.

1.3. Epidemiología

El pénfigo vulgar es la variedad más común dentro de las enfermedades ampollas de origen autoinmune; sin embargo, esto depende de la localización geográfica, pues en Sudamérica el foliáceo es el más frecuente ¹⁴.

Afecta por igual a hombres y mujeres, con un pico de edad entre 50 y 60 años ¹⁵.

La incidencia de la enfermedad es variable: va desde 0.76 por cada 100,000 habitantes por año, como en Finlandia, hasta 1.61 por cada 100,000, como en Jerusalén ^{14,15}.

Predomina en la raza judía, específicamente en la de ascendencia Askenazí: 1.6 a 3.2 por 100,000 habitantes cada año ¹⁵.

Existen pocos datos acerca de la epidemiología mexicana, con base en estudios de reportes de casos se ha establecido que su incidencia es baja y se ha estimado una mortalidad de 8-10%, que es muy similar a lo descrito en la literatura internacional (5%)¹⁶.

1.4. Fisiopatología

El pénfigo vulgar es una enfermedad de origen inmunológico, desde 1964 se ha establecido que la base de la enfermedad se encuentra en la producción de autoanticuerpos dirigidos contra las proteínas de las uniones intercelulares de los queratinocitos y que la producción de dichos autoanticuerpos se encuentra influenciado por factores externos en personas genéticamente susceptibles ¹⁷.

Factores contribuyentes:

- Genéticos

El factor genético más estudiado y asociado en el pénfigo vulgar son alteraciones a nivel de los alelos del HLA clase II específicamente DR4 y DR14, aunque existen variaciones genéticas de acuerdo a la región étnica¹⁸.

Existen reportes de mayor predisposición genética a desarrollar diabetes tipo 1, enfermedades tiroideas y artritis reumatoide en los pacientes con pénfigo vulgar al compartir alteraciones en los mismos dominios genéticos^{19,20}.

- Ambientales

Aunque la mayoría de los casos de pénfigo vulgar son de origen idiopático, se han realizado estudios en los cuales se han asociado factores ambientales que desencadenan la cascada molecular en pacientes genéticamente predispuestos como lo son la exposición a radiación ultravioleta, quemaduras eléctricas, infecciones virales, radiación ionizante y pesticidas^{19,20}.

- Fármacos

Aunque existe evidencia de mayor asociación con algunos fármacos a desarrollar pénfigo foliáceo, también existe asociación con pénfigo vulgar y son captopril, D-penicilamina los que mayor asociación tienen encontrándose hasta en el 7% de los casos según los estudios realizados. Algunos otros fármacos implicados, aunque en menor porcentaje son rifampicina, enalapril, cefalosporinas y AINEs^{19,20}.

- Dieta

Entre los alimentos más asociados se encuentran el ajo, cebollín, cebolla pimienta negra, chile pimiento, vino tinto y aunque la estadística ha sido débil se han reportado casos que pueden sugerir su asociación^{19,20}.

Fisiopatológicamente el pénfigo vulgar es ocasionado por un defecto en las uniones intercelulares de los queratinocitos por producción de auto anticuerpos de tipo IgG subclase IgG 1 y en mayor medida IgG4 que tienen como objetivo molecular a las desmogleinas 1, 3 en sus porciones amino terminales y a otras proteínas transmembrana de los desmosomas, traduciéndose en acantolisis y formación de ampollas intraepidérmicas²¹⁻²³.

Desde 1990 se propuso la teoría de la compensación de las desmogleinas en la que explica que en caso de predominar la expresión de autoanticuerpos dirigidos contra desmogleinas 1 el paciente presentara características clínicas e histopatológicas de pénfigo foliáceo. Por otro lado, que en el caso de presentar solo autoanticuerpos contra desmogleinas 3 presentara clínica de pénfigo vulgar con predominio de afección de mucosas y por último en caso de presentar autoanticuerpos para ambas desmogleinas presentara pénfigo vulgar clásico con afección mucocutánea, sin embargo, esta teoría se presenta en 2/3 de los casos, lo que lleva a pensar que la fisiopatogenia molecular del pénfigo vulgar es mucho mas compleja de lo que se piensa²¹⁻²³.

Para la producción de autoanticuerpos es necesario la estimulación de linfocitos B por los linfocitos T, por medio de la producción de citosinas de tipo respuesta Th1 (IL-2, IL-12, IL-18 y IFN- γ), Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13), Th17 (IL-17, IL-22, IL-23) tipo Treg (IL-10 y TGF- β) y las citosinas inflamatorias (IL-1, IL-8, TNF- α)²¹⁻²³.

1.5. Aspectos clínicos

La mayoría de los pacientes con pénfigo vulgar presentan involucro mucocutáneo, siendo la cavidad oral es el sitio de afección más frecuente y de esta los sitios predilectos para la aparición es mucosa yugal y mucosa palatina. Es en muchos de los casos es el sitio inicial de la enfermedad, aunque también puede observarse involucro de mucosas conjuntival, nasal, esofágica y anogenital ²⁴.

Debido a que las ampollas de mucosa oral son muy frágiles, la mayoría de las lesiones son visualizadas como erosiones. El dolor intenso es un síntoma común lo que conlleva a una disminución de la ingesta, con pérdida de peso y malnutrición ²⁵.

El involucro cutáneo se caracteriza por aparición de ampollas sobre piel ligeramente eritematosa, estas se rompen fácilmente dejando en su lugar erosiones, puede afectar cualquier parte del cuerpo y generalmente se respeta palmas y plantas. El signo de Nikolsky puede estar presente observando aparición de una nueva ampolla al realizar fricción en los límites de una ampolla previa o sobre piel sana ^{24,25}.

Existen subtipos clínicos menos frecuentes como son pénfigo vegetante en sus variedades de Neumann y de Hallopeau con exceso de costra y tejido de granulación en piel con y sin ampollas previas respectivamente. Además de una variedad menos frecuente conocida como pénfigo herpetiforme ²³⁻²⁵.

1.6. Diagnóstico

El diagnóstico de pénfigo vulgar se realiza por medio de criterios, clínicos, histopatológicos e inmunopatológicos ²⁶.

En todos los pacientes que se tenga sospecha clínica de pénfigo vulgar, se debe realizar una anamnesis detallada con énfasis a los factores hereditarios y desencadenantes ²⁴⁻²⁶.

Debe realizarse una evaluación histopatológica con toma de biopsia de una lesión ya sea de piel o de mucosa, así como de piel perilesional para la efectuar inmunofluorescencia directa. Se debe considerar la inmunofluorescencia indirecta sérica por medio de ELISA ²⁴⁻²⁶.

En el análisis histopatológico encontraremos la característica ampolla intraepitelial con acantolisis, retención de la capa basal dando un aspecto característico descrito como en hilera de lapidas y un infiltrado inflamatorio difuso en la dermis superficial con predominio de eosinófilos ²⁷.

En la inmunofluorescencia directa esta se realiza predominantemente en piel sana y esta muestra no debe de colocarse en formol. Se observará la presencia de depósitos IgG intercelular y en caso de no encontrarse se deberá cuestionar considerablemente el diagnostico ^{24,25}.

La inmunofluorescencia indirecta por medio de serología con ELISA es una técnica capaz de detectar autoanticuerpos circulantes y es positiva hasta en 80% de los casos, el sustrato preferido para realizarse es en esófago de mono para el caso de pénfigo vulgar. Los depósitos de IgG son encontrados intracelulares ²⁴⁻²⁶.

El análisis de inmunoabsorbencia ligado a enzimas por ELISA de IgG contra desmogleinas tipo 1 y 3 es el estudio con más sensibilidad para hacer el diagnostico de pénfigo vulgar superando el 90% ²⁴⁻²⁶.

1.7. Escalas de severidad

La severidad de las enfermedades ampollosas se rige en función a dos parámetros: a la enfermedad per se y al tratamiento empleado ²⁸.

El objetivo de utilizar índices o escalas se basa en monitorizar clínicamente a los pacientes y poder hacer modificaciones de manera oportuna en el tratamiento, disminuyendo así la mortalidad y las complicaciones por la enfermedad o asociadas al tratamiento. Una escala de severidad ideal debe ser

objetiva, estandarizada, reproducible y cuyo resultado refleje fácilmente la severidad de la enfermedad ²⁸⁻³¹.

Se han desarrollado varias escalas de severidad hasta la fecha, entre ellas se encuentran:

- La escala de intensidad de enfermedades ampollosas autoinmunes de la piel o por sus siglas en inglés (ABSIS) que se desarrolló en el 2007. Esta escala se basa en las características clínicas haciendo posible detectar pequeños cambios clínicos durante el curso de la enfermedad, con el fin de evaluar la eficacia de la terapia utilizada. Tiene un puntaje máximo de 206 y se basa en utilizar la regla de los 9 empleada para la medición de superficie corporal en pacientes quemados para determinar la superficie corporal que presenta ampollas y erosiones combinado con el un factor de severidad de las lesiones incluyendo el involucro de la cavidad oral y su repercusión en la alimentación. Cuenta con dos partes; superficie corporal afectada y la severidad de las lesiones multiplicando la superficie corporal por un factor de severidad de las mismas. La ventaja de esta escala es que provee información cuantitativa y cualitativa de la enfermedad ²⁸⁻³¹.
- Índice del área de la enfermedad en pénfigo, por sus siglas en inglés (PDAI) desarrollado por el comité internacional para las definiciones de pénfigo durante 3 años y fue publicado en el 2008. Hace una evaluación de 3 componentes: piel cabelluda, mucosa y piel. El puntaje máximo es de 236 comprendido por 250 puntos para la actividad de la enfermedad (220 para piel, 10 para piel cabelluda y 12 para mucosas) y 13 puntos para daño. Se han realizado estudios comparativos con ABSIS y se encontró que el PDAI es más fidedigno y reproducible ya que no toma en cuenta la superficie corporal afectada ni el grado de severidad de las lesiones, que son al final de cuenta parámetros más subjetivos ²⁸⁻³¹.

- Otras escalas: existen muchas otras escalas para valorar la severidad y aunque menos utilizadas son también un recurso, encontrándose: superficie corporal afectada (SCA), escala de actividad y área de pénfigo (PAAS) que prácticamente toma el mismo modelo a seguir que el PASI para psoriasis, el índice de Ikeda, evaluación global física (PGA), el score de Kumar, la escala de Harman, escala de actividad de pénfigo vulgar (PVAS) y el AIBD para describir la afección ocular^{29,30}.

1.8. Tratamiento

Los principales objetivos que debemos cubrir al tratar a un paciente con pénfigo vulgar son³²⁻³⁶:

- Controlar y sanar las lesiones preexistentes.
- Evitar aparición de nuevas lesiones.
- Mejorar la calidad de vida.
- Limitar los efectos adversos asociados a la terapéutica utilizada³²⁻³⁶.

Según lo referido en las guías europeas del 2014 para el manejo de pacientes con pénfigo vulgar, preferentemente debe hospitalizarse a cargo del departamento de dermatología a los pacientes que serán sometidos al abordaje inicial, como lo es el diagnóstico y tratamiento y este debe durar lo necesario hasta visualizar mejoría clínica³²⁻³⁶.

-Tratamiento de primera línea:

Los corticoides sistémicos son la piedra angular para el tratamiento de pénfigo, previo al descubrimiento de los esteroides la mortalidad de un paciente con pénfigo superaba el 75% a los 2 años³²⁻³⁶.

La dosis recomendada es 0.5-1.5 mg/Kg/día o su equivalente, si la mejoría no se logra a las dos semanas de iniciar el tratamiento se puede aumentar la dosis a 2

mg/kg/día. Puede combinarse tratamiento inmunosupresor desde el inicio del tratamiento, sobre todo en aquellos pacientes que tengan probabilidad de complicaciones asociadas, que hayan tenido exposición prolongada (<4 meses) y una dosis dependiente >10 mg/día ³²⁻³⁶.

Pulsos de esteroide sistémico no ha demostrado tener mejor resultado y esto solo debe reservarse a los pacientes con pénfigo refractario, ya que la posibilidad de presentar efectos adversos es muy elevada ³²⁻³⁶.

Se debe hacer detección oportuna de osteoporosis en pacientes con terapia de esteroides prolongada y se sugiere el uso suplemento de vitamina D y calcio. En aquellos con riesgo elevado se indica uso de bifosfonatos (mujeres y hombres mayores de 50 años) con uso de esteroides por más de 3 meses ³²⁻³⁶.

Terapia inmunosupresora adyuvante:

El objetivo de utilizar inmunosupresores se centra en ahorrar dosis de esteroides y lograr incluso la suspensión del mismo ^{35,36}.

Azatioprina (1-3 mg/Kg/día) se recomienda que la primera semana de tratamiento se inicie a una dosis de 50 mg/día para evitar las reacciones secundarias asociadas al medicamento y en caso de sospechar riesgo de presentar efectos adversos se debe medir los niveles de la enzima tiopurina metiltransferasa previo a la administración del fármaco. En caso de presentar niveles intermedios de la enzima se debe iniciar tratamiento a dosis de 0.5-1.5 mg/Kg/día y si presenta niveles bajos no se deberá utilizar dicho medicamento ³²⁻³⁶.

Micofenolato de mofetilo (2gr/día) o ácido micofenólico (1440 mg/día) y se deberá hacer progresivamente el aumento de la dosis del medicamento 500 mg por semana hasta lograr la dosis de 2 gr/día para mejorar la tolerancia gástrica ³²⁻³⁶.

-Tratamiento de segunda línea:

Ciclofosfamida 500 mg IV como bolo o vía oral 2 mg/kg/día.

Metotrexate 10-20 mg/semana

Dapsona 100 mg/día o hasta 1.5 mg/kg/día ³²⁻³⁶.

- Terapia de inmuoabsorción

Está indicada en casos en los que no han tenido suficiente respuesta a tratamiento de primera línea y hay evidencias de que es más efectiva en combinación con terapia inmunosupresora con el objetivo de disminuir los niveles de IgG contra desmogleínas séricos hasta un 80%. Las contraindicaciones incluyen infecciones sistémicas graves, hipersensibilidad a los componentes, diátesis hemorrágica y uso de IECAs ³²⁻³⁵.

Anticuerpo monoclonal Anti-CD20 como rituximab está indicado en pacientes con dosis dependiente de esteroide de >10 día más inmunosupresor y se usa bajo el esquema de 1 gr/Kg 2 dosis separadas por 2 semanas o 375 gr/kg 4 dosis separadas por 1 semana es otra de las opciones de tratamiento ³²⁻³⁵.

Inmunoglobulina humana IV es otra alternativa a dosis de 2gr/kg/mes administrada durante varios días para evitar cefalea y nausea, contraindicada en caso de presentar una deficiencia conocida de IgA ³⁶.

-Tratamiento coadyuvante de soporte:

Las triamcinolona intralesional se recomiendan en lesiones aisladas en cavidad oral, labios y piel ³²⁻³⁶.

Los esteroides de alta potencia tópicos de alta potencia y los inhibidores de la calcineurina puede ser de utilidad en una forma combinada con la terapia sistémica ³²⁻³⁶.

Los baños con antisépticos como la clorhexidina también están recomendados en aquellos pacientes con una afección extensa ³²⁻³⁶.

Los cuidados de piel erosionada como cubrir con apósitos no adhesivos debe realizarse y el uso de analgésicos también es necesario ³²⁻³⁶.

El uso de antibióticos y antifúngicos profilácticos no está recomendado y el uso de trombo profilaxis se debe llevar a cabo en todos los pacientes con riesgo elevado de trombosis ³²⁻³⁶.

Geles con anestésicos son útiles en lesiones de cavidad oral y se debe tener manejo multidisciplinario con servicio de odontología, oftalmología, psicología y nutrición ³²⁻³⁶.

1.9 Evolución y pronóstico.

Existen múltiples definiciones para pénfigo refractario, sin embargo, en 2008 un grupo de expertos en el tema propusieron unificar los términos utilizados para la evaluación de la respuesta terapéutica ³⁷⁻³⁸.

El termino “basal” es utilizado para el día en el cual se inicial la terapia ³⁷⁻³⁸.

“Control de la actividad de la enfermedad” este término se utilizará para el final de la consolidación de la enfermedad e inicio de la remisión y específicamente se refiere al momento en el cual cesa la aparición de nuevas lesiones y las lesiones previas clínicamente comienzan a sanar ³⁷⁻³⁸.

“Tiempo de control de la enfermedad” es el tiempo transcurrido entre el basal y el control de la actividad de la enfermedad ³⁷⁻³⁸.

“Final de la fase de consolidación” el tiempo en el cual no han aparecido nuevas lesiones por un mínimo de 2 semanas y aproximadamente 80% de las lesiones preexistentes ya han sanado y es este el momento en el cual la mayoría de los médicos tratantes comienzan a disminuir la dosis de esteroide (un 25% cada 2 semanas) ³⁷⁻³⁸.

“Remisión completa con terapia” ausencia completa de lesiones nuevas o preexistentes en un paciente con dosis mínima de terapia ³⁷⁻³⁸.

“Remisión completa sin terapia” ausencia completa de lesiones nuevas o preexistentes en un paciente que ya no ha recibido tratamiento en 2 meses ³⁷⁻³⁸.

“Dosis mínima de terapia” prednisona o su equivalente a una dosis de igual o menos 10 mg/día con o sin terapia adyuvante por lo menos durante 2 meses ³⁷⁻³⁸.

“Mínima terapia adyuvante” la mitad de la dosis requerida para definir como falla terapéutica ³⁷⁻³⁸.

“Remisión parcial sin tratamiento” aparición transitoria de nuevas lesiones que duran menos de 1 semana en pacientes sin terapia sistémica en por al menos 2 meses ³⁷⁻³⁸.

“Remisión parcial con mínima terapia” aparición transitoria de nuevas lesiones que duran menos de 1 semana en pacientes con mínima terapia incluyendo tratamiento tópico ³⁷⁻³⁸.

“Recaída” aparición de 3 o más nuevas lesiones por mes que no sanan espontáneamente en 1 semana o extensión de las lesiones preexistentes en un paciente que había logrado control de la enfermedad (en caso de aparecer mínimo 3 lesiones nuevas durante el descenso tendremos que volver a la dosis previa o podemos cambiar de inmunosupresor de segunda línea) ³⁷⁻³⁸.

“Falla terapéutica” falla del control de la actividad de la enfermedad con dosis terapéutica máxima entre ellos se considera haber recibido por al menos 3 semanas constantes dosis de 1.5 mg/Kg al día de prednisona o su equivalente con o sin alguno de los siguientes agentes ciclofosfamida 2 mg/Kg/día por 12 semanas, azatioprina 2.5 mg/Kg/día por 12 semanas, metotrexate 20 mg/semana por 12 semanas y micofenolato de mofetilo 3 gr/día por 12 semanas (las dosis de micofenolato de mofetilo y metotrexate fueron basados en personas de 75 kg ³⁷⁻³⁸.

Los pacientes deben de ser revalorados semanalmente hasta la fase de consolidación y posteriormente cada 1-2 meses ³⁷⁻³⁸.

- **Pronóstico**

La mortalidad de pénfigo vulgar disminuyó drásticamente de 75% a 30% con la introducción de los esteroides en los años 50's, posteriormente el uso de inmunosupresores como terapia coadyuvante en la década de los 80's disminuyó aún más la mortalidad hasta llegar a un 5% (algunos autores estiman 8-10%) teniendo como principales causas las infecciones particularmente neumonía y septicemia, falla cardiaca y aunado a la desnutrición a consecuencia del hipercatabolismo ³⁹⁻⁴².

2.- Justificación

El pénfigo vulgar es una enfermedad de origen autoinmune que se manifiesta clínicamente con la formación de ampollas superficiales de piel y mucosas. En la mayoría de los casos con un curso crónico.

Aunque la piedra angular del tratamiento son los esteroides sistémicos, existen esquemas terapéuticos de primera, segunda y tercera línea, con variabilidad de respuesta a dichos esquemas, lo que hace de su tratamiento un reto. Esto aunado a diferentes grados de severidad clínica y tiempo de remisión impreciso, existiendo una elevada mortalidad estimada hasta en un 10 a 30% de los casos.

En el servicio de dermatología de nuestro hospital esta dermatosis es un motivo de consulta frecuente y una de las principales causas de hospitalización, enfrentándonos a diversas complicaciones y un alto índice de mortalidad.

Por lo anterior consideramos que al identificar los factores asociados a falla terapéutica (de tipo epidemiológico, clínico e inmunológico), podría ser de utilidad para determinar tratamientos más dirigidos y oportunos con el fin de lograr mejoría clínica, remisión de la enfermedad y reducir el número de complicaciones y/o comorbilidad que conlleva el curso crónico de la enfermedad, así como el empleo a largo plazo de corticoesteroides sistémicos e inmunosupresores. Además de mejorar la calidad de vida de la población con pénfigo vulgar.

3.- Planteamiento del problema

Se desconoce en nuestro medio cuáles son los principales factores asociados a falla terapéutica de tipo epidemiológico, clínico e inmunológicos en pacientes con pénfigo vulgar relacionados y/o que puedan predecir falla terapéutica.

El beneficio de investigar esta asociación en un hospital de tercer nivel, en donde el pénfigo vulgar es una de las principales causas de hospitalización y mortalidad recae en identificar de una forma oportuna dichos factores asociados y por ende la implementación de un plan terapéutico más individualizado y oportuno con el

propósito de reducir el riesgo de complicaciones asociadas a la patología y terapéutica empleada.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo que pueden asociarse a falla terapéutica en pacientes con pénfigo vulgar?

4.- Objetivos

Objetivo General:

Determinar los factores de riesgo asociados a falla terapéutica en pacientes con pénfigo vulgar en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.

Objetivos específicos:

- a) Determinar o identificar en pacientes con pénfigo vulgar las variables sociodemográficas y comorbilidad asociada.
- b) Evaluar la terapéutica empleada: tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento, tipo y dosis de fármacos, número de fármacos, combinaciones de fármacos utilizados, falla terapéutica que amerite cambios en el esquema terapéutico por mejoría clínica insuficiente o nula.
- c) Determinar el grado de severidad de enfermedad, complicaciones asociadas, requerimiento de hospitalización y mortalidad.
- d) Establecer el grupo de variables asociados a falla terapéutica y su relación con variables bioquímicas como niveles de linfocitos CD20 positivos.

5.- Hipótesis

Los pacientes con pénfigo vulgar cuentan con factores de tipo epidemiológicos, clínicos e inmunológicos que predicen falla terapéutica y su identificación sería útil para proponer un esquema terapéutico individualizado que disminuya el riesgo de complicaciones y su mortalidad.

6.- Material y métodos

Diseño: Estudio clínico de tipo transversal, observacional y comparativo.

Población y muestra: Pacientes mayores de 18 años del servicio de Dermatología y Micología Médica del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS con diagnóstico de pénfigo vulgar que acudieron a consulta del periodo comprendido de enero de 2018 a junio del 2018 y aceptaron participar en el estudio.

Tamaño de muestra: Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar que acudieron al servicio de Dermatología y micología médica del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Criterios de selección del estudio

Criterios de inclusión:

- a) Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico e histopatológico de pénfigo vulgar que acudieron a consulta en el servicio de Dermatología y Micología médica de Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de enero a junio de 2018 que aceptaron participar en este estudio de investigación.

Criterios de no inclusión:

- a) Pacientes que no aceptaron participar en el protocolo clínico.

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes con información clínica insuficiente.

Metodología: Los investigadores responsables fueron un médico residente de quinto año y un médico de base adscritos al servicio de dermatología, quienes seleccionaron a los pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar que acudieron a la consulta. Cada paciente fue invitado a participar libremente y en caso de aceptar-firmaron una hoja de consentimiento informado aprobado por el comité local de ética e investigación del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.

Se realizó un interrogatorio clínico relacionado con el tema de estudio donde se recabó información de ficha de identificación (nombre, género, edad, lugar de origen y residencia, estado civil, y ocupación), antecedentes no patológicos (habito tabáquico, consumo de alcohol, y consumo de drogas) y antecedentes patológicos (hipertensión, diabetes, dislipidemia, otras patologías, tiempo de evolución de la dermatosis, variedad clínica, severidad clínica, número de hospitalizaciones, tratamiento previo y actual).

Se realizó exploración física de donde se recabaron datos antropométricos (peso, talla e IMC), signos vitales (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y tensión arterial) y el grado de severidad actual de su dermatosis de acuerdo con la escala de severidad (Anexo 2).

Posteriormente, se analizaron los estudios de laboratorio que incluyeron biometría hemática completa, glucosa, urea, creatinina, colesterol, triglicéridos, pruebas de función hepática, así como la cuantificación en sangre de linfocitos CD20 y subpoblaciones de linfocitos T y Natural Killer.

Para esto se tomó una muestra de 4ml sanguínea obtenida de una vía periférica con jeringa de 5 ml y aguja de 22 G x 33 mm y se colocó en tubo morado y se rotuló con los datos del paciente y número de seguridad social, posteriormente se envió a laboratorio de hematología especial ubicado en el primer piso del hospital de especialidades en donde se realizó procesamiento de la muestra.

Procesamiento de la muestra:

Se agregó el volumen correspondiente de cada marcador de superficie según los paneles recomendados por Euroflow (salvo los marcadores comunes), aforando cada muestra a un volumen final de 100ul., se mezcló y se puso a incubar por 15 minutos a temperatura ambiente y al abrigo de la luz, se agregó 1 ml de solución 1x de FACS Lysing (dilución 1/10 del concentrado en agua destilada y se mezclará nuevamente e incubará por 10 minutos a temperatura ambiente y al abrigo de la luz). Se centrifugó por 5 minutos a 540g, se descartó el sobrenadante utilizando pipeta Pasteur o sistema de vacío sin levantar el pellet celular, dejando aproximadamente 50ulresiduales en cada tubo. Se resuspendieron las células en 200ul de PBS + 0.5% de BSA (sin NaN₃), se adquirieron las células de forma inmediata o las conservaremos a 4°C por un máximo de 1 hora antes de adquirirlas en el citómetro de flujo FACS canto II para 8 colores (BD).

Toda la información fue anotada en una hoja de captación de datos (Anexo 1).

Al contar con la información necesaria de cada paciente, los investigadores realizaron el análisis de resultados de acuerdo con el cronograma de actividades.

Cabe señalar que los hallazgos clínicos y resultados de laboratorio de cada paciente se notificaron al médico tratante de cada paciente para que en caso de requerir algún ajuste o intervención en su manejo se realizara oportunamente.

Control de calidad

La información obtenida y el análisis de resultados fueron revisados por cada uno de los investigadores, y discutida de manera conjunta.

7.- Análisis estadístico

Se ajustó la asociación entre la severidad de pénfigo vulgar con el tipo de tratamiento, además de otras variables como edad, sexo, diabetes, hipertensión, dislipidemia, y niveles séricos de linfocitos CD20 y otras subpoblaciones de linfocitos con un análisis de Chi cuadrada contrastando cada variable contra la presencia de falla terapéutica. Se realizó la razón de momios para cada variable a fin de determinar la probabilidad de éxito o falla terapéutica (factores asociados a falla terapéutica).

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS versión 20.0. El valor de $p < 0.05$ se tomó con significativo.

8.- Definición operacional y conceptual de variables

Variable dependiente	Falla terapéutica
Variables independientes	Edad Sexo Edad al momento del diagnostico Diabetes mellitus Hipertensión arterial sistémica Peso Talla Índice de masa corporal Basal del tratamiento Índice de severidad CD20

- **Variable dependiente:**

- Falla terapéutica

- a) Definición conceptual: Cuando no se consiguen los efectos terapéuticos esperados como respuesta terapéutica nula o respuesta terapéutica mínima, además de incluir los casos donde se produce un daño a consecuencia del tratamiento que ocasione su discontinuidad.
- b) Definición operacional: falla, falta o mínimo control de la actividad de la enfermedad con dosis terapéutica máxima entre ellos se considera haber recibido por al menos 3 semanas constantes dosis de 1.5 mg/Kg al día de prednisona o su equivalente con o sin alguno de los siguientes agentes ciclofosfamida 2 mg/Kg/día por 12 semanas, azatioprina 2.5 mg/Kg/día por 12 semanas, metotrexate 20 mg/semana por 12 semanas y micofenolato de mofetilo 3 gr/día por 12 semanas (las dosis de micofenolato de mofetilo y metotrexate fueron basados en personas de 75 kg).
- c) Tipo de variable. Cualitativa
- d) Escala de medición. Nominal
- e) Unidad de medición: si=1, no=0.

- **Variables independientes:**

- Edad

- a) Definición conceptual: lapso que transcurre desde el nacimiento en un individuo, hasta su deceso, en años.
- b) Definición operacional: se catalogó como edad los años cumplidos del paciente al momento de haber iniciado el estudio y fue medido en años.
- c) Tipo de variable: cuantitativa continua.
- d) Escala de medición: razón.
- e) Unidad de medición: años.

- Sexo

- a) Definición conceptual: expresión fenotípica de la presencia del cromosoma XY o XX para designar hombre y mujer respectivamente.
- b) Definición operacional: sexo consignado en los registros de los expedientes y en su identificación oficial INE de los pacientes con pénfigo vulgar del hospital de especialidades del centro médico nacional siglo XXI.
- c) Tipo de variable: cualitativa dicotómica.
- d) Escala de medición: nominal.
- e) Unidad de medición: femenino= 0 masculino= 1.

- Edad de diagnóstico

- a) Definición conceptual: lapso o tiempo que transcurre en la vida de un paciente en el cual se han recabado los datos necesarios, analizarlos e interpretarlos que permite evaluar una cierta condición.
- b) Definición operacional: lapso de tiempo en la vida de un paciente que transcurre para reunir los datos, clínicos, inmunológicos e histopatológicos necesarios para determinar que un paciente reúne criterios de pénfigo vulgar, se mide en semanas, meses y años.
- c) Tipo de variable. Cualitativa continua.
- d) Escala de medición. razón.
- e) Unidad de medición: años.

- Diabetes mellitus

- a) Definición conceptual: grupo heterogéneo de enfermedades caracterizada por un fenotipo de hiperglucemia.
- b) Definición operacional: determinación de glucosa al azar >200 , <126 en ayuno en dos ocasiones, diagnóstico ya establecido en el expediente clínico o que estén recibiendo tratamiento hipoglucemiante.
- c) Tipo de variable: cualitativa dicotómica.

- d) Escala de medición. Nominal
- e) Unidad de medición: si=1, no=0.
 - Hipertensión arterial sistémica
 - a) Definición conceptual: elevación de la cifra tensional sanguínea medida en milímetros de mercurio.
 - b) Definición operacional: según los criterios de ATPIII presión arterial >130/85 mm/Hg en 2 tomas distintas, diagnóstico establecido en el expediente clínico o aquellos pacientes que se encuentren recibiendo tratamiento antihipertensivo con este fin.
 - c) Tipo de variable: cualitativa dicotómica.
 - d) Escala de medición. Nominal
 - e) Unidad de medición: si=1, no=0.
 - Peso
 - a) Definición conceptual: fuerza con la que la tierra atrae un cuerpo.
 - b) Definición operacional: cuantificación en kilogramos medida en la báscula mecánica calibrada en el consultorio de dermatología durante la evaluación en consulta para recabar datos clínicos.
 - c) Tipo de variable: cuantitativa continua.
 - d) Escala de medición. razón.
 - e) Unidad de medición: kilogramos (Kg).
 - Talla
 - a) Definición conceptual: longitud de una persona medida de los pies a la cabeza.
 - b) Definición operacional: altura medida con el mismo estadímetro integrado en la báscula mecánica del consultorio durante la evaluación en consulta para recabar datos clínicos.
 - c) Tipo de variable: cuantitativa continua.

- d) Escala de medición. razón.
- e) Unidad de medición: metros (m).
 - Índice de masa corporal
- a) Definición conceptual: medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo.
- b) Definición operacional: relación del peso en Kg con la talla en metros cuadrados el cual se determina durante la consulta realizada para recabar de datos clínicos.
- c) Tipo de variable: cuantitativa continua.
- d) Escala de medición. razón.
- e) Unidad de medición: kilogramos sobre metro cuadrado (Kg/m^2)
 - Basal del tratamiento
- a) Definición conceptual. lapso a través del cual se inicia algún evento.
- b) Definición operacional: fecha en la cual se inicial la terapia para pénfigo vulgar.
- c) Tipo de variable. Cualitativa continua.
- d) Escala de medición. razón.
- e) Unidad de medición: día mes y año.
 - Índice de severidad
- a) Definición conceptual: condición o la característica de severo y es directamente proporcional a la gravedad.
- b) Definición operacional: será evaluado de acuerdo con el Índice del área de la enfermedad en pénfigo (por sus siglas en inglés (PDAI), aplicada a cada paciente en el día de la cita para la recolección de datos.
- c) Tipo de variable: cualitativa.
- d) Escala de medición. Índice del área de la enfermedad en pénfigo (por sus siglas en ingles (PDAI), desarrollado por el comité internacional para las

definiciones de pénfigo durante 3 años y fue publicado en el 2008. Hace una evaluación de 3 componentes: piel cabelluda, mucosa y piel. El puntaje máximo es de 236 comprendido por 250 puntos para la actividad de la enfermedad (120 para piel, 10 para piel cabelluda y 12 para mucosas) y 13 puntos para daño.

e) Unidad de medición:

○ CD20

a) Definición conceptual: células de inmunidad humoral responsables de la síntesis de anticuerpos.

b) Definición operacional: células de inmunidad humoral responsables de la síntesis de anticuerpos y serán medidos por muestra de sangre (4ml) obtenida en la consulta para recabar de datos. Considerado como valor normal 74.4-741 células/ μ L para >de 19 años.

c) Tipo de variable: cuantitativa continua.

d) Escala de medición. razón.

e) Unidad de medición: células/ μ L.

9.- Consideraciones éticas:

Para la realización de este estudio se obtuvo la aprobación de los Comités de Investigación y de Ética en Investigación en Salud del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.

Riesgo de investigación. Los procedimientos realizados durante el estudio clínico, el manejo de información y la confidencialidad del paciente se realizaron de acuerdo con lo establecido según la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en su artículo 17, así como la declaración de Helsinki para estudios biomédicos. De acuerdo con la Ley General de Salud, se trató de un estudio de riesgo mínimo, ya que se tomó una muestra de sangre venosa del antebrazo, aprox. 5 ml, para cuantificación de linfocitos CD20, entre otros, por citometría de flujo. Los riesgos de la toma de muestra fueron dolor en

el sitio de venopunción, no existieron riesgos de intervención terapéutica. En todos los casos se solicitó la autorización por escrito para participar en este proyecto mediante la firma del consentimiento informado (Anexo 3).

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad: La presente investigación amplió el conocimiento relacionado con la falla a tratamiento en pacientes con pénfigo vulgar. No hay beneficio para el participante.

Confidencialidad: En cuanto al paciente, se mantuvo la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Para lograr lo anterior se utilizó número de folio y se evitó utilizar identificadores.

Condiciones en las que se solicitará consentimiento informado: Un médico diferente al médico tratante solicitó al paciente firmar la carta de consentimiento informado para recabar la información necesaria mediante la revisión del expediente clínico, la exploración física con la toma de medidas antropométricas y toma de la muestra para determinar linfocitos CD20 positivos. (Anexo 1). La solicitud se realizó cuando acudieron a consulta.

10.- Recursos humanos y financieros.

Recursos humanos.

Un médico adscrito al servicio de Dermatología y Micología Médica del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS y un médico residente de quinto año de dermatología del mismo hospital.

Materiales y equipo.

Expedientes clínicos y material de oficina, hoja de recolección de datos.

Para la toma de exámenes de laboratorio se requirieron guantes estériles, torundas de algodón, alcohol, jeringas, cubre bocas y tubos de laboratorio para

contener las muestras, sin embargo, nos apoyamos con el personal de laboratorio de hematología especial.

Recursos físicos.

Las instalaciones del hospital como área de captura de los datos clínicos.

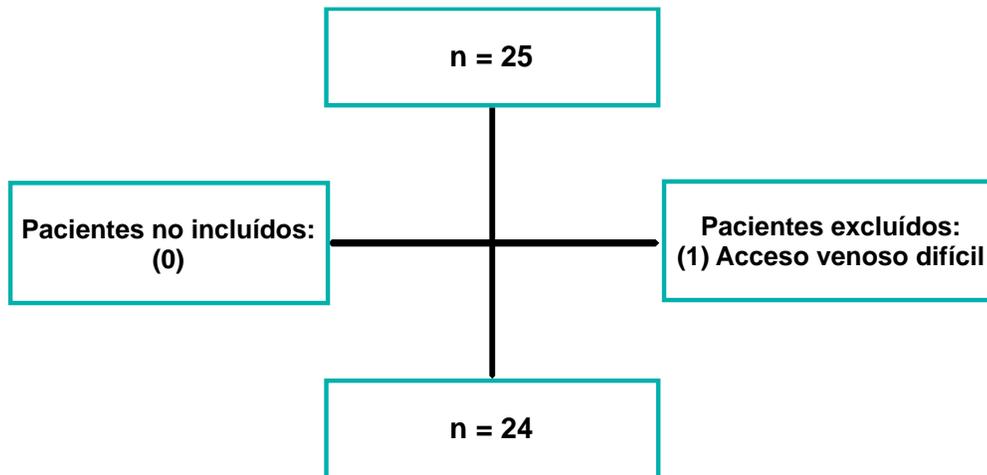
Recursos financieros.

No se requirió apoyo financiero.

11.- Resultados

De un total de 25 pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar que asistieron a la consulta de dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, en el periodo comprendido de enero a junio del 2018, se excluyó 1 paciente por no contar con información completa (no fue posible realizarle toma de muestra sanguínea por acceso venoso difícil secundario a hemiplejía por secuela de evento vascular cerebral) (*figura 1*).

Figura 1. Población de pacientes con pénfigo vulgar



Se evaluaron en total 24 pacientes, con una edad promedio de 52.96 ± 14.68 años, con una máxima de 81 y una mínima de 24, de los cuales el 75% eran femeninos y 25% masculinos. El 91.66% fueron originarios de la Ciudad de México, 4.16% de Morelos y 4.16% de Chiapas. El estado civil fue en 79.2% casados, 8.3% solteros y 12.5% viudos, de los cuales 45.8% fueron empleados, 37.5% se dedicaban al hogar y 16.7% estaban pensionados (*tabla 1*).

Tabla 1.- Características sociodemográficas

Variable	n = 24 (%)
Género, n (%)	
Femenino	18 (75)
Masculino	6 (25)
Edad (años), media \pm DE	52.96 \pm 14.68
Lugar de residencia, n (%)	
Ciudad de México	22 (91.66)
Morelos	1 (4.16)
Chiapas	1 (4.16)
Estado civil, n (%)	
Soltero	2 (8.3)
Casado	19 (79.2)
Viudo	3 (12.5)
Ocupación, n (%)	
Empleado	11 (45.8)
Hogar	9 (37.5)
Pensionado	4 (16.7)

Con relación a los antecedentes no patológicos se obtuvieron los siguientes datos: El 75% de los pacientes refirieron sedentarismo, 20.8% realizaban actividad física leve y 4.2% actividad física moderada-intensa. El 33.3% tenía antecedente de tabaquismo, de estos el 12.5% fumaban más de 10 cigarrillos al día. El 20.8% refirieron antecedente de ingesta de alcohol y el 20% de estos un consumo de 6-10 bebidas a la semana.

En cuanto a la comorbilidad el 45.83% de los pacientes tenían antecedente de hipertensión arterial sistémica con tiempo promedio de evolución de 8.45 años (mínima de 1 y máxima de 10), todos se encontraban bajo tratamiento. El 20.8% de la población tenían antecedente de diabetes mellitus tipo 2, con un tiempo de evolución promedio de 6 años (mínima de 2 y máxima de 12), todos se encontraban bajo tratamiento. Ningún paciente refirió el antecedente de neoplasias, sin embargo, dos de ellos se encontraban en protocolo de estudio por probables neoplasias de tiroides y próstata. El 45.8% refirió padecer otras enfermedades crónico-degenerativas, osteoporosis 3 casos, depresión mayor 3 casos y dislipidemia 2 casos.

Un paciente (4.2%) tenía antecedente de otra enfermedad autoinmune (psoriasis) y ningún paciente presentó algún tipo de inmunodeficiencia no atribuible al tratamiento de pénfigo. Ningún paciente contaba con el diagnóstico de obesidad (tabla 2).

Tabla 2.- Antecedentes no patológicos y comorbilidad

Variable	n = 24 (%)
Antecedentes no patológicos, n (%)	
Sedentarismo	18 (75)
Tabaquismo	8 (33.3)
Alcoholismo	5 (20.8)
Comorbilidad, n (%)	
Hipertensión arterial sistémica	11(45.83)
Diabetes mellitus 2	5 (20.8)
Neoplasias	0 (0)
Obesidad	0 (0)
Dislipidemia	2 (8.3)
Enfermedades autoinmunes	1 (4.2)
Inmunodeficiencias	0 (0)
Otras	11 (45.8)

Con relación a los antecedentes de pénfigo, el método de diagnóstico definitivo fue el estudio histopatológico en el 100% de la población, y la sospecha clínica se tuvo en todos los casos.

El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 44.58 ± 12.07 años (mínima de 23 y máxima de 65).

El 54.2% de los pacientes tenía el antecedente de haber requerido hospitalización por pénfigo, de estos el 79.92% ameritaron 1 hospitalización, el 7.6% 2 hospitalizaciones y el 15.38% 4 hospitalizaciones. Ningún paciente requirió el ingreso a la unidad de cuidados intensivos durante sus hospitalizaciones. El 20.83% fueron hospitalizados posterior a haber iniciado tratamiento específico para pénfigo, el resto fueron hospitalizados al momento del diagnóstico y/o cuando aún no recibían ningún tratamiento específico para pénfigo.

El promedio de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas al inicio del tratamiento fue de 3.45 ± 3.18 meses (mínima de 0 y máxima de 12) (*tabla 3*).

Tabla 3.- Antecedentes de la enfermedad

Variable	n = 24 (%)
Diagnóstico n (%)	
Clínico	24 (100)
Histopatológico	24 (100)
Otros	0 (0)
Edad de inicio (años), media \pm DE	44.58 \pm 12.07
Hospitalizaciones por pénfigo, n (%)	13 (54.2)
Ameritó terapia intensiva	0 (0)
Hospitalización posterior a tratamiento	5 (20.83)
Tiempo entre inicio de la enfermedad e inicio de tratamiento (meses), media \pm DE	3.45 \pm 3.18

Con relación a los esquemas de tratamiento utilizados previamente, el 100% de la población tenía el antecedente de tratamiento con esteroide sistémico, la dosis promedio fue de 72.29 ± 35.87 mg/día (mínima de 25 y máxima de 150). El 100% de los pacientes tenía el antecedente haber sido manejado con algún tipo de terapia inmunosupresora, de los cuales 58.8% había ameritado cambio de esquema de terapia inmunosupresora (9 pacientes 1 cambio, 9 pacientes 2 cambios y 5 pacientes 3 cambios).

El 16.66% ameritó tratamiento con biológico anti-CD20 (Rituximab) y el 8.33% de la población ameritó terapia con inmunoglobulina humana intravenosa (*tabla 4*).

Tabla 4.- Tratamientos previos

Variable	n = 24
Dosis de esteroide (mg), media \pm DE	72.29 \pm 35.87
Uso de inmunosupresores, n (%)	24 (100)
Pacientes con necesidad de cambio de terapia, n (%)	14 (58.8)
Pacientes con terapia biológica, n (%)	4 (16.66)
Pacientes con terapia con inmunoglobulina, n (%)	2 (8.33)

Al momento de la exploración física se obtuvieron los siguientes datos: la estimación de severidad de la enfermedad se realizó mediante el cálculo de superficie corporal afectada (SCA) siendo de $0.95 \pm 2.01\%$ (mínima de 0 y máxima de 10).

Para estimar la calidad de vida se realizó la escala de calidad de vida de enfermedades dermatológicas (DLQI) obteniéndose un promedio de 1.42 ± 2.93 puntos (mínima 0 y máxima 14).

La escala utilizada para estimar la severidad de la enfermedad basándose en la estimación del área afectada agrupados en tres rubros (PDAI), se obtuvo un valor para piel de 0.87 ± 2.25 , para mucosas 1 ± 2.53 y piel cabelluda 1 ± 1.50 , con un total (PDAI/T) promedio de 10.25 ± 9.44 .

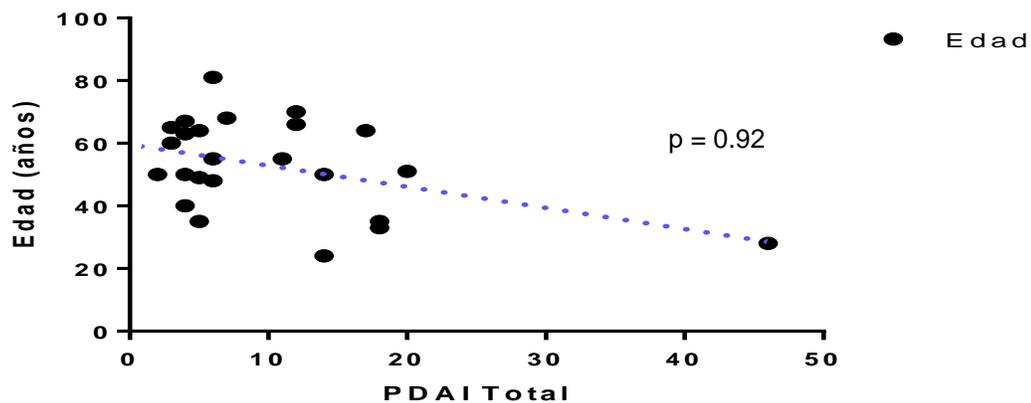
El 41.66% de los pacientes presentó afección periodontal leve, 29.16% moderada y 29.16% severa. El 66.66% de los pacientes tuvieron pérdidas dentales con un promedio de 4.20 ± 5.56 piezas (*tabla 5*).

Tabla 5.- Índice de severidad, calidad de vida y afección periodontal en pacientes con pénfigo.

Variable	n = 24
SCA, media ± DE	0.95 ± 2.01
DLQI, media ± DE	1.42 ± 2.93
PDAI, media ± DE	
Piel	0.87 ± 2.25
Piel cabelluda	1 ± 1.50
Mucosa	1 ± 2.53
Total	10.25 ± 9.44
Enfermedad periodontal, n (%)	
Leve	10 (41.66)
Moderada	7 (29.16)
Severa	7 (29.16)
Pacientes con pérdidas dentales, Número de piezas dentales perdidas, media ± DE	4.20 ± 5.56

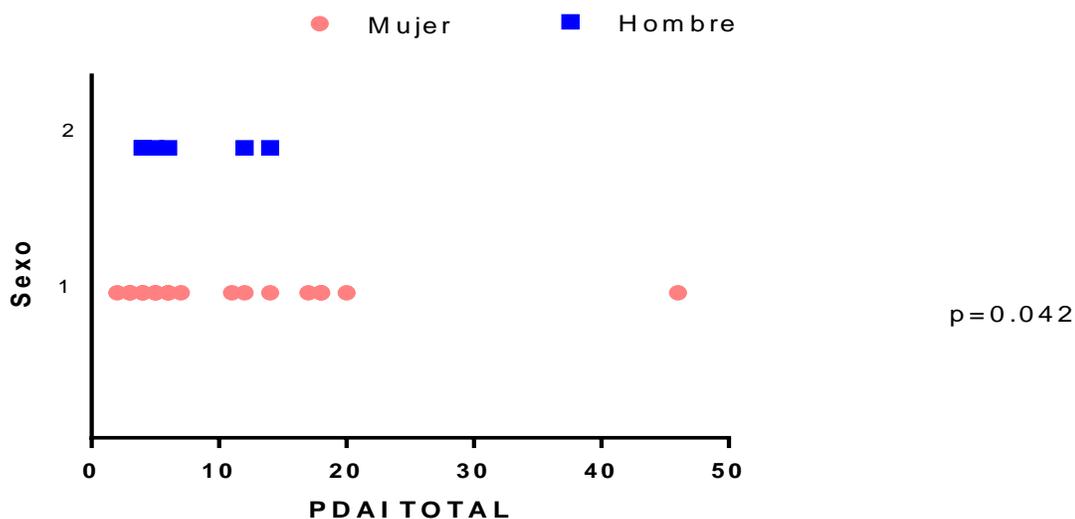
PDAI: Índice de área de enfermedad de pénfigo, SCA: superficie corporal afectada, DLQI: Índice de calidad de vida dermatológica.

La edad de los pacientes no se correlacionó con el grado de severidad de la enfermedad (PDA/T), excepto en un paciente menor de 40 años que presentó afección más severa (p 0.92) (gráfica 1).



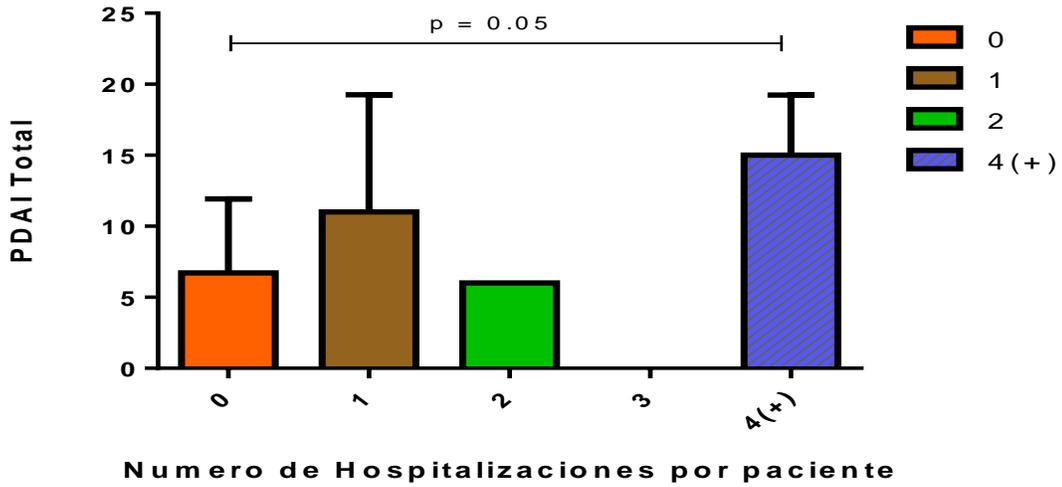
Gráfica 1.- Correlación de la edad con la severidad de pénfigo.

En relación con el género, predominó el sexo femenino, en este grupo se encontraron los casos más severos y estadísticamente se demostró diferencia respecto al sexo masculino ($p = 0.042$) (gráfica 2).



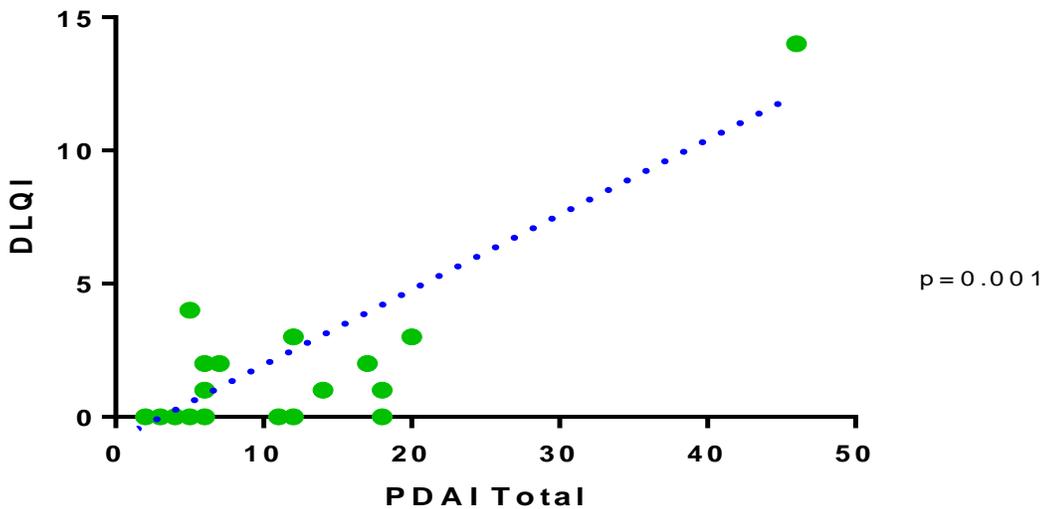
Gráfica 2.- Correlación del sexo con la severidad de páncreo.

Los pacientes con un mayor número de hospitalizaciones presentaron mayor severidad de la enfermedad en relación con los pacientes que nunca fueron hospitalizados ($p = 0.05$) (gráfica 3).



Gráfica 3.- Correlación del número de hospitalizaciones con la severidad de pénfigo.

El índice de calidad de vida (DLQI) mostró correlación con la severidad de la enfermedad (p = 0.001) (gráfica 4).



Gráfica 4.- Correlación del índice de calidad de vida con la severidad de pénfigo.

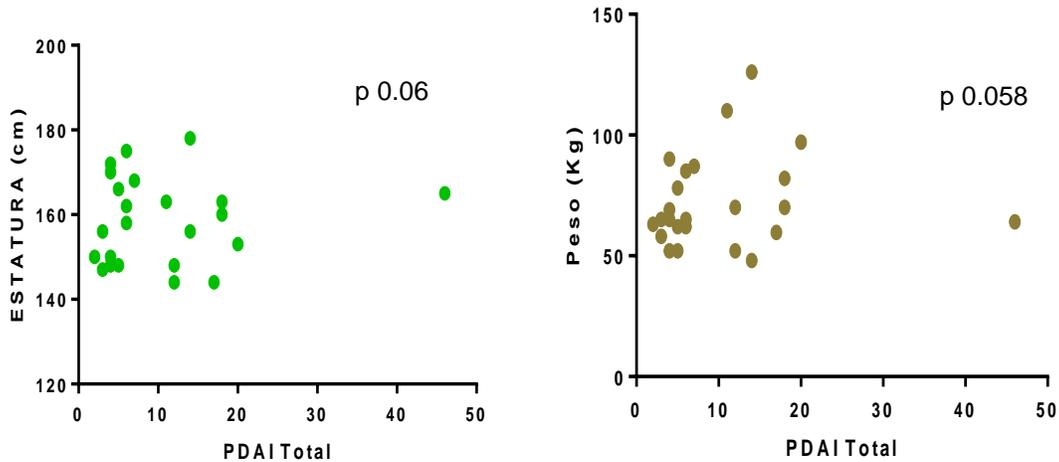
En cuanto a las variables antropométricas el promedio de estatura fue de 152.08 \pm 17.7 cm, el peso de 80.24 \pm 35.45 kg y el promedio de índice de masa corporal fue de 28.39 \pm 5.81 kg/m² (5 pacientes con sobrepeso, 4 con obesidad grado I, 3 con obesidad grado II y 1 paciente con obesidad grado III).

La tensión arterial promedio de los pacientes fue de 119/76 \pm 11/12 mm/Hg. El promedio de frecuencia respiratoria fue de 73.13 \pm 8.98 latidos por minuto. El promedio de frecuencia respiratoria fue de 14.42 \pm 3.04 respiraciones por minuto (*tabla 6*).

Tabla 6.- Variables antropométricas y signos vitales.

Variables antropométricas (media \pm DE)	n = 24
Estatura (cm)	152.08 \pm 17.70
Peso (kg)	80.24 \pm 35.45
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28.39 \pm 5.81
Tensión arterial (mm/Hg)	119/76 \pm 11/12
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	73.13 \pm 8.98
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto)	17.42 \pm 3.04

No hubo significancia estadística en la correlación de la estatura y peso con el índice de severidad (p 0.06 y p 0.058 respectivamente) (*gráficas 5 y 6*).



Gráficas 5 y 6.- Correlación de la estatura y peso con la severidad de pénfigo.

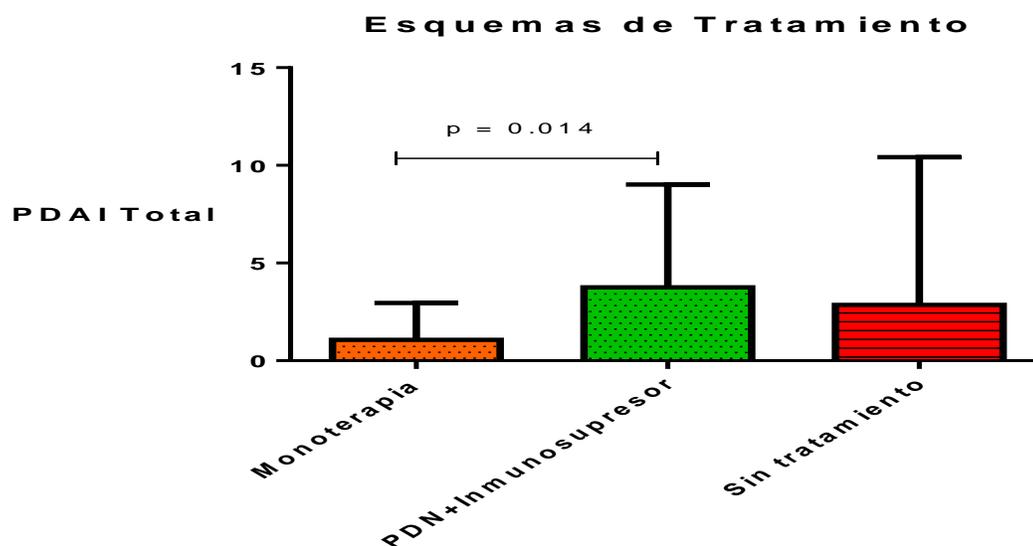
Cuatro pacientes (8.2%) se encontraron en manejo con monoterapia con prednisona o azatioprina, 19 pacientes recibían manejo con prednisona e inmunosupresor y solo un paciente se encontraba sin tratamiento. El esquema de tratamiento más frecuente fue el de prednisona con azatioprina con 13 casos y presentaban el grado de severidad (PDAI/T) más severo, siendo superado únicamente por un paciente con prednisona y mofetil de micofenolato (PDAI/T 14). Solo una paciente tenía tratamiento con prednisona y metotrexate teniendo un PDAI/T bajo (4). Un paciente sin tratamiento y 4 pacientes se encontraban con terapia biológica y esteroide (*tabla 7*).

Tabla 7.- Esquemas de tratamientos utilizados.

Tratamientos	n = 24 (%)	PDAI T (media)
Monoterapia, n (%):		
Prednisona	2 (8.32)	7
Azatioprina	2 (8.32)	3
Prednisona e inmunosupresor, n (%)		
Prednisona + azatioprina	13 (54.16)	11.84
Prednisona + azatioprina + RTX	2 (8.32)	10.25
Prednisona + MMF	1 (4.16)	14
Prednisona + MMF + RTX	2 (8.32)	4
Prednisona + metotrexate	1 (4.16)	4
Sin tratamiento, n (%)	1 (4.16)	20

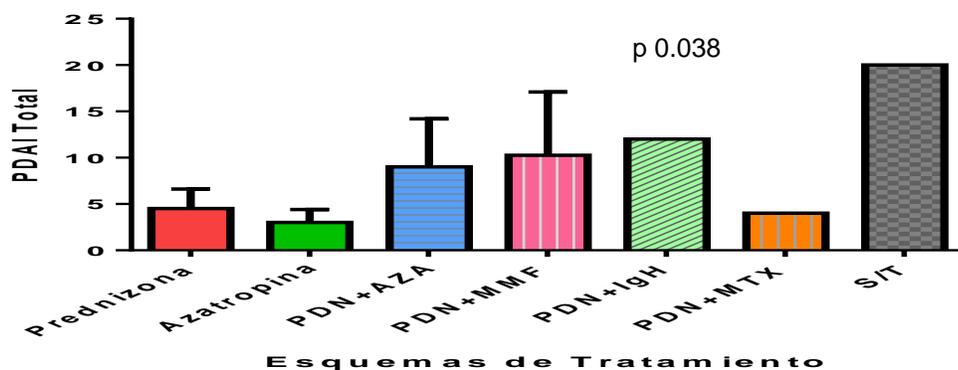
PDAI T (Pemphigus disease area index total)

Los pacientes con tratamiento combinado de predisona e inmunosupresor presentaron mayor grado de severidad comparado con el grupo de monoterapia ($p = 0.014$) (gráfica 7).



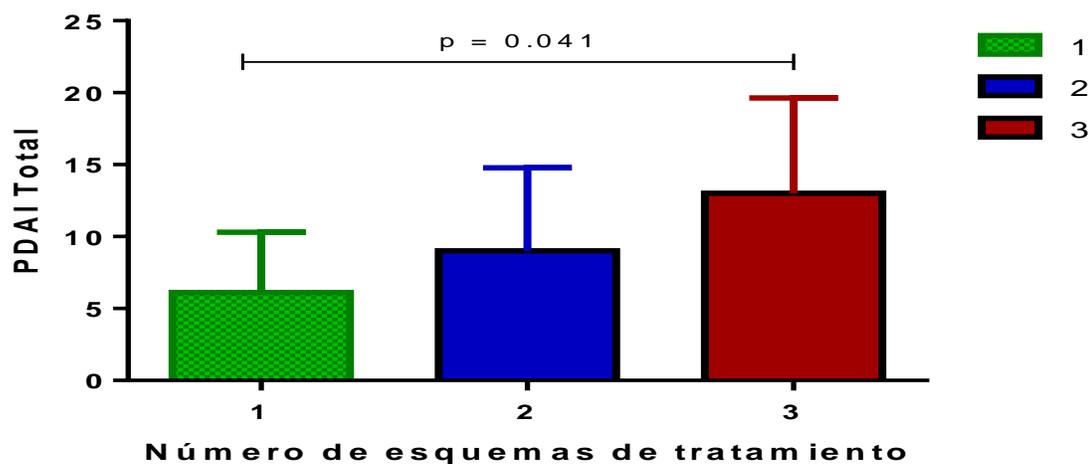
Gráfica 7.- Correlación del tipo de esquema de tratamiento con la severidad de pénfigo.

Los pacientes con tratamiento combinado presentaron el mayor grado de severidad. Un paciente que se encontraba sin tratamiento presentó la afección mas grave (p 0.038) (gráfica 8).



Gráfica 8.- Correlación del esquema de tratamiento específico con la severidad de pénfigo.

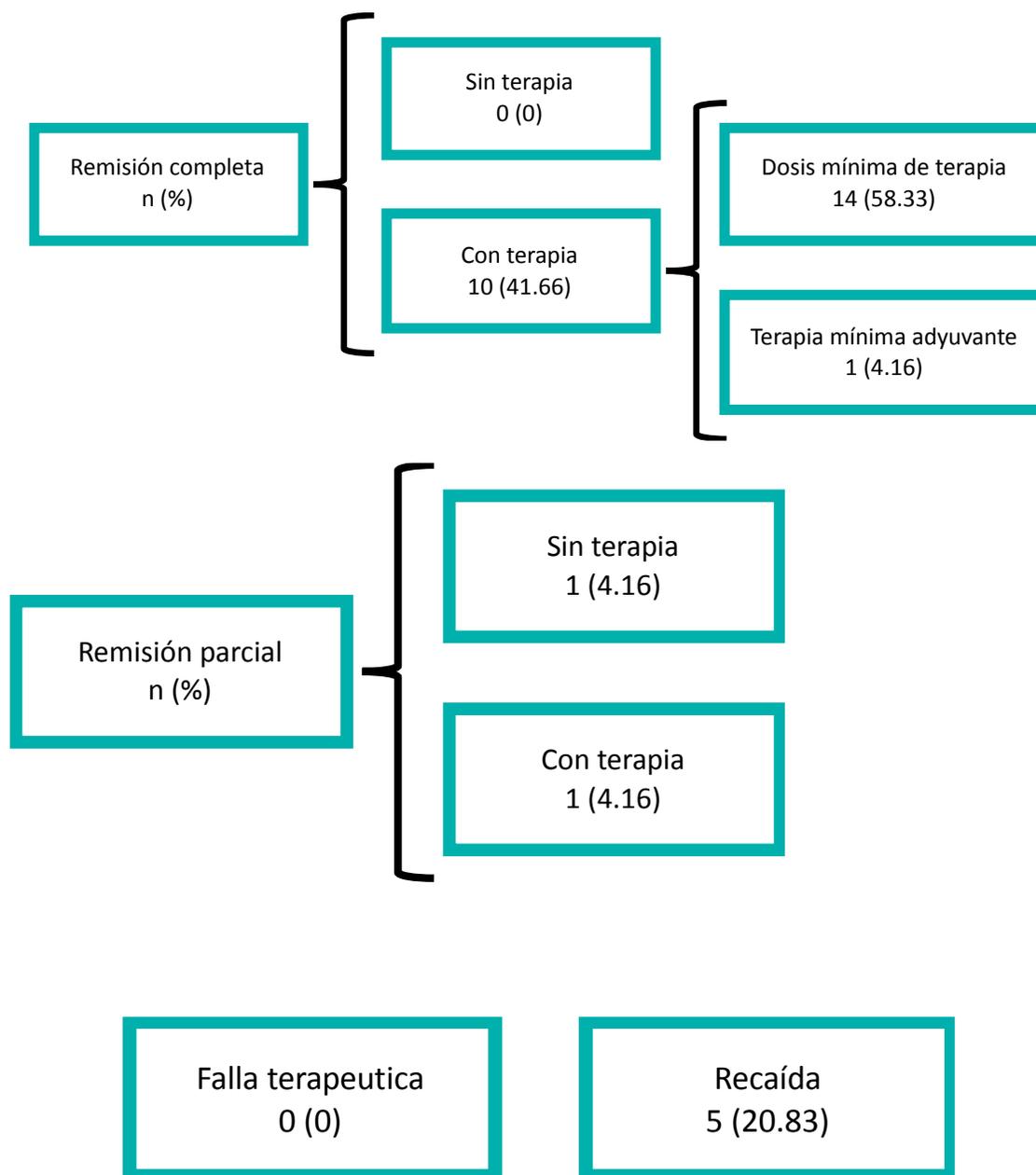
Los pacientes con cambio o modificación de esquemas de tratamiento presentaron mayor grado de severidad de la enfermedad en comparación a los pacientes que no necesitaron cambio de esquema ($p = 0.041$) (gráfica 9).



Gráfica 9.- Correlación del número de modificación del esquema de tratamiento con la severidad de pénfigo.

Diez pacientes se encontraban en remisión completa con tratamiento y ninguno de ellos se encontraba en remisión completa sin tratamiento. 14 pacientes recibían la dosis mínima de terapia y 1 paciente la mínima terapia adyuvante, 1 paciente se encontraba en remisión parcial sin tratamiento y 1 en remisión parcial con tratamiento, 5 pacientes reunían criterios de recaída, sin embargo, ninguno se consideró como falla terapéutica (figura 2).

Figura 2.- Respuesta a tratamiento



Como parte del estudio integral se evaluaron diversos estudios de laboratorio como biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática (tabla 6).

Tabla 9.- Marcadores bioquímicos.

Variable	n = 24 (%)
Estudios de laboratorio, media \pm DE	
Glucosa *	98.17 \pm 29.10
Urea *	28.04 \pm 7.66
Creatinina *	0.75 \pm 0.21
Colesterol *	191.54 \pm 33.03
Triglicéridos *	163.29 \pm 76.71
Albumina **	4.44 \pm 0.62
Alaninaminotransferasa ***	20.38 \pm 11.74
Aspartatoaminotransferasa ***	20.83 \pm 10.61
Fosfatasa alcalina ***	77.21 \pm 24.61
Gamaglutamiltransferasa ***	35.13 \pm 21.20
Bilirrubina total *	0.60 \pm 0.34
Hemoglobina *	14.70 \pm 1.41
Leucocitos ****	9.65 \pm 7.76
Plaquetas **	283.62 \pm 81.85
Neutrófilos ****	5.22 \pm 4.28
Linfocitos ****	2.11 \pm 0.66

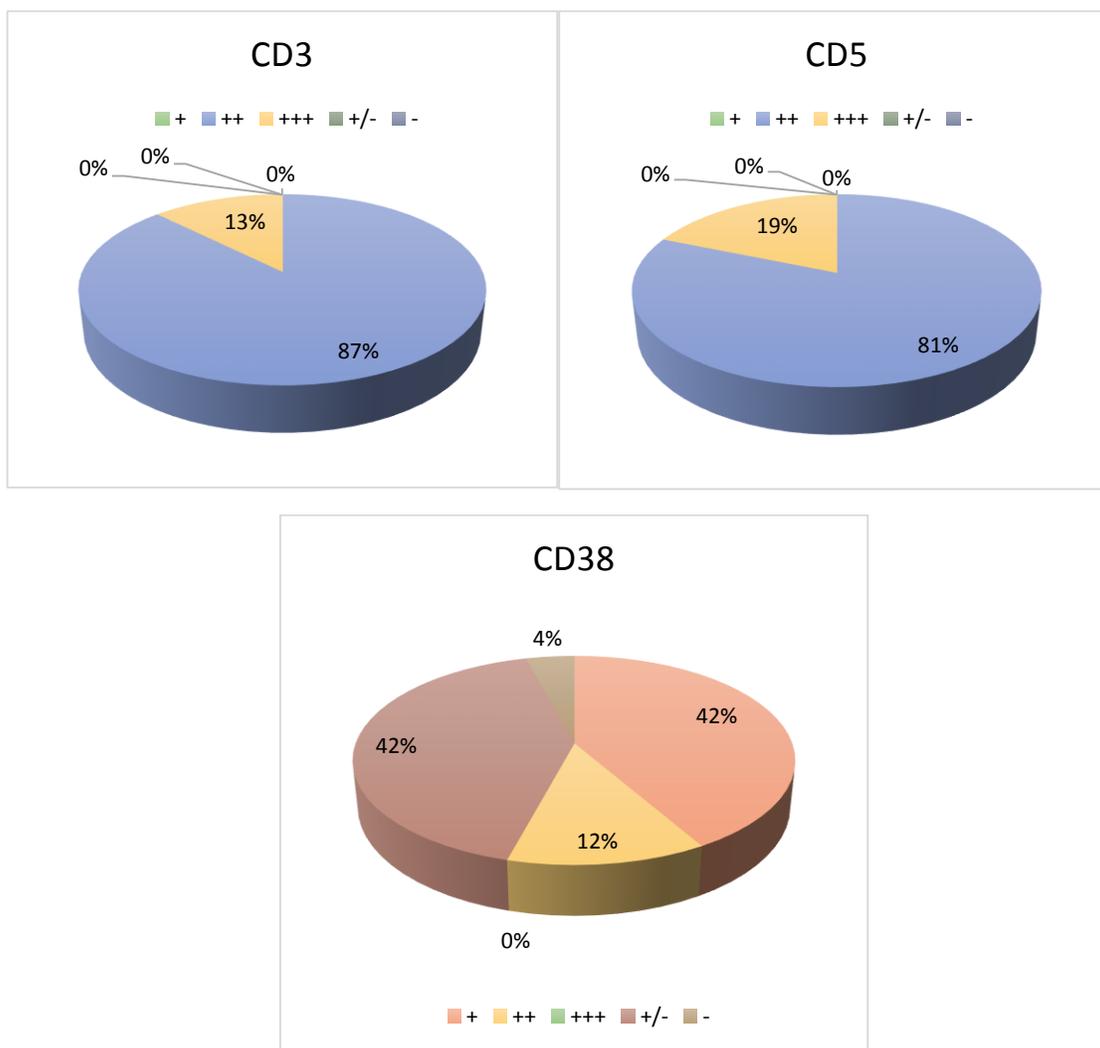
*mg/dL, ** g/dL, *** u/L, **** 10^3 /UL

Se realizó estudio de hematología especial cuantificando la población de linfocitos T, B y Natural Killer (NK), además, de inmunohistoquímica de las subpoblaciones.

Tabla 10.- Hematología especial.

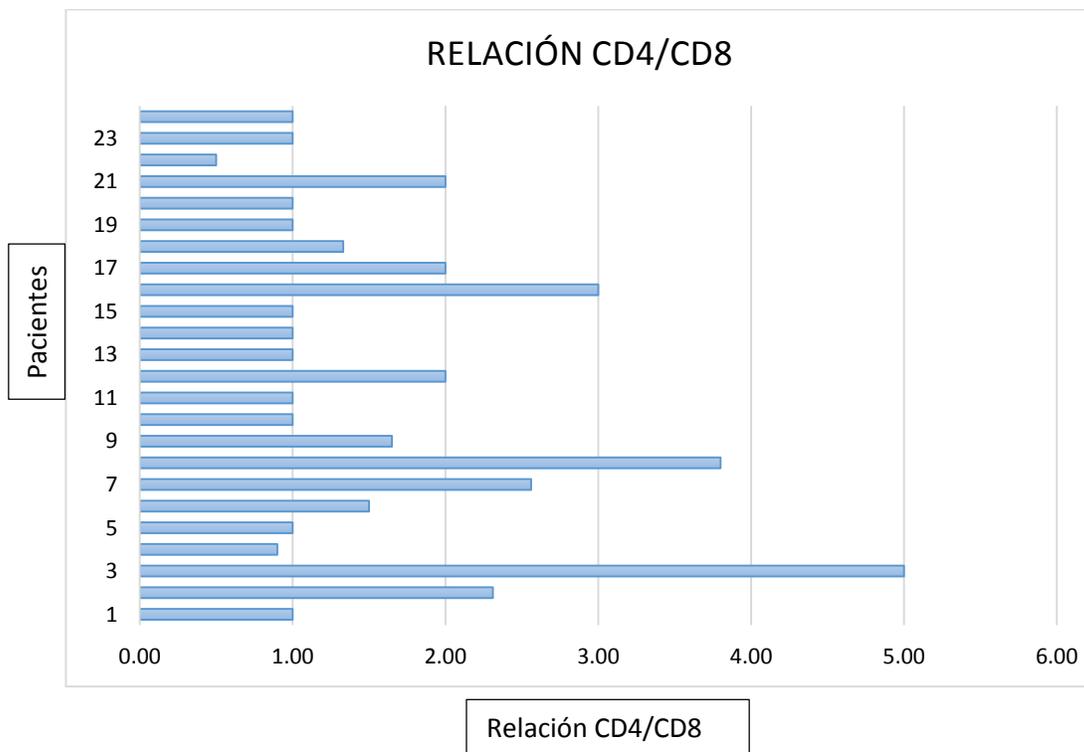
Variable (%, media \pm DE)	n = 24 (%)
Linfocitos totales	16.79 \pm 10.90
Linfocitos T maduros	13.88 \pm 9.98
Linfocitos B maduros	1.57 \pm 1.17
Pacientes con segunda población de linfocitos B maduros	1 (4.16)
Linfocitos Natural Killer	0.79 \pm 0.65
TCR $\gamma\delta$	2 (8.33)

Se realizó cuantificación de subpoblaciones de linfocitos T maduros encontrándose predominio de ++ para CD3 y CD5 y para CD38 los valores fueron iguales para + y +/- con el 42% cada uno, y respecto a las subpoblaciones de linfocitos T CD4 y CD8 la intensidad fue de ++ en todos los pacientes (gráfica 9).



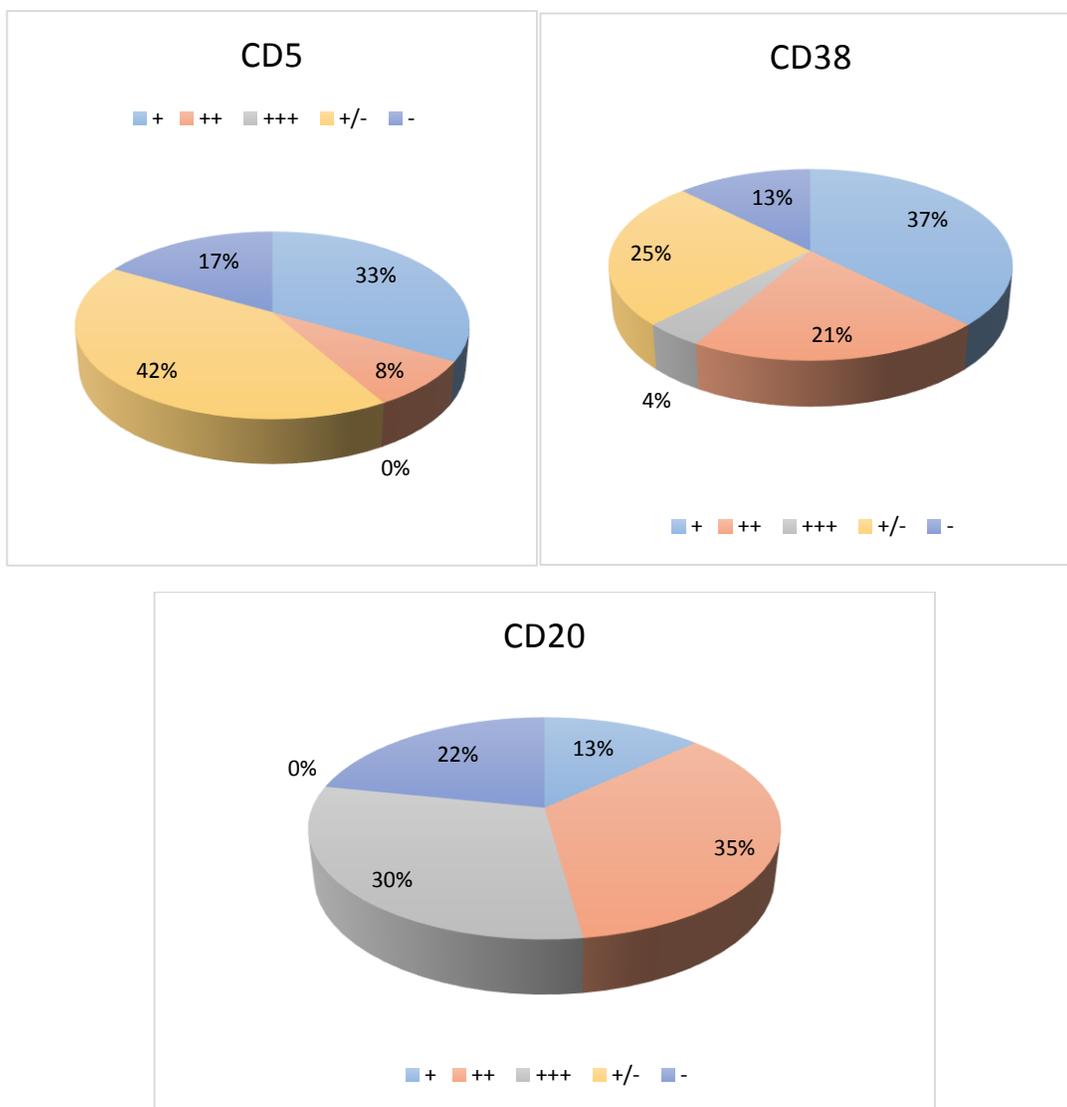
Gráfica 9. Expresión de población linfocitos T maduros.

Trece (54%) pacientes presentaron una relación CD4:CD8 de 1 y de manera aislada 3 pacientes presentaron la relación más alta (3, 3.8 y 5), mínima de 0.5 y máxima 5. (gráfica 10).



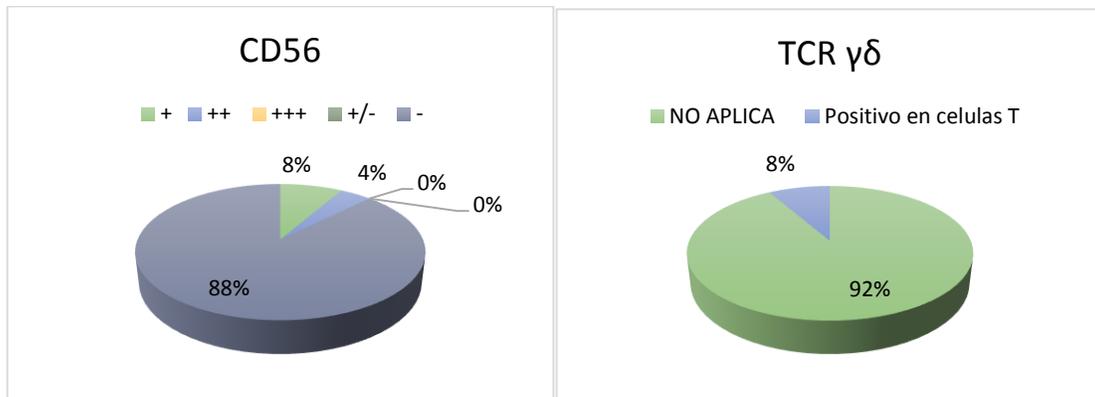
Grafica 10. Relación linfocitos T CD4/CD8.

La cuantificación de subpoblaciones CD5y CD38 mostró intensidades variables. sin embargo, al cuantificar la subpoblación CD20 se observó que en el 65% de los casos la intensidad fue de dos a tres cruces. Solo 1 paciente tuvo expresión de una segunda población de linfocitos B maduros (*gráfica 11*).



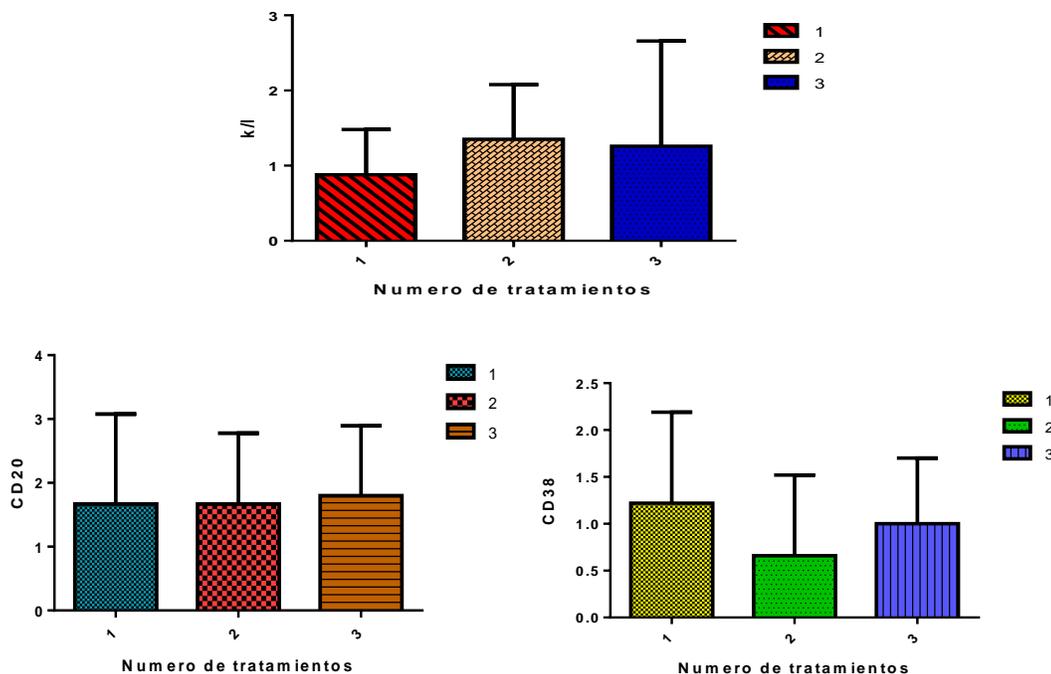
Gráfica 11. Expresión de población linfocitos B maduros.

Respecto a la subpoblación CD56 y TCR $\gamma\delta$ los valores fueron negativos o no aplicaron (*gráfica 12*).



Gráfica 12. Expresión de población linfocitos Natural Killer.

Se realizó comparación de los valores de linfocitos CD20, CD38 y natural Killer con el número de cambio de esquemas y no se encontró diferencia estadísticamente significativa (*gráfica 13, 14 y 15*).



Gráficas 13, 14 y 15. Comparación de los valores de linfocitos CD20, CD38 y Natural Killer con el número de cambios de esquema terapéutico.

Se analizó a la población de pacientes de acuerdo con el número de esquemas de tratamientos, encontrando que los pacientes del sexo femenino, los pacientes de mayor edad (media de 60 años) y la severidad mayor (PDAI/T) requirieron mayor número de cambio o rotación de esquemas terapéuticos. El número de hospitalizaciones por paciente y el conteo de subpoblaciones de linfocitos fue similar en los tres grupos (*tabla 11*).

Tabla 11. Pacientes con número o cantidad de esquemas de tratamiento recibidos para control de pénfigo vulgar, y su relación con variables sociodemográficas, severidad clínica y subpoblaciones de linfocitos.

Variable	1 Esquema n = 9	2 Esquemas n = 9	3 Esquemas n = 5	p
Sexo, n (%)				
Mujer	8 (88)	6 (67)	3 (60)	
Hombre	1 (12)	3 (33.3)	2 (40)	
Edad, media ±DS	50.8±14.1	53.8±11.93	60±17.9	0.5182
No. Hospitalizaciones, n (%)				
0	4	4	3	
1	3	5	1	
2	1	0	0	
3	-	0	0	
4 o más	1	0	1	
Total, n (%)	5 (55.5)	5 (55.5)	2 (66.6)	
PDAI total, media±DE	7.1±5.88	8.55±5.57	11.4±6.30	0.4342 (ANOVA) 1 vs 2 = 0.5986 1 vs 3 = 0.2248
Subpoblaciones de linfocitos:				
CD20	1.67±1.41	1.67±1.1	1.8±1.095	0.9786 (ANOVA)
CD38	1.22±0.97	0.66±0.86	1±0.7	0.4127
Relación κ/ι	0.88±0.6	1.35±0.73	1.26±1.40	0.4997

12.- Discusión

El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad ampollosa autoinmune con una elevada morbi-mortalidad, 8-10% según la incidencia estimada por Ruocco y colaboradores. en 2005⁴⁵. El propósito del tratamiento de pénfigo vulgar de manera inicial es lograr la curación de las lesiones existentes lo más rápido posible y posteriormente el verdadero desafío es prevenir las recaídas a largo plazo y evitar eventos adversos asociados al tratamiento, minimizando las hospitalizaciones y mejorando la calidad de vida de los pacientes según lo establecido en el consenso realizado en 2008 por Murrey y colaboradores ³⁷.

Nos hemos enfrentado en nuestro servicio a casos de PV severo o recalcitrantes, con una elevada tasa de complicaciones y efectos secundarios asociados a la enfermedad per se o al tratamiento, teniendo incluso casos en los cuales se ha tenido la necesidad de realizar cambio de esquema terapéutico en varias ocasiones llegando a ser necesario recurrir a terapias biológicas. Por lo que es necesario identificar de manera oportuna aquellos factores que se asocien a una pobre respuesta al tratamiento convencional, para poder hacer una intervención terapéutica mas personalizada y oportuna. Es por este motivo que se decidió realizar este estudio. Por otro lado, es necesario contar con un registro de todas las características de nuestra población con PV que pueda ser de utilidad para la toma de decisiones en la práctica futura.

No tenemos conocimiento de estudios previos, que hablen de la identificación de los factores asociados a falla terapéutica en los pacientes con PV en nuestra población mexicana, así como no existen reportes en la literatura nacional e internacional del uso de algún marcador sociodemográfico, clínico o bioquímico utilizado para predecir un peor pronóstico o resistencia a los esquemas terapéuticos convencionales en PV, solo se cuenta con factores asociados a la mortalidad como los citados en el estudio de Huang y colaboradores en 2012¹⁵.

La población estudiada durante los meses de la realización del proyecto fue de 24 pacientes, esto puede estar condicionado a que la incidencia de la enfermedad

reportada a nivel global es muy baja (0.76-1.61 por cada 100,000 habitantes), según Darjani y colaboradores en su estudio del 2009¹⁵. Incluso no contamos con estudios sobre la incidencia en los mexicanos y por lo tanto no es posible tener un estudio con una población extensa, aunado a que somos un hospital de tercer nivel que solamente recibe pacientes con un grado de enfermedad severa o que ha sido de difícil control para los hospitales de segundo nivel. Por lo que la rareza de la enfermedad y la gran diversidad del comportamiento de la enfermedad de un paciente a otro hace que se tenga un tamaño de muestra pequeño, refiriéndose en la mayoría de los estudios de PV realizados como insuficientes para obtener resultados significativos según lo referido por Stamatig y colaboradores ⁴⁷.

En relación con los datos sociodemográficos obtenidos se encontró una predominancia en el sexo femenino sobre el masculino con una relación 3:1. Esto difiere a la literatura en la cual se comenta que no existe un predominio en el sexo según Darjani y colaboradores¹⁵. La edad promedio de nuestra población fue de 52.96 años, sin embargo, es de mayor relevancia la edad de inicio de la enfermedad que en nuestra población fue en promedio de 44.58 años similar a la literatura global que reporta mayor pico en la 5^o y 6^o década de la vida, pero es concordante con el estudio realizado por Tirado y colaboradores en 2006 en población mexicana que fue de 40.6 años⁵⁰.

En relación con la ocupación de los pacientes no existió una diferencia significativa en el grado de severidad de la enfermedad, pues se ha propuesto que aquellas ocupaciones que conlleven actividades al aire libre con una alta exposición a la radiación solar y aquellos que manejen sustancias químicas como pesticidas, solventes entre otros, presentan un mayor número de exacerbaciones de pénfigo según Wohl y colaboradores ⁴⁴. Esto es relevante y concuerda con la escala de calidad de vida de los pacientes ya que pueden considerarse funcionales ya que solo el 37.5% no tenían un empleo.

En cuanto a antecedentes no patológicos encontramos que la mayoría de nuestros pacientes tenían una vida sedentaria lo cual se ve reflejado en los datos obtenidos en las variables antropométricas. Con relación a las toxicomanías el 33.33% y 20.8% refirieron tabaquismo y alcoholismo no existen reportes en la literatura que los relacionen a falla terapéutica y concuerda con nuestros resultados ya que estos pacientes no presentaron un mayor índice de severidad de la enfermedad o requerimiento de un mayor número de cambios de esquema de tratamiento. Los únicos factores modificables o ambientales que en la literatura se reportan como desencadenantes de la enfermedad son la radiación ionizante, ultrasonido, pesticidas, quemaduras e infecciones virales ^{19,20}. Incluso existe un estudio realizado por Sullivan en el 2002, que ha postulado el papel protector de la nicotina por su efecto agonista colinérgico al producir anticuerpos anti-acetilcolina ⁴³.

De los datos referentes a comorbilidad se ha reportado a la hipertensión arterial, diabetes mellitus y neoplasias como factores limitantes para las opciones terapéuticas disponibles según Martin et al en el 2011⁴⁶. La principal comorbilidad asociada en nuestra población fue hipertensión arterial sistémica seguido de diabetes mellitus, las cuales pueden no estar asociadas a la fisiopatogenia de la enfermedad, si no mas bien, a la elevada incidencia de hipertensión arterial y diabetes mellitus en la población mexicana (31.6% y 14% respectivamente) ^{51 y 52}, ya que no se encontró asociación a una mayor severidad o requerimiento de dosis elevadas de tratamiento y por otro lado se ha documentado la asociación de estas comorbilidades como resultado del uso de dosis elevadas de esteroides sistémicos por tiempo prolongados sustentado por los estudios de Savin, 1979; Ljubojevic *et al.*, 2002¹⁷.

El metodo de diagnóstico en todos nuestros pacientes fue por hallazgos clínicos y se corroboró por estudio histopatológico, sin embargo, en la literatura internacional se toma como estudio de mayor sensibilidad y especificidad la realizacion de inmunofluorescencia directa e indirecta de acuerdo a lo descrito

por Heming y colaboradores ²⁶, sin embargo, no contamos con ese recurso en nuestro hospital, pero esto no ha sido un factor de falsos positivos según lo encontrado en este estudio.

Más del 54% de la población requirió hospitalización por el PV, sin embargo la mayoría (79%) fueron hospitalizados al previo o al momento del diagnóstico, es decir, solo 5 pacientes ameritaron ser hospitalizados al ya estar recibiendo tratamiento específico contra PV siendo motivo de hospitalización en la mayoría de los pacientes, el recibir tratamiento intrahospitalario, además de la afección extensa con dolor intenso, una paciente fue hospitalizada por afección de la mucosa esofágica, que condicionó sangrado de tubo digestivo y dificultad para la deglución. Al realizar una comparación entre el número de hospitalizaciones y la severidad de la enfermedad se encontró que es directamente proporcional. Esto se encuentra en relación a lo reportado por Derek y colaboradores en su estudio del 2018 en donde se comenta que los principales motivos de hospitalización fueron, dolor, imposibilidad para la alimentación, infecciones y complicaciones asociadas al tratamiento ⁵³.

Todos los pacientes recibieron en algún momento de su enfermedad tratamiento con esteroide sistémico y la dosis máxima promedio fue de 72.29 ± 35.87 mg/día, siendo para el promedio de peso de la población una dosis de 0.9 mg/kg/día. Esto se encuentra sustentado por la dosis indicada en la mayoría de las publicaciones como en el consenso del 2008 de Murrell y colaboradores y la guía británica del 2012, que refieren a los esteroides como la piedra angular del tratamiento de PV con una dosis de 0.5-1.5 mg/kg/día ³⁵⁻³⁷. Además, todos los pacientes tuvieron el antecedente de la terapia combinada con más de algún tipo de inmunosupresor y 58% requirió cambio de esquema una o más veces y 4 pacientes tuvieron la necesidad de utilizar una terapia a base de anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab (RTX). El uso de este tratamiento se encuentra propuesto ya como terapia de primera línea en aquellos casos de pénfigo vulgar de tipo recalcitrantes como en el artículo de la experiencia de 16 años de uso de RTX para PV de Soeil

y colaboradores, teniendo como principales desventajas la pobre respuesta, exacerbación de la enfermedad y el desarrollo de infecciones ³²⁻³⁵.

En este estudio el grado de severidad no se correlacionó con la edad, peso y talla, sin embargo, se encontró que la mayoría de la población tenía, sobrepeso, obesidad grado I, II y III con IMC promedio de 28 y lo cual tiene relación probablemente con la vida sedentaria y al uso prolongado de esteroide, además de la asociación con obesidad y síndrome de Cushing exógeno. Sí se cuenta con datos en la literatura de asociación de un IMC alto y enfermedades autoinmunes como en el artículo de Harpsoe y colaboradores ⁵⁵.

La evaluación de la gravedad de la enfermedad difiere entre los autores ya que algunos la asignan con base a la superficie corporal afectada (SCA), mientras que otros toman en cuenta el número de aparición de nuevas lesiones por día y otros toman en cuenta el sitio anatómico de afección ²⁷. En nuestro estudio utilizamos los tres métodos utilizando la escala de severidad (PDAI) propuesta por Murrell en 2008, en donde el grado de afección obtenido para piel, piel cabelluda y mucosas fue bajo (promedio de 10.25 puntos) ya que estos valores pueden ir hasta los 265 puntos en los casos más severos ²⁷. Esto refleja que la mayoría de nuestra población se encontraba en el primer objetivo de la terapia para PV, es decir se encontraban controlados.

En relación con la escala de calidad de vida (DLQI) se encontró un puntaje bajo (1.42 en promedio) que difiere a lo reportado en el artículo de Godhsi y colaboradores en 2012 en donde se reporta un DLQI promedio de 10.9⁵⁴, ya que se ha demostrado que el solo uso de terapia inmunosupresora afecta la calidad de vida de los pacientes ⁴⁸. Nuestro hallazgo puede estar además sustentado ya que la mayoría de los pacientes se referían laboralmente activos y la mayoría llevaba una adecuada relación en pareja, además que solo tres pacientes refirieron padecer depresión y la minoría tenían toxicomanías. Lo que si podemos aseverar y se encuentra sustentado en la literatura, es que los pacientes que

presentaban mayor DLQI eran aquellos que tenían una mayor actividad de la enfermedad.

Como una aportación extra, nuestro estudio encontró algún grado de enfermedad periodontal en todos los pacientes, asociada a pérdidas dentales en más del 60% de la población, esto como factor independiente de las típicas lesiones de pénfigo vulgar en donde los sitios principalmente afectados son mucosa yugal y palatina, con mínima afección de encías de acuerdo con la incidencia reportada por Hertl y colaboradores ²⁴. La afección de la cavidad oral es la primera manifestación de la enfermedad hasta en un 50-90% de los casos según Vascones y colaboradores ⁴⁷. Se ha postulado que la enfermedad periodontal se encuentra asociada al PV no tanto por su fisiopatogenia, si no por el constante estado inflamatorio que condiciona la acumulación de placa dentobacteriana aunado a que el aumento de sensibilidad y dolor en la cavidad oral condiciona un deficiente aseo oral según Manojkumar y colaboradores ⁴⁹.

El esquema más utilizado en nuestra población fue prednisona + azatioprina, siendo una combinación recomendada en diferentes guías de tratamiento, como en las británicas del año 2012, dado que la azatioprina es el fármaco que mayor control de la enfermedad tiene, no obstante, es el que menor efecto ahorrador de esteroide permite, siendo superado este último por la combinación de prednisona y micofenolato de mofetilo ¹³. El cual correspondía al segundo esquema más utilizado y al cual se había recurrido como segundo esquema.

Con relación a los niveles de CD20 nosotros encontramos que la mayoría tenía una población de linfocitos B maduros que expresaron de una, dos a tres cruces (78%) y de estos 65% tuvieron expresión alta y esto puede apoyar el uso de terapia anti-CD20 en caso necesario, sin embargo, no se encontró correlación entre la expresión de CD20 y PDAI o requerimiento de cambio de esquema terapéutico. Por lo que no podría ser considerado marcador bioquímico de falla a tratamiento.

De acuerdo con la definición de falla terapéutica descrita en el consenso del 2008 descrito por Murrell y colaboradores considerada como falla o no control de la actividad de la enfermedad con dosis terapéutica máxima por al menos 3 semanas a dosis de 1.5 mg/Kg al día de prednisona o su equivalente con o sin alguno de los siguientes agentes ciclofosfamida 2 mg/Kg/día por 12 semanas, azatioprina 2.5 mg/Kg/día por 12 semanas, metotrexate 20 mg/semana por 12 semanas y micofenolato de mofetilo 3 gr/día por 12 semanas (las dosis de micofenolato de mofetilo y metotrexate fueron basados en personas de 75 kg) ³⁷⁻
³⁸. Ningún paciente de nuestro estudio pudo ser catalogado con este termino en algún momento de su enfermedad, por lo que fue necesario considerar nuevos términos para clasificarlos como falla terapéutica, como pacientes que ameritaron uno o más cambios de esquema terapéutico convencional y el índice de severidad de la enfermedad (PDAI/T). Con base a lo anterior los principales factores asociados a falla terapéutica fueron: sexo femenino, edad mayor a 60 años y PDAI/T elevado.

Cabe mencionar, sin embargo, que el estudio contó con algunas limitaciones que es necesario comentar. La primera de ellas es que no se tuvo un grupo control para la comparación de niveles de población de linfocitos, lo que no permite realizar la estadística necesaria para establecer factores de riesgo, por lo que consideramos solo factores asociados. La segunda limitante es que la mayoría de los pacientes se encontraban bajo esquema inmunosupresor y esto modificó probablemente los valores de linfocitos, sería de mayor utilidad tener una estimación en población recientemente diagnosticada sin estar recibiendo ningún tratamiento. La tercera limitante es que el kit que se utilizó para la medición de linfocitos arrojaba un valor en intensidades y no de una manera cuantitativa que nos ayudaría a tener una estimación mas exacta.

13.- Conclusiones

1. Los factores asociados a falla terapéutica encontrados en este estudio fueron el sexo femenino, grado de afección severo, edad mayor a 60 años y expresiones de subpoblaciones de linfocitos CD20 altas.
2. El sexo femenino predominó en la población de nuestro hospital (75%), siendo además en este género los casos con mayor severidad y necesidad de cambios de esquema de tratamiento. El sedentarismo se presentó en el 75% de la población y 33.33% tenía algún grado de obesidad. Dentro de las principales comorbilidades se encontraron hipertensión y diabetes mellitus tipo 2, con una tendencia similar al resto de la población mexicana.
3. El esquema de tratamiento más utilizado fue prednisona + azatioprina en el 54.16% de los casos y se realizó cambio de esquema terapéutico en 58% de los casos por respuesta clínica insuficiente.
4. El grado de severidad PDAI/T fue bajo (10.25 puntos) y como principal complicación asociada se encontró la enfermedad periodontal. Más del 54% ameritó hospitalización en algún momento de su enfermedad.
5. Todos los pacientes expresaron linfocitos CD20 y 65% expresaron un valor de dos y tres cruces, independientemente del sexo, edad y severidad de la enfermedad.

14.- Bibliografía.

1. Pan M, Liu X, Zheng J. The pathogenic role of autoantibodies in pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36:703–707.
2. Tsunoda K, Ota T, Saito M, Hata T, Shimizu A, Ishiko A, et al. Pathogenic relevance of IgG and IgM antibodies against desmoglein 3 in blister formation in pemphigus vulgaris. *Am J Pathol* 2011; 179: 795–806.
3. Castellanos, A. A., & Guti, E. G. (2011). Artículo de revisión Pénfigo vulgar, *Dermatología Rev Mex* 2011;55(2):73-83.
4. Chams-davatchi, C., Valikhani, M., Daneshpazhooh, M., Esmaili, N., Balighi, K., Hallaji, Z. et al. Pemphigus: Analysis of 1209 cases. *International Journal of Dermatology* 2004; 2005 (44): 470-476.
5. Svecova, D. Pemphigus vulgaris: a clinical study of 44 cases over a 20-year period, *International Journal of Dermatology* 2015; 54: 1138-1144.
6. Sobhan, M. Spectrum of autoimmune vesiculobullous diseases in Iran: a 13-year retrospective study. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2016; 9: 15-20.
7. Tanasilovic, S., Popadic, S., Medenica, L., & Popadic, D. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus determined by CD86 and CTLA4 polymorphisms. *Clinics in Dermatology* 2017;35(2): 236-241.
8. Vulgaris, P., Bellavista, A., & Vedado, N. Pénfigo Vulgar. *Criterios Actuales, Revista Habanera de Ciencias Médicas* 2009; 8(5): 45-51.
9. Darjani, A., Nickhah, N., Hassan, M., Emami, H., Alizadeh, N., Rafiei, R., et. al. Assessment of the Prevalence and Risk Factors Associated with Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus in Pemphigus Vulgaris Patients. *Acta Médica Iránica* 2009; 55(6): 2-7.
10. Ocampo, O. J. V, & Velásquez-Lopera, M. M. Inmunopatogenia del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo. *Iatreia* 2011; 24(3): 272-286.
11. Saleh, M., Salem, H., & El Azizy, H. Autoantibodies other than anti-desmogleins in pemphigus vulgaris patients. *Indian Journal of Dermatology* 2017; 62(1): 47.
12. Darier J, Civatte A, Tzanck A. *Précis de Dermatologie*. Masson el C editeurs. Libraies de L Académic de Médecine Paris. 1947:257-270.

13. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, et al. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40: 167-174.
14. Huang, Y., Kuo, C., Chen, Y., & Yang, Y. Incidence, Mortality, and Causes of Death of Patients with Pemphigus in Taiwan: A Nationwide Population-Based Study. *Journal of Investigative Dermatology* 2012; 132(1): 92-97.
15. Darjani, A., Nickhah, N., Hassan, M., Emami, H., Alizadeh, N., Rafiei, R., et. al. Assessment of the Prevalence and Risk Factors Associated with Glucocorticoid- Induced Diabetes Mellitus in Pemphigus Vulgaris Patients. *Acta Médica Iránica* 2009; 55(6): 2-7.
16. Mar, R., Olivera, P., Montes, G., & Le, G. Pénfigo vulgar. Estudio epidemiológico y análisis de posibles factores de riesgo de mortalidad, *Dermatología Rev Mex* 2006;50:50-53.
17. Yuan, H., Zhou, S., Liu, Z., Cong, W., Fei, X., Zeng, W. et al. Pivotal Role of Lesional and Perilesional T/B Lymphocytes in Pemphigus Pathogenesis. *Journal of Investigative Dermatology* 2017; 137(11): 2362-2370.
18. Lee, S. H., Hong, W. J., & Kim, S. Analysis of Serum Cytokine Profile in Pemphigus. *Ann Dermatol* 2009; 29(4): 438-445.
19. Saleh, M., Salem, H., & El Azizy, H. Autoantibodies other than anti-desmogleins in pemphigus vulgaris patients. *Indian Journal of Dermatology* 2017; 62(1): 47.
20. Soheil Tavakolpour. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Res* 2017; 5: 1203-1207.
21. Ocampo, O. J. V, & Velásquez-Lopera, M. M. Inmunopatogenia del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo. *Iatreia* 2011; 24(3): 272-286.
22. Masjedi, M., Esmail, N., Saffaei, A., Abtahi-naeini, B., & Pourazizi, M. Cytokine Indexes in Pemphigus Vulgaris: Perception of Its Immunopathogenesis and Hopes for Non-Steroidal Treatment. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* (2017); 16 (3): 1223-1229.
23. Tanasilovic, S., Popadic, S., Medenica, L., & Popadic, D. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus determined by CD86 and. *Clinics in Dermatology* 2017; 35(2): 236-241.
24. Hertl, M., Jedlickova, H., Karpati, S., Marinovic, B., Uzun, S., Yayli, S., et. al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment - Guided by the European

Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2015; 29(3): 405-414.

25. Venning, V. A., Taghipour, K., Mustapa, M. F. M., Highet, A. S., Kirtschig, G., & Venning, V. British Association of Dermatologists guidelines for the management of bullous pemphigoid, *British Journal of Dermatology* 2012; 1–15.

26. Eming, R., Hennerici, T., Bäcklund, J., Visconti, K. C., Willenborg, S., Holmdahl, R., et. al. Pathogenic IgG Antibodies against Desmoglein 3 in Pemphigus Vulgaris Are Regulated by HLA-DRB1*04:02 – Restricted T Cells. *J Immunol* 2014; 193:4391-4399

27. Baican, A., Chiorean, R., Leucuta, D. C., Baican, C., Danescu, S., & Ciuce, D. Prediction of survival for patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a retrospective cohort study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2015; 10(48): 1-14.

28. Sunderamoorthy Srinivasan, Ramamoorthy Mathumathy: Scoring systems in bullous dermatoses. *Our Dermatol Online* 2013; 4(Suppl.3): 663-665.

29. Hanna, S., Kim, M., Murrell, D. F., & Edin, F. International Journal of Women' s Dermatology Validation studies of outcome measures in pemphigus. *IJWD* 2016; 2(4): 128-139.

30. Sebaratnam, D. F., & Hons, M. Objective Scoring Systems for Disease Activity in Autoimmune Bullous Disease. *Dermatologic Clinics* 2017; 29(3): 515-520.

31. Daniel, B. S., Hertl, M., Werth, V. P., Eming, R., & Murrell, D. F. Severity score indexes for blistering diseases. *Clinics in Dermatology* 2009; 30(1): 108-113.

32. Albers, L. N., Liu, Y., Bo, N., Swerlick, R. A., & Feldman, R. J. Developing biomarkers for predicting clinical relapse in pemphigus patients treated with rituximab. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77(6): 1074-10823.

33. Tavakolpour, S., Mahmoudi, H., Balighi, K., & Abedini, R. International Immunopharmacology Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review. *International Immunopharmacology* 2017; 54: 131-138.

34. Dalia, B. E., Rehab, B., & Heba, H. Rituximab treatment in pemphigus vulgaris: effect on circulating Tregs. *Archives of Dermatological Research* 2017; 309(7): 551-556.

35. Joly, P., Maho-vaillant, M., Prost-squarcioni, C., Hebert, V., Houivet, E., Calbo, S. et.al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus open-label randomised trial, (Ritux 3), *Lancet* 2017; 389: 2031-2040.
36. Hoffmann, J. H. O., & Enk, A. H. High-dose intravenous immunoglobulins for the treatment of dermatological autoimmune diseases, *Journal of German Society of dermatology* 2017; 16: 1223-1229.
37. Murrell, D. F., Dick, S., Ahmed, A. R., Amagai, M., Barnadas, M. A., Borradori, L., et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *Journal of the American Academy of dermatology* 2008;58 (6): 1043-1046.
38. Zhao, C. Y., & Murrell, D. F. Pemphigus vulgaris: An evidence-based treatment update. *Drugs. International Publishing Switzerland* 2015;75(3): 271-284.
39. Lehman, J. S., Camilleri, M. J., Al-hashimi, M., & Carilyn, N. Incidence and Mortality Rates of Bullous Pemphigoid in Olmsted County, Minnesota Over 6 Decades. *J Am Acad Dermatol* 2015; 71(1): 92-99.
40. Saha, M., Bhogal, B., Black, M. M., Cooper, D., Vaughan, R. W., & Groves, R. W. Prognostic factors in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *British Journal of Dermatology* 2014; 170(1): 116-122.
41. K. Kridin et. al. Mortality and Cause of Death in Patients with Pemphigus 1. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 607–611.
42. Herbst, A., & Bystry, J. Patterns of remission in pemphigus vulgaris, *J AM. ACAD DERMATOL* 2000; 42(3): 422-427.
43. Sullivan TP, Elgart GW, Kirsner RS. Pemphigus and smoking. *Int J Dermatol* 2002; 41: 528-30.
44. Wohl Y Brenner S. Pemphigus in Israel an epidemiologic analysis of cases in search of risk factors. *Isr Med Assoc J.* 2003; 5: 410-2.
45. Ruocco E, Baroni A, Wolf R, et al. Life-threatening bullous dermatoses: Pemphigus vulgaris. *Clin Dermatol* 2005; 23: 223- 6.
46. Martin LK, Werth VP, Villaneuva EV, Murrell DF. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:903–908
47. Stamatis Gregoriu et al. Manegment of pemphigus vulgaris: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investing Dermatol.* 2015; 8: 521-527.

48. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain C, Esparza-Gómez G (2010) Oral Manifestations of Pemphigus Vulgaris: Clinical Presentation, Differential Diagnosis and Management. *J Clin Exp Dermatol Res* 1:112.
49. Manojkumar et al. Pemphigus vulgaris: effects on periodontal health. *Journal of Oral Science*. 2010; 52: 449-454.
50. Tirado Sánchez A et al. Pénfigo vulgar. Estudio epidemiológico y análisis de posibles factores de riesgo de mortalidad. *Dermatología Rev Mex* 2006;50:50-53.
51. Campos-Nonato y colaboradores. Hypertension: prevalence, early diagnosis, control and trends in Mexican adults. *Salud publica Mexicana*. 2013; 5: 20-40.
52. Gonzalez y colaboradores. Incidence of type 2 diabetes in Mexico. Results of The Mexico City Diabetes Study after 18 years of follow-up. *Salud publica Mexicana*. 2014;56: 12-18.
53. Derek et al. Costs of Care for Hospitalization for Pemphigus in the United States. *JAMA Dermatol*. 2016;152: 645-654.
54. Ghodsi SZ et al. Quality of life and psychological status of patients with pemphigus vulgaris using Dermatology Life Quality Index and General Health Questionnaires. *J Dermatol*. 2012 Feb;39(2):141-4.
55. Harpsøe y colaboradores. Body mass index and risk of autoimmune diseases: a study within the Danish National Birth Cohort. *International Journal of Epidemiology*. 2014; 43: 843–855.

15.- Anexos.

15.1.- Anexo 1

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
Servicio de Dermatología y Micología Médica
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



**Evaluación de factores asociados a falla terapéutica en pacientes
con pénfigo vulgar en el Hospital de Especialidades Centro
Médico Nacional siglo XXI, IMSS**

Fecha: _____

1.- Identificación

No. de folio _____

Edad: _____ Sexo: H () M ()

2.- Antecedentes

Comorbilidades:

Ninguna () Diabetes mellitus () Hipertensión arterial () Artritis
reumatoide () Lupus eritematoso sistémico () Alguna inmunodeficiencia
() Otras: () ¿Cuáles? _____

3.- Aspectos clínicos

Fecha de diagnóstico de pénfigo vulgar:

Hospitalizaciones por este motivo: Si () No ()

Numero de hospitalizaciones: Si () No () No aplica ()

Requirió estar en la terapia intensiva: Si () No () No aplica ()

Tiempo transcurrido entre el comienzo de los signos y síntomas y el inicio del tratamiento _____

Ingesta de fármacos inmunosupresores: Sí () No ()

¿Cuáles?: _____

¿fecha de inicio y tiempo de evolución? -----

Tratamiento actual: Sí () No ()

¿Cual?: _____

4.-Estudios de laboratorio y gabinete

Glucosa: _____ Colesterol HDL: _____ Triglicéridos: _____

Albúmina: _____ AST: _____ ALT: _____ creatinina:

_____ Urea: _____

FA: _____ GGT: _____ BT: _____ Cuenta de

Plaquetas: _____ Leucocitos : _____ Número de neutrófilos:

_____ Numero de linfocitos _____

Número de linfocitos CD20: _____

Elaboró: _____

15.2.- Anexo 2.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (FRENTE)

Permphigus Disease Area Index (PDAI)

Piel	Actividad		Daño
Localización anatómica	Erosiones / ampollas ó eritema nuevo		Hiperpigmentación postinflamatoria ó eritema
	0 Ausente 1 1-3 lesiones, >2cm ninguna >6cm 2 2-3 lesiones, <2cm ninguna >6cm 3 >3 lesiones, ninguna >6cm 5 >3 lesiones y 1 o más >6cm 10 >3 lesiones y/o al menos 1 >16cm ó un área entera	Num. lesiones 0-4	0 ausente 1 presente
Orejas			
Nariz			
Resto de cara			
Cuello			
Pecho			
Abdomen			
Espalda y glúteos			
Brazos			
Muñecas			
Tornos			
Pies			
Genitales			
Total	/120		/12

Scalp

Piel del cuero cabelludo	Erosiones / ampollas ó eritema nuevo	Num. lesiones 0-3	Hiperpigmentación postinflamatoria ó eritema
	0 ausente 1 en 1 cuadrante 2 2 cuadrantes 3 3 cuadrantes 4 completo 5 al menos 1 >6cm		0 ausente 1 presente
Total de piel del cuero cabelludo	/10		/1

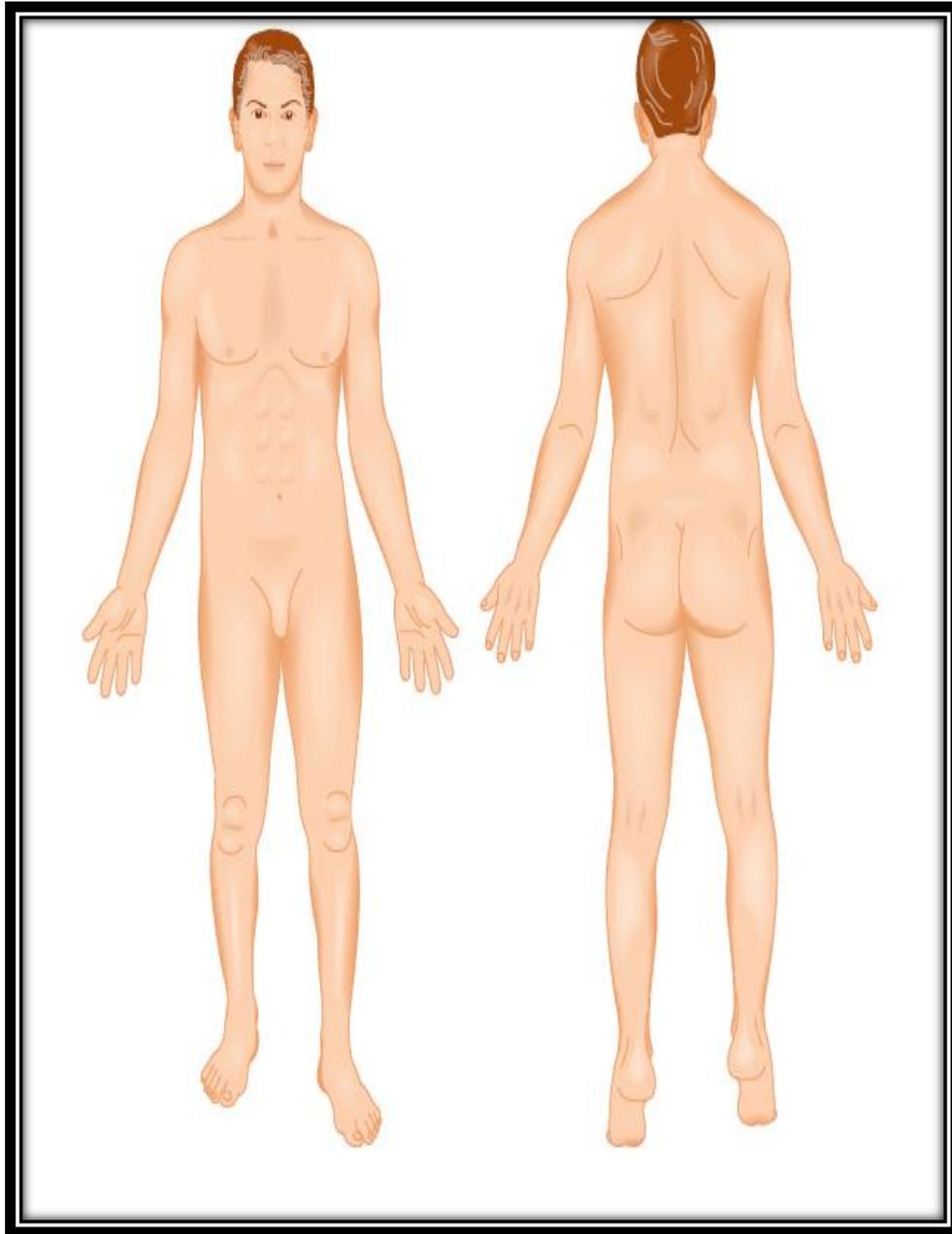
Mucosas

Localización anatómica	Erosión / ampollas	Num. lesiones 0-3
	0 ausente 1 1 lesión 2 2-3 lesiones 5 >3 lesiones u 2 >2cm 10 área entera	
Ojos		
Nariz		
Mucosa ureal		
Paladar duro		
Paladar blando		
Gingival superior		
Gingival inferior		
Lengua		
Piso		
Mucosa labial		
Faringe posterior		
Ano genital		
Total mucosa	/150	

Puntuación final de actividad:

Puntuación final de daño:

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (REVERSO)



Superficie corporal afectada:



15.3.- Anexo 3.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ADULTOS

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TÍTULO DEL ESTUDIO:

Evaluación de factores asociados a falla terapéutica en pacientes con pénfigo vulgar en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS

No. De registro del protocolo: _____

Nombre:

México, D.F. a

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio. Si es necesario, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El pénfigo es una enfermedad de la piel que en algunos casos no responde bien al tratamiento. Este trabajo de investigación tiene como finalidad conocer y/o identificar si la edad, sexo, medicamentos, enfermedades como hipertensión, diabetes, y conteo de células de sangre llamadas CD20, entre otros factores, tienen relación con la mejoría o no al tratamiento.

PARTICIPACIÓN

Para este estudio se revisará la información de su expediente clínico relacionado con el inicio de su enfermedad, si padece alguna otra enfermedad como diabetes o presión alta, además se le realizará una inspección de su piel buscando lesiones de pénfigo. De su expediente revisaremos los resultados de estudios de laboratorio que incluyen la biometría hemática, las pruebas de función del hígado,

los niveles de colesterol y triglicéridos. Además, se le tomará una muestra de sangre de 5 ml, lo que corresponde a una cucharada sopera, de una vena de su antebrazo utilizando una jeringa con aguja estéril para hacer un estudio que se llama determinación de linfocitos CD 20, estos linfocitos se encuentran normalmente en su sangre y lo que pretendemos es medir la cantidad de estos en su sangre.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo su atención médica en el IMSS como hasta ahora.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS

Los posibles riesgos y molestias incluyen la revisión de su piel a cargo de dos médicos especialistas en dermatología lo cual puede ser incomodo, pero dicha revisión es necesaria para determinar la extensión de las lesiones en su piel. en el sitio de la punción para tomar la muestra de sangre puede presentar dolor leve a moderado, en ocasiones se puede formar un moretón que se quitara en algunos días. Otro tipo de molestias son poco frecuentes, pero en caso de presentarlas nos lo debe de informar para darle seguimiento y si es necesario algún tratamiento.

Si en un principio usted acepta participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Su nombre no será dado a conocer como participante de esta investigación en foros ni en publicaciones, para cuidar su confidencialidad le asignaremos un número de folio con el que lo vamos a identificar. La información que proporcione se almacenará en nuestra base de datos que será resguardada en la computadora personal del investigador.

PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Si usted tiene preguntas o dudas relacionada con el estudio contacte por favor a el Dr. Aarón Vázquez Hernández (médico de base participante) o a la Dra. Alejandra Jazmín Garibay Partida (médico residente de 5º año participante) al Teléfono: **56276900 extensiones 22563 o 21553.**

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque “B” de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

BENEFICIOS ESPERADOS:

Usted no recibirá algún beneficio de la presente investigación, es posible que los resultados ayuden a comprender mejor por qué no responden los pacientes a algunos tratamientos médicos que se encuentran disponibles para esta enfermedad.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

Nombre de el/la participante o representante legal en letra de molde

Firma del participante

Fecha y hora

Dr. Dr. Aarón Vázquez Hernández Investigador Principal

Firma del médico que explica el consentimiento

Fecha y hora

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma
firma

Nombre, dirección, relación y
firma