



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA**

**“FACTORES ASOCIADOS A LA REMISIÓN DE PÉNFIGO VULGAR EN  
PACIENTES MEXICANOS; ESTUDIO DE UNA COHORTE”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**PRESENTADO POR: KARLA VIRIDIANA LÓPEZ ORTIZ**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

**DIRECTOR(ES) DE TESIS:**

**DRA. MARTHA ALEJANDRA MORALES SÁNCHEZ**

**DRA. JOSEFINA DE PEÑA ORTIZ**

**DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ**

**DRA. MARIA LUISA PERALTA PEDRERO**



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.

**“FACTORES ASOCIADOS A LA REMISIÓN DE PÉNFIGO VULGAR EN  
PACIENTES MEXICANOS; ESTUDIO DE UNA COHORTE”**

Dra. Karla Viridiana López Ortiz

Vo.Bo.

---

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

Profesor Titular del curso de Especialización en Dermatología

Vo.Bo.

---

Dr. Federico Miguel Lazcano Ramírez

Director de Educación e Investigación

**“FACTORES ASOIADOS A LA REMISIÓN DE PÉNFIGO VULGAR EN  
PACIENTES MEXICANOS; ESTUDIO DE UNA COHORTE”**

Dra. Karla Viridiana López Ortiz

Vo.Bo.

---

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz Profesor  
Director del Tesis

Vo.Bo.

---

Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez  
Directora de Tesis

Vo.Bo.

---

Dra. Josefina de Peña Ortiz  
Directora de tesis

Vo.Bo.

---

Dra. María Luisa Peralta Pedrero  
Directora de tesis

## DEDICATORIA

A mis abuelitos, Lulucita y Juan por brindarme todo su apoyo, amor y por estar a mi lado incondicionalmente.

A mi hermana por ser mi más grande tesoro, eres el motor que me ha llevado hasta donde hoy y sin ti no hubiera podido lograr muchos de mis sueños y metas. Eres el mejor regalo que Dios me pudo dar.

A mi madre le doy gracias por su amor, apoyo, cariño, entrega y consejos. Eres una gran mujer.

A mi padre por todo su amor, fortaleza, experiencia, consejos y sabiduría. Fuerte por fuera pero de un corazón gigante.

A Diego, el hombre de mi vida, muchas gracias por tantas noches de desvelos que pasamos, por ser tolerante conmigo, por todo tu amor, apoyo incondicional y por levantarme las mil veces que me tropecé. Eres extraordinario.

A mis amig@s por todo el cariño que me dan, por demostrarme que la lealtad y confianza existen y porque sé que siempre contaré con ellos.

Agradezco a la Dra. Martha Morales por todo su apoyo y enseñanzas.

A mis profesores por toda la experiencia y conocimientos que compartieron conmigo.

A la UNAM la cual es parte de mis raíces; gracias por brindarme todas las oportunidades que me han conducido a mi más grande pasión, el ser dermatóloga.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	6
INTRODUCCIÓN .....	7
MATERIAL Y MÉTODOS .....	37
RESULTADOS .....	51
DISCUSIÓN .....	75
CONCLUSIONES .....	82
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	83

## RESUMEN

**Objetivo.** Determinar los factores asociados a la remisión del pénfigo vulgar del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua en un periodo comprendido de 1976-2018. **Material y métodos.** Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo en el cual se describe una cohorte de pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar. Se incluyeron un total de 519 expedientes. Se recabó la información sobre las características epidemiológicas y se analizaron los factores asociados al pronóstico y a la remisión de la enfermedad. **Resultados.** De los 519 pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar, el 52.7% (n=273) fueron mujeres y 47.3% (n=245) hombres, con una edad promedio de 46.2 años (DE +/- 14.1 años). El tiempo de seguimiento fue de 3.6 años (DE +/- 4.3). Los factores asociados a una remisión temprana fueron infección, uso de tratamiento adyuvante y apego al tratamiento; mientras que los factores asociados con un peor pronóstico fueron la presencia de infección, efectos adversos y terapia adyuvante. Una dosis acumulada de esteroide de 10.1 mg se considera el punto de corte para presentar algún efecto adverso. **Conclusiones.** El pénfigo vulgar es la enfermedad ampollosa de tipo autoinmune más frecuente. Existe una gran variabilidad en cuanto a la epidemiología y esto se debe a las diferencias geográficas que existen. De ahí la importancia de conocer estas características en nuestra población.

**Palabras clave:** pénfigo vulgar, epidemiología, factores de riesgo, efectos adversos

## 1. INTRODUCCIÓN

El pénfigo es una enfermedad ampollosa autoinmune órgano-específica; la cual puede afectar piel y mucosas. Su importancia radica en las manifestaciones clínicas las cuales pueden tener una gran repercusión en la calidad de vida del paciente, de ahí la importancia de un diagnóstico y tratamiento oportuno.

### **Antecedentes históricos**

De Sauvages en 1760 introdujo el término pénfigo para la descripción de la lesión elemental de las enfermedades ampollosas, quizá refiriéndose al eritema multiforme. Posteriormente, Wichmanen en 1791 fue el primero en describir el pénfigo como una enfermedad crónica ampollosa y agrupó bajo ese nombre a todas las enfermedades ampollosas de etiología no infecciosa, pero no fue hasta 1808 que Robert Willan lo consideró como una erupción ampollosa de corta duración y lo designó con el nombre de *pompholix diutinus*.(1) Hebra en 1869 ordenó diversas entidades considerando al pénfigo como una enfermedad crónica ampollosa, desechando con tal denominación las formas agudas de la enfermedad, dividiendo al pénfigo en vulgar y foliáceo. Isador Neumann, alumno de Von Hebra, publica en 1876 la primera descripción clínica del pénfigo vegetante. Besnier en 1891 y más tarde Brocq en 1902, tratan de poner más orden en el entonces complejo capítulo de los pénfigos y realizan dos aportaciones fundamentales: la histopatología del pénfigo y el signo de

Nikolsky.(1)(2) Auspitz en 1881 reconoce por primera vez que el pénfigo está caracterizado histológicamente por la desaparición de los llamados puentes intercelulares entre los queratinocitos, acuñando el término acantólisis para describir este fenómeno. No obstante, este hallazgo fue ignorado durante mucho tiempo hasta que en 1943 Jean Darier y Achille Civatte demostraron su importancia diagnóstica.(1)

La historia moderna del pénfigo comienza en 1964 cuando Beutner y Jordon descubren anticuerpos circulantes dirigidos contra los queratinocitos en pacientes con pénfigo vulgar. Posteriormente se hace el descubrimiento de anticuerpos IgG *in vivo* en la superficie de los queratinocitos. Es a principios de 1980 cuando se establece que los anticuerpos podrían estar involucrados en la formación de ampollas. A principios del siglo XX, con el aislamiento del antígeno para el pénfigo demostró que se trata de una enfermedad autoinmune mediada por cadherinas. (1) No fue sino hasta 1975 que se descubrieron las diferentes variables de esta enfermedad.

## **Definición**

El término pénfigo proviene del griego "*pemphix*" que significa ampolla o burbuja. El pénfigo es una enfermedad ampollosa autoinmune que afecta piel y mucosas caracterizada por un patrón histológico de ampollas subepidérmicas resultantes de la pérdida de adhesión entre los queratinocitos en un proceso llamado

acantólisis; resultado de la inhibición funcional de las desmogleinas, las cuales juegan un papel importante en la adhesión celular de los queratinocitos mediados por anticuerpos IgG resultando en la formación de ampollas. El pénfigo se clasifica en tres formas principales: pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo y pénfigo paraneoplásico. (3) (4)

CLASIFICACIÓN DE PÉNFIGO
Pénfigo vulgar
Pénfigo vegetante
Pénfigo foliáceo
Pénfigo eritematoso localizado
Fogo selvagem
Pénfigo herpetiforme
Pénfigo inducido por fármacos
Pénfigo paraneoplásico
Pénfigo por IgA

Tabla 1. Clasificación de pénfigo

## **Epidemiología**

La prevalencia del pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo es casi igual en hombres y mujeres. La edad promedio a la cual se presenta es de 50 a 60 años aunque se

ha reportado casos en niños y ancianos. Se tiene poca información acerca de la incidencia pero en general se encuentra entre 0.76 a 5 casos nuevos por cada millón de personas al año. Predomina en la raza judía, específicamente en los de ascendencia asquenazí: 1.6 a 3.2 por 100,000 habitantes cada año. (5) En la India, Malasia, China y Medio Oriente el pénfigo vulgar representa el 70% de todos los casos de pénfigo y es la enfermedad ampollosa más común. (4)

Es más común en Europa y Estados Unidos mientras que el pénfigo foliáceo es más prevalente en África del Norte, Turquía y América del Sur. La incidencia anual en Finlandia es de 0.76 casos por millón de habitantes; en Francia de 1.55 a 1.7 casos por cada cien mil habitantes (la cual ha sido estandarizada mundialmente); en Italia corresponde a 3 casos por cada cien mil habitantes y en Túnez 6 casos por cada cien mil habitantes. En nuestro país el pénfigo vulgar es el tipo de pénfigo más común, y la mortalidad varía entre un 8-10%.

### **Etiología y Fisiopatología**

El pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmune multifactorial asociada principalmente a diversos anticuerpos. Los principales anticuerpos involucrados son la proteína desmosomal, la desmogleína 3 (dsg3) y la glicoproteína de 130-kDa que forma parte de la familia de las cadherinas. (6) De forma tardía se forman otros anticuerpos en contra de una cadherina desmosomal, la desmogleína 1 (dsg1) la cual es una glicoproteína de 160-kDa; esta última puede estar presente

hasta en el 50-60% de los pacientes con pénfigo vulgar.(7) Pincelli y colaboradores demostraron que se activa la vía de apoptosis en etapas tempranas de esta entidad y posteriormente esto es seguido del fenómeno de endocitosis. Por otro lado David Rubenstein y colaboradores demostraron que la molécula de señalización p38 es fosforilada cuando IgG de PV son agregados a los queratinocitos con la consiguiente inhibición de la endocitosis mediada por la *dsg3* así como la retracción de los queratinocitos y la reorganización de la actina.

Para comprender lo anterior es importante recordar que la integridad de la piel depende de forma importante de los desmosomas los cuales funcionan como un complejo adherente con el cual es posible establecer una conexión entre las células y los filamentos de queratina. Estos desmosomas son proteínas de adhesión que contienen desmogleínas y desmocollinas. Estas últimas son glicoproteínas que forman parte de la familia de las cadherinas; las cuales se unen a las citoqueratinas mediante otras proteínas llamadas desmoplaquinas y pacoglobinas. (8)

El pénfigo vulgar también está relacionado a factores genéticos como son los antígenos leucocitarios humanos con los serotipos del HLA DR4 y DR6. (3)(6) Así mismo se han señalado como factores de riesgo otros subtipos de HLA II: DRB1\*0402 y DQB1\*0503, el primero de ellos más prevalente en judíos asquenazí. Se han identificado correlaciones principalmente con el haplotipo

DSG3\*TCCTC y con polimorfismo VH3 de la región genética de la cadena constante de la inmunoglobulina pesada. (9)

Por otro lado, citocinas y otros mediadores inflamatorios también contribuyen en la formación de ampollas, tal es el caso de FasL, factor de necrosis tumoral, IL-1, IL5. La separación de los queratinocitos también es causada por la activación de la apoptosis vía Fas-FaL y por los autoanticuerpos que bloquean los receptores de acetilcolina de los queratinocitos.(10)

Existen muchos factores que pueden detonar la enfermedad entre los que se encuentran medicamentos, pesticidas, quemaduras, radiación ultravioleta, radioterapia, estrés, malignidad, alimentos, entre otros. (4) Entre los desencadenantes dietéticos se encuentran la ingesta de ajo, compuestos isotiocinatos, fenoles, aluminio y taninos. Por el contrario se ha reportado que la deficiencia de algunos micronutrientes como la vitamina D, selenio, cobre y zinc pudiera estar presente en pacientes con pénfigo vulgar. Algunos virus como el herpes virus y paramixovirus también se han reportado. Los medicamentos desencadenantes se pueden dividir entre los que tienen un grupo tiol en su estructura (captopril, d-penicilamina, oro, carbimazol, penicilina, piroxicam, cefalosporinas, tiamazol), los fenoles (rifampicina, levodopa, aspirina, heroína, fenobarbital, cefalosporinas, fenobarbital) y por último los que no se incluyen en los dos grupos anteriores (vacunas, interferón, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antiinflamatorios no

esteroideos, progesterona, glibenlamida y derivados de la priazolona). (11) Otros de los factores desencadenantes son: embarazo, traumatismo, quemaduras, picadura de insectos como las abejas y algunas vacunas (influenza, hepatitis B, tetanos).(12)(13)

En el pénfigo vulgar con predominio de lesiones en mucosas tiene anticuerpos contra la desmogleína 3 y cuando además hay lesiones en piel además hay anticuerpos contra la desmogleína 1. La desmogleína 3 se expresa únicamente en las capas más profundas de la epidermis, mientras que en la mucosa se expresa en todo su espesor. Por lo anterior se ha propuesto la hipótesis compensatoria la cual intenta explicar los hallazgos clínicos; así en el pénfigo vulgar con afección de mucosas exclusivamente los anticuerpos contra la desmogleína 3 condicionarían las lesiones y no presentarían lesiones cutáneas por ausencia de esta.

### **Manifestaciones clínicas**

La ampolla es el elemento eruptivo primordial y habitualmente exclusivo Tiene un tamaño variable. En ocasiones el contenido de la misma puede ser seroso y purulento. La ampolla habitualmente es de consistencia flácida, aunque en ocasiones se encuentra a tensión.(3) Estas lesiones pueden confluir con ampollas vecinas para adquirir mayor tamaño, o pueden aumentar periféricamente de tamaño dejando en el centro una placa erosivo-costrosa.

Clásicamente se ha establecido como característico el hecho de que la ampolla aparezca sobre la piel sana.(5)(4)

La forma de comienzo del cuadro ocurre en un porcentaje elevado de los casos, alrededor del 50-70 % de los mismos, con lesiones mucosas. La afectación de la mucosa es muy característica, la mucosa oral es la más frecuentemente afectada y en ocasiones marca el comienzo de la enfermedad. Las lesiones suelen ser dolorosas y son resistentes al tratamiento. En los labios pueden existir erosiones y costras con un collarete descamativo o con restos epidérmicos.(4)

En el 10 o 15 % de los casos el pénfigo vulgar puede iniciarse como manifestaciones cutáneas, bien como una ampolla única, que puede persistir un cierto tiempo, o como brote de lesiones múltiples más o menos diseminadas. Más frecuente es que las lesiones cutáneas aparezcan meses o años después de las lesiones mucosas y a veces de forma simultánea. Las ampollas pueden aparecer en cualquier parte de la superficie cutánea y muchas veces se disponen irregularmente sobre la piel y aparecen en brotes sucesivos, afectando con mayor frecuencia la piel cabelluda, cara y axilas. Las ampollas, dada la fragilidad epidérmica se desecan, pero más habitualmente se rompen, vertiendo el contenido líquido al exterior, siendo reemplazadas luego por erosiones, costras y eventualmente ulceraciones. Algunas al regresar pueden dejar una pigmentación residual. Esta mezcla de ampollas, costras, erosiones, láminas de epidermis despegada y lesiones pigmentadas configura el llamado falso polimorfismo de la

lesión del pénfigo debido a que de manera típica la única lesión elemental del pénfigo es la ampolla, siendo el resto de las lesiones el resultado de la evolución de esta. (3)(5)

Como hemos indicado, en el pénfigo existe una fragilidad epidérmica que desde el punto de vista clínico se pone de manifiesto con el signo de Nikolsky y el signo de Asboe-Hansen. El signo de Nikolsky (acantólisis activa consiste en la demostración del despegamiento epidérmico al hacer una presión tangencial con el dedo sobre la superficie de la piel. Tiene una sensibilidad de 38% en piel sana y de 69% marginal a la ampolla con una especificidad de 94 y 100% respectivamente. El signo de Asboe-Hansen consiste en el aumento periférico del tamaño de la ampolla al presionar verticalmente sobre la superficie de la misma.(3)

Los pénfigos vegetantes tipo Neumann y tipo Hallopeau son variantes clínicas del pénfigo vulgar. Clínicamente presentan lesiones ampollosas que evolucionan a placas erosivas sobre las cuales aparecen lesiones vegetantes, con mal olor, de tamaño variable que, al evolucionar, por coalescencia, forman grandes placas vegetantes que en su periferia presentan ampollas o lesiones erosivas, localizados sobre todo en pliegues, cara y piel cabelluda.(14)

También puede haber manifestaciones a nivel del aparato ungueal en el 22% de los pacientes. Se han reportado casos en los que las manifestaciones ungueales

preceden a las cutáneas o mucosas. Entre los cambios reportados son: paroniquia, onicosquisis, onicomadesis, hemorragias subungueales, líneas de Beau y cambios en la coloración. Estos cambios no se han relacionado con la duración o la gravedad de la enfermedad.

Hoy se tiende a considerar que ambos subtipos de pénfigo, vegetante y vulgar, representan un espectro clínico que va desde la forma más grave, que es el vulgar, una forma intermedia que es el pénfigo vegetante de Neumann y la forma más benigna que es el pénfigo vegetante de Hallopeau con remisiones espontáneas en ocasiones.(14)(15)

La extensión de las lesiones se puede clasificar según la Escala de Severidad de Ikeda:

Puntuación	Área afectada (%)	Signo de Nikolsky	Ampollas nuevas por día	Lesiones orales (%)
3	>15	Positivo (franco)	>5	>30
2	5-15	Positivo	1-5	5-30
1	<5	Focal	Ocasional *	<5
0	Ninguna	Ninguno	No detectable	Ninguna

<5 leve

5-7 moderado

>7 severo

\*Pocas ampollas por semana.

## Diagnóstico

El diagnóstico se puede hacer basándose en cuatro criterios: 1. Los criterios clínicos. 2. Histopatología 3. Hallazgos de Inmunofluorescencia directa 4. Hallazgos de inmunofluorescencia indirecta.(16)

Las características clínicas son las ya mencionadas en los apartados anteriores. Resaltando únicamente que se trata de una enfermedad ampollosa autoinmune que incluye, vesículas, ampollas con involucro de la mucosa oral en la mayor parte de los casos con involucro cutáneo variable.

La biopsia debe tomarse de la lesión y la piel perilesional. Se tiene que tomar de la lesión más reciente y de preferencia de la ampolla con un tiempo no mayor de 24-48 horas. El mejor sitio de tinción para hematoxilina y eosina es el borde de la ampolla, esta técnica permite discernir el nivel de la ampolla y la presencia de acantólisis. El tipo, la densidad, el nivel del infiltrado inflamatorio se realiza en conjunto con la inmunofluorescencia lo cual permite confirmar el diagnóstico de pénfigo vulgar mediante la detección de anticuerpos en la epidermis o el epitelio de la mucosa. (16)

En la inmunofluorescencia directa (IFD) se puede observar el depósito de IgG hasta en un 90% o C3 (30-50%) unidos al cemento intercelular en un patrón de red dispuesto en las capas espinosa y basal de la epidermis sin embargo se puede encontrar en toda la epidermis de la piel perilesional o de la mucosa. Este patrón se aprecia en el pénfigo vulgar en una localización suprabasal a la epidermis mientras que en el pénfigo foliáceo

se encuentra subcórneo. En el pénfigo eritematoso también contiene depósitos granulares a lo largo de la membrana basal. En contraste en el pénfigo paraneoplásico además de los cambios ya mencionados también se puede encontrar depósitos anormales de inmunoglobulinas o complemento formando una banda en la unión dermoepidérmica. En el pénfigo por IgA hay depósitos de IgA en las uniones intercelulares. (17)(18) Puede usarse en el seguimiento de los pacientes ya que al ser positiva confiere un riesgo de recaída de 44 a 100% por el contrario cuando es negativa el riesgo disminuye a 13-37%.(18)

La microscopia por inmunofluorescencia indirecta (IFI) revela la presencia de autoanticuerpos séricos en contra de antígenos desmosomales. Todas las formas de pénfigo se asocian con la presencia de autoanticuerpos circulantes en contra de antígenos localizados en la superficie de los queratinocitos. Diferentes sustratos se usan de acuerdo a los subtipos. En la mayoría de los casos se emplea el esófago de los puercos o de mono. Pacientes con grupo sanguíneo O que tienen anticuerpos para los grupos A y B pueden dar falsos positivos.(18) El título de anticuerpos IgG circulantes del suero en la mayoría de los pacientes está en relación con la extensión y la actividad de la enfermedad. Se considera como un marcador de actividad y de respuesta al tratamiento.

La técnica enzimática inmunoabsorbente por ELISA provee una mayor sensibilidad y especificidad para hacer el diagnóstico de los subtipos del pénfigo. Los resultados obtenidos por ELISA se pueden usar para determinar la actividad de la enfermedad en el así como monitorizar la respuesta al tratamiento. Se ha demostrado que autoanticuerpos de tipo IgG4 e IgG1 indican enfermedad activa. (19)

El inmunoensayo por Western Blot no son útiles en el diagnóstico de pénfigo ya que la mayoría de los epitopes de la desmogleina 1 y 3 son conformacionales. Además de que no se tiene mucha información al respecto.

Las desmogleinas 35 y 121 son los blancos de los autoanticuerpos en el pénfigo vulgar y foliáceo respectivamente. La unión de IgG, Ce, IgM o IgA se hace formando un patrón de red intercelular entre la epidermis. Los pacientes con afección de mucosas predominantemente presentan anticuerpos únicamente en contra de la dsg3; sin embargo una proporción significativa de estos pacientes también pueden presentar autoanticuerpos para dsg1. La presentación fenotípica del pénfigo vulgar con respecto a la afección de mucosas y la afección cutánea generalizada se ha atribuido a la presencia de estos autoanticuerpos dsg3 y dsg1 respectivamente. (18)(20)

## **Histología**

La primera alteración que se observa en la histopatología es un edema intercelular que se localiza en las capas más inferiores de la epidermis, con desaparición de los puentes intercelulares, conduciendo así al fenómeno de acantolisis. Cuando la acantólisis progresa da lugar a la ampolla intraepidérmica suprabasal cuyo suelo está formado por una hilera de células, y cuyo techo se encuentra constituido por el resto de la capa espinosa, las capas granulosas y la córnea. En el interior de la ampolla se suelen encontrar queratinocitos acantolíticos, bien de manera aislada o en grupos, con una apariencia característica, cuya morfología es redondeada en lugar de poligonal, con un núcleo pequeño e hipercromático, con frecuencia rodeado de un halo y citoplasma

homogéneo.(5)(16) Se caracteriza por la pérdida de adhesión suprabasal dejando una sola hilera de queratinocitos unidos a la unión dermoepidérmica formando el patrón de lápidas.(21)(16)

Más infrecuente el hallazgo histopatológico inicial es una espongirosis eosinofílica y neutrofílica. El proceso inflamatorio en la dermis es escaso en las fases precoces y queda limitado a un infiltrado linfocítico perivascular, acompañado de edema dérmico. En ocasiones el número de eosinófilos en dermis es elevado, acompañando a la espongirosis eosinofílica. Más tarde el infiltrado inflamatorio dérmico es mixto con neutrófilos, linfocitos, macrófagos y eosinófilos (21)

Se caracteriza por la pérdida de adhesión suprabasal dejando una sola hilera de queratinocitos unidos a la unión dermoepidérmica formando el patrón de lápidas.(21)(16)

### **Asociación con otras enfermedades**

La asociación con otras enfermedades de tipo autoinmune ocurre en el 25% de los pacientes. En la mayoría de los casos esta asociación es de tipo esporádico; sin embargo, en algunos casos guarda cierta relación. Por ejemplo, el pénfigo, miastenia gravis y la enfermedad de Basedow son entidades de tipo autoinmune comparten un mecanismo no citotóxico mediado por anticuerpos. Otras de las asociaciones, no tan frecuentes pero que se han reportado son la artritis reumatoide, lupus eritematoso, Síndrome de Sjögren, enfermedades tiroideas e incluso psoriasis. (22)(23)

También se ha reportado la asociación con enfermedades neurológicas entre las que destacan la enfermedad de Parkinson, demencia y epilepsia.(24) Por otro lado se ha asociado al pénfigo con algunas neoplasias sólidas encontrando una relación significativa entre las neoplasias laríngeas y esofágicas. (25)

Es relativamente frecuente que haya infecciones cocomitantes en este tipo de pacientes. Se ha descrito asociación con algunas enfermedades de tipo viral. Esto ha generado controversia ya que se desconoce si esta asociación es causal o se trata de un factor implicado en el desarrollo del pénfigo en un paciente genéticamente susceptible a la enfermedad. Otros autores han establecido que simplemente se trata de una consecuencia de la inmunosupresión en estos pacientes. Entre las enfermedades infecciosas que más se han reportado son el herpesvirus, virus de hepatitis B, virus de Epstein-barr, infecciones del tracto respiratorio de tipo viral y la cándida.(22)

## **Tratamiento**

El objetivo del tratamiento es lograr la remisión de la enfermedad así como minimizar los efectos adversos relacionados con el tratamiento. El tratamiento de primera línea son los glucocorticoides sistémicos, sin embargo se necesita de altas dosis para lograr la remisión por lo que se emplean inmunomoduladores como terapia adyuvante. La azatriopina, el micofenolato y la ciclosporina son los más usados en la terapia conjunta con glucocorticoides. Dosis de 1 to 1.5 mg/kg al día de predisona o predisolona es lo más usual para el manejo del pénfigo; sin embargo dosis más altas también se pueden administrar como terapia inicial.(3)(26)(27)

La revisión sistemática del manejo del pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo del Cochrane concluye que no hay suficiente información que determine que algún régimen terapéutico sea el mejor. Se requiere de nuevos y más estudios experimentales para determinar cuál es el tratamiento más efectivo para el pénfigo; así como para determinar la dosis óptima de glucocorticoide, el rol que juegan los inmunosupresores como terapia adyuvante y los efectos adversos de los mismos para determinar el costo-beneficio que tienen en la enfermedad.(28)

Sin embargo, en la literatura se reporta el uso de varias terapias. Antes del descubrimiento del tratamiento sistémico con corticoesteroides, se consideraba al pénfigo como una enfermedad mortal, con una mortalidad a los cinco años a partir del diagnóstico como consecuencia de infecciones adquiridas y del desequilibrio hidroelectrolítico causado por la afección de áreas extensas.

El tratamiento de ambos padecimientos, desde el punto de vista sistémico se caracteriza por el uso de corticoesteroides siendo la prednisona oral la que mejores resultados ha tenido. La dosis empleada de prednisona es de 1.0mg/kg/día. Aunque existen muchos otros tratamientos que se han utilizado como por ejemplo azatriopina, ciclofosfamida, ciclosporina, pulsos de metilprednisolona, metotrexate, rituximab y plasmaféresis.(5)

A continuación se muestra una tabla con los tratamientos empleados para el pénfigo, así como los niveles de evidencia y recomendación. (29)(30)

Fármaco	Recomendación y nivel de evidencia	Evidencia	Principales efectos adversos	Ventajas	Desventajas
<b>Esteroides orales</b>	A (2-3)	Tratamiento de elección. Se desconoce el régimen óptimo	Diabetes, osteoporosis, ganancia de peso, inmunosupresión, cambios en el estado de ánimo, miopatía proximal	Administración oral, efectivo, respuesta inmediata	Efectos adversos agudos y crónicos.
<b>Esteroide en Pulsos</b>	C (3)	Sin evidencia estadística sobre los esteroides orales. Recomendación de expertos en enfermedad recalcitrante a dosis altas de esteroides			Efectos adversos, Administración intravenosa
<b>TERAPIA INMUNOSUPRESORA ADYUVANTE</b>					
<b>Azatioprina</b>	C (1)	Sin evidencia significativa sobre EO en cuanto a las tasas de remisión. Reducción en la dosis acumulada de esteroide cuando se usa como adyuvante	Mielosupresión, náusea y hepatotoxicidad	Administración oral.	Respuesta lenta. El perfil de seguridad de los efectos adversos.
		Sin evidencia significativa	Neutropenia, náusea, hepatotoxicidad	Administración oral	Administración IV (pulsos)

<b>Ciclofosfamida</b>	C (1)	sobre EO en cuanto a las tasas de remisión. Reducción en la dosis acumulada de esteroide cuando se usa como adyuvante			
<b>Mofetil micofenolato</b>	C (1)	Sin evidencia significativa sobre EO en cuanto a las tasas de remisión. Reducción en la dosis acumulada de esteroide cuando se usa como adyuvante	Neutropenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia, náusea	Administración oral	Perfil de seguridad
<b>Ciclosporina</b>	C (1)	Sin evidencia significativa sobre EO en cuanto a las tasas de remisión. Reducción en la dosis acumulada de esteroide cuando se usa como adyuvante	Hipertensión, nefrotoxicidad, náuseas	Administración oral	Perfil de seguridad
<b>Metotrexato</b>	C (2-2)	Sin evidencia significativa sobre EO	Mielosupresión, hepatotoxicidad y fibrosis pulmonar	Administración oral	Perfil de seguridad

		en cuanto a las tasas de remisión.			
<b>INMUNOMODULADORES COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE</b>					
<b>Dapsona</b>	C (1)	Sin evidencia significativa sobre EO en cuanto a las tasas de remisión. Estudios sin poder estadístico	Hemólisis, metaemoglobinemia	Administración oral	Perfil de seguridad
<b>Inmunoglobulina intravenosa</b>	B (1)	Reducción significativa en el tiempo de remisión con 400mg IV IG	Reacción a la infusión (escalofríos, sudoración y taquicardia), anafilaxia (raro)	Respuesta rápida	Administración intravenosa
<b>Plasmaféresis</b>	C (1)	Sin beneficio estadístico sobre el control de la enfermedad	Septicemia, desequilibrio electrolítico	Respuesta rápida	Administración intravenosa
<b>TRATAMIENTO TOPICO ADYUVANTE</b>					
<b>Factor de crecimiento epidérmico tópico</b>	B(1)	Adecuada mejoría en el tiempo de cicatrización de las heridas		Administración tópica	
<b>Pimecrolimus tópico b</b>	B(1)	Adecuada mejoría en el tiempo de cicatrización de las heridas		Administración tópica	

### Tabla 3. Nivel de evidencia y recomendaciones sobre los diferentes tratamientos en pénfigo

En las últimas décadas se ha estado estudiando el empleo del rituximab en el tratamiento adyuvante del pénfigo. En los últimos estudios publicados se han tenido buenos resultados con un mayor tiempo de remisión en comparación a otros inmunomoduladores. Sin embargo aún no ha sido aprobado como tratamiento de primer o segunda línea para esta entidad, a pesar de esto los estudios que se han realizado han llevado a la conclusión de que es una buena alternativa para pacientes refractarios a tratamiento de primera línea.(31)(32) Actualmente se encuentran en estudio otros anticuerpos anti-CD20, los que se encuentran en estudio son el Veltuzumab, Obinutuzumab, Ofatumumab, Ocaratuzumab, y PRO131921. Sin embargo se encuentran en vías de estudio. (33)(34)

Lo más reciente en el tratamiento del pénfigo vulgar va encaminado en brindarle al paciente un tratamiento individualizado y por ello se han estado estudiando las diferentes vías de señalización e inmunopatogenia de la misma para así poder actuar sobre ciertas moléculas blanco. Entre los posibles blancos terapéuticos que se encuentran en estudio están factor de necrosis tumoral, modulación de algunas citocinas (IL-4, IL-21 e IL-35), CD40/CD154, CTLA4, trasplante de células madre hemtaopoyéticas y p38MAPK. Sin embargo, este tipo de

tratamiento resulta costoso para el paciente y en el pénfigo vulgar se encuentra en vías de estudio.(35)

### **Efectos adversos de corticoesteroides**

Se pueden clasificar en agudos o y crónicos.

Entre los agudos tenemos a algunas alteraciones relacionadas con la estimulación del Sistema Nervioso Central. Se han reportado cuadros de tipo psicótico. Este fenómeno no está bien comprendido y presenta un fuerte componente idiosincrático. Otra reacción relevante es la insuficiencia adrenal aguda por supresión brusca de la terapia corticoide crónica, situación que puede ser mortal pues provoca desbalance autonómico. Una forma atenuada del síndrome de deprivación produce astenia, anorexia, náuseas, mareos, cefaleas, mialgias, artralgias, fiebre, hipotensión ortostática, depresión, intensa y algunas alteraciones dermatológicas como descamación y eritema nodoso.(36)

Los efectos adversos crónicos se refieren al hipercortisolismo iatrogénico que se desarrolla por la terapia crónica, esto se refleja en un aspecto cushingoide con obesidad central, hiperglobulia, intolerancia a la glucosa o hiperglucemia e hipercolesterolemia, tendencia a infecciones oportunistas y virales, osteoporosis u osteonecrosis, pérdida de masa muscular cuyo grado extremo es la miopatía esteroidea, depresión, disforia, insomnio, trastornos digestivos variados, edemas

por retención de Na<sup>+</sup> y agua (con riesgo de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca en pacientes predispuestos) y alteraciones cutáneas (acné, estrías, hirsutismo, equimosis). Estas sustancias pueden producir además hipokalemia, trastornos reproductivos (amenorrea, infertilidad), cataratas, exoftalmos, aumento de presión intraocular e hipertensión endocraneana benigna. Algunos pacientes con enfermedades crónicas (asma, reumatismo) se hacen dependientes de los corticoides, dificultando su sustitución por otros fármacos. El consumo pediátrico prolongado puede producir retraso en el crecimiento.(36)

<b>TEJIDO</b>	<b>EFFECTOS SECUNDARIOS</b>
Glándulas suprarrenales	Supresión de la función fisiológica (inhibición del eje hipófisis-adrenal). Atrofia de la glándula. Síndrome Cushing
Sistema inmune	Amplia inmunosupresión. Activación de infecciones latentes
Metabolismo en los carbohidratos	Hiper glucemia. Diabetes mellitus
Gastrointestinal	Sangrado gastrointestinal, pancreatitis, úlcera péptica
Musculoesquelético	Osteoporosis. Necrosis ósea, atrofia muscular, retraso en el crecimiento longitudinal del hueso. Miopatía
Cardiovascular	Dislipidemia, HTA, trombosis, vasculitis
Piel	Atrofia cutánea, retraso en la cicatrización de heridas, eritema, hipertricosis, dermatitis perioral, petequias, acné inducido por corticoides, estrías, telangiectasias
Sistema Nervioso Central	Cambios en la conducta, aprendizaje, memoria y humor (psicosis). Atrofia cerebral
Ocular	Cataratas, glaucoma, exoftalmos, corioretinopatía central
Renal	Aumento retención de sodio y excreción de potasio

Reproductivo	Retraso pubertad, en el crecimiento fetal, hipogonadismo
--------------	--

Tabla 4. Efectos secundarios específicos en varios tejidos derivados de tratamiento prolongado con altas dosis corticoides

### **Efectos adversos de Dapsona**

En general, las respuestas de toxicidad a la dapsona se clasifican como dependientes de la dosis o independientes de la dosis. La mayor parte de las reacciones adversas son dependientes de la dosis, de allí que sean infrecuentes con el uso de dosis bajas (50 a 100 mg/d).(37)

Los efectos adversos pueden ser:

-Hematológicos: los efectos más comunes son anemia hemolítica y producción de metahemoglobinemia, ambas inevitables y con un amplio espectro de manifestaciones. Algunas personas presentan efectos hematológicos leves mientras que en otras, la hemólisis y/o producción de metahemoglobina son muy significativas. Así como la hemólisis, la generación de metahemoglobinemia es un proceso dependiente del tiempo.(37)

-Dermatológicos: dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, urticaria, eritema nudoso, exantema morbiliforme, exantema escarlatiniforme y necrólisis

epidérmica tóxica. Estas reacciones, poco frecuentes, no son dependientes de la dosis.(37)

-Sistema nervioso: son pocos los casos conocidos de neuropatía periférica con pérdida de función motora. Si el paciente desarrolla debilidad muscular, será necesario interrumpir el tratamiento con dapsona. En general, el efecto adverso es reversible, pero la recuperación puede demorar varios meses o incluso, años.(37)

-Hepáticos: alteraciones en las pruebas de función hepática (aumentan bilirrubina, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y deshidrogenasa láctica), sin signos de hepatitis. Al detectarse alguna anomalía, será necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. Ictericia prehepática inducida por anemia hemolítica. Es común encontrar hiperbilirrubinemia en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Hepatitis tóxica colestásica o conjuntamente con síndrome de hipersensibilidad.(37)

-Renales: se ha reportado raramente la inducción de necrosis papilar renal y síndrome nefrótico.(37)

-Síndrome de hipersensibilidad: es una reacción adversa rara y potencialmente grave que se presenta durante los primeros 5 meses de tratamiento. Al parecer, este síndrome depende de la dosis. (37)

### **Efectos adversos de azatioprina**

La azatioprina es un medicamento ampliamente usado como tratamiento adyuvante en el pénfigo vulgar. Se utilizó por primera vez en 1967 por Krakowaki y colaboradores. (38)

Muchos estudios han establecido su importancia en el tratamiento de esa entidad principalmente por ser un ahorrador de esteroide. Las tasas de remisión como adyuvante son de 28 a 45%. Y se ha demostrado que se presentan muchos menos efectos adversos y por lo tanto una menor tasa de mortalidad que utilizando corticoesteroides como monoterapia. (11)

Alrededor de 2% de los pacientes tratados con azatioprina pueden presentar una reacción de hipersensibilidad. De estos se incluyen: malestar general, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, parestesias, exantema, mialgias, artralgias, trastornos renales e hipotensión. Todos estos efectos revierten tras la suspensión del fármaco.(39)

El uso terapéutico de azatioprina puede asociarse con supresión de la médula ósea (2%), lo cual es reversible y dosis-dependiente, expresada habitualmente como leucopenia, aunque también puede haber anemia o trombocitopenia.(39)

Puede haber aumento en el Volumen Corpuscular Medio (VCM) y la Hemoglobina Corpuscular Media (HCM). También se han demostrado cambios megaloblásticos en médula ósea, aunque son muy raros.(39)

Los receptores de trasplantes en tratamiento con Azatioprina y esteroides han mostrado una susceptibilidad aumentada a infecciones virales, bacterianas y micóticas (7,4%). Esto no se ha demostrado en pacientes con pénfigo y en otras patologías.(39)

En pacientes trasplantados en terapia inmunosupresora se han descrito graves complicaciones, incluyendo colitis, diverticulitis y perforación intestinal. Sin embargo, la etiología no está claramente establecida, y las altas dosis de esteroides podrían estar implicadas.(39)

La pancreatitis se ha observado en un pequeño porcentaje de pacientes (3,3%), especialmente en trasplantados renales y aquellos diagnosticados de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Ocasionalmente se ha comunicado la aparición de colestasis y deterioro de la función hepática, la cual es dosis dependiente y reversible tras su suspensión.(39)

Se ha informado, fundamentalmente en pacientes trasplantados, de una rara, aunque grave, enfermedad veno-oclusiva hepática, asociada con la administración crónica de azatioprina. En algunos casos la retirada de azatioprina ha resultado en una mejora temporal o permanente de la histología hepática y de su sintomatología.(39)

### **Categorización de la actividad de la enfermedad**

Se puede dividir a la actividad de la enfermedad en pénfigo en las siguientes categorías: Puntos de referencia tempranos: control temprano de la actividad de la enfermedad y fase final de consolidación. Puntos de referencia tardíos: remisión completa fuera de tratamiento, remisión completa con el mínimo tratamiento, mínimo tratamiento adyuvante, remisión parcial de la enfermedad fuera de tratamiento y remisión parcial de la enfermedad con el mínimo tratamiento.

El tiempo basal se clasifica como el día que el médico inicia el tratamiento. El control de la actividad de la enfermedad se define como el tiempo en el que hay cicatrización de las lesiones nuevas y las preexistentes (este tiempo por lo general son semanas). El fin de la fase de consolidación es el tiempo en que no hay nuevas lesiones en un periodo mínimo de dos semanas; esta fase también se caracteriza por la cicatrización de la mayoría de las lesiones es en este punto en que se considera el destete de esteroides. (16) (40)

Los puntos de referencia tardíos de la actividad de la enfermedad pueden ser alcanzados con o sin tratamiento. La remisión completa de la enfermedad fuera de tratamiento se caracteriza por la ausencia de nuevas lesiones en un periodo de dos meses después de la suspensión del tratamiento. El mínimo tratamiento constituye el tratamiento con  $\leq 10$  mg/día de prednisona o el equivalente o el uso de mínimo tratamiento adyuvante con un tiempo de al menos dos meses. El tratamiento mínimo adyuvante comprende la mitad de la dosis requerida para ser definido como falla en el tratamiento. La remisión parcial de la enfermedad fuera de tratamiento se clasifica como la aparición de lesiones después de la suspensión del tratamiento una semana después sin tratamiento. Los esteroides tópicos también constituyen terapia mínima. Un brote se define como la formación de tres o más lesiones que persisten sin mejoría por más de una semana o por el incremento de tamaño de las lesiones preexistentes. La falla en el tratamiento es cuando no hay cambio en la actividad de la enfermedad a pesar

del tratamiento a dosis terapéuticas con esteroides sistémicos o alguna terapia adyuvante en la que las dosis y el tiempo están con lo propuesto por el consenso internacional. (16)(40)

## **Pronóstico**

Entre las principales complicaciones que se pueden presentar se encuentran malnutrición, deshidratación y sepsis. Sin embargo tras el advenimiento del tratamiento con corticoesteroides esto ha ido en decremento. Y por el contrario los efectos adversos con el tratamiento tanto adyuvante como de primera línea se han convertido en las principales causas de mortalidad y morbilidad. (41)

Por otro lado se ha logrado obtener información acerca de los factores que se ven implicados en el pronóstico y mortalidad con esta patología; sin embargo la información es escasa. La información obtenida sugiere que una edad tardía de inicio, el involucro mucocutáneo en etapas tempranas y un retraso en el inicio de corticoesteroides como tratamiento son posibles factores de mortalidad en pacientes con pénfigo. En un estudio reciente multivariado se concluyó que una edad mayor a 65 años y enfermedad coronaria son factores de riesgo independientes para una mayor mortalidad.

En un estudio realizado por Kridin y colaboradores, concluyeron que los factores asociados a un peor pronóstico son la edad mayor al diagnóstico, Diabetes Mellitus tipo 2, enfermedades neurológicas, alteraciones pulmonares y niveles bajos de albumina todo al momento del diagnóstico.(42)

En algunos estudios en los que se ha comparado las diferentes presentaciones clínicas, se ha demostrado que hay una menor tasa de mortalidad en aquellos pacientes con afección predominante de mucosas (1-17%) comparado con aquellos casos en los que hay alteraciones cutáneas y mucosas (8-42%). Aquellos casos con fenotipo mucocutáneo tienen a ser más graves y con menor respuesta al tratamiento con periodos más largos de remisión, en comparación con aquellos en los que solo tienen alteraciones en mucosas. (43)

## **Material y Métodos**

### **Planteamiento del problema**

Como ya se sabe, el pénfigo vulgar es una de la enfermedad ampollosa más prevalente. La predisposición genética no es suficiente para que aparezca la enfermedad, requiere de la integración de factores tanto ambientales como farmacológicos. El curso de la enfermedad tiende a ser crónico, con remisiones y exacerbaciones. Aproximadamente 17% de los pacientes presenta una remisión rápida, completa y permanente con el tratamiento adecuado. Como podemos constatar este porcentaje es bajo y por tratarse de este tipo de padecimiento implica una gran repercusión para la calidad de vida del paciente.

La evolución espontánea del pénfigo vulgar suele ser grave por el tipo de complicaciones asociadas tales como desnutrición, deshidratación y sobreinfección. El principal tratamiento para las enfermedades ampollosas como ya se ha mencionado son los esteroides sistémicos, siendo lo principal para lograr la remisión de la enfermedad. La tasa de mortalidad se redujo considerablemente con la introducción de la terapia a base de corticoesteroides sistémicos por lo que en la actualidad son el pilar en el tratamiento. Por lo que es de gran importancia tener un buen ajuste de la dosis que se va a emplear para conseguir dicha remisión. Sin embargo la mortalidad asociada puede ser de hasta un 10% por lo

que es necesario conocer ampliamente los factores que están asociados a la remisión de esta enfermedad.

Proponemos realizar un estudio descriptivo analítico en el cual se tomará una cohorte para poder determinar aquellos factores implicados en la remisión de dicho padecimiento.

### **Pregunta de investigación**

¿Cuáles serán los factores asociados a la remisión del pénfigo vulgar en pacientes de la Clínica de Ampollas del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua?

### **Hipótesis**

Los factores asociados a la remisión del pénfigo vulgar en pacientes de la Clínica de Ampollas del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua son el tiempo de evolución, el inicio temprano del tratamiento, la dosis de tratamiento sistémico y la presencia de comorbilidades no controladas.

## **Justificación**

El pénfigo es una enfermedad ampollosa autoinmune con un riesgo alto de complicaciones y muerte. Uno de los factores más importantes que intervienen en la génesis de estas complicaciones es la progresión de la enfermedad lo que conlleva a desequilibrio hidroelectrolítico y la sepsis. Por tal motivo es muy importante conseguir una remisión de la enfermedad oportuna con la cual se llegue a prevenir lo anterior mencionado. Con el advenimiento de terapias inmunosupresoras con corticoesteroides la tasa de mortalidad ha disminuido con el paso del tiempo. El curso de la enfermedad como ya se ha mencionado es por remisiones y exacerbaciones. La tasa de remisión espontánea a largo plazo es inferior al 20% y los pacientes que presentan recaídas pueden requerir un tiempo prolongado de tratamiento. Hasta un 10% de los pacientes presentaran resistencia al tratamiento.

Una adecuada evolución de los pacientes así como el conocimiento de los factores asociados en la remisión son fundamentales para el éxito del tratamiento. Los efectos secundarios de los corticoesteroides e inmunosupresores se han asociado a la mortalidad de esta enfermedad por lo que es necesario conocer si el inicio temprano del tratamiento, la dosis, el apego al mismo y el control de las comorbilidades favorece el curso de la enfermedad.

La realización del presente protocolo de investigación nos permitirá si existe algún factor que influya en la remisión del pénfigo vulgar. Todo con la finalidad de evitar posibles complicaciones y reducir la morbi-mortalidad de este padecimiento.

### **Objetivos generales**

Determinar los factores asociados a la remisión del pénfigo vulgar en pacientes de la Clínica de Ampollas del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua.

### **Objetivos específicos**

- Conocer las características socio-demográficas de los pacientes con pénfigo vulgar de la Clínica de Ampollas.
- Determinar si la presencia de comorbilidades afecta el curso de la enfermedad.
- Determinar el tiempo promedio de remisión.
- Determinar si la dosis total acumulada de esteroide influye en la aparición de efectos adversos.
- Determinar la dosis total acumulada de corticoesteroide sistémico.
- Conocer los efectos adversos asociados a tratamiento.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo

### **Universo del estudio**

Todos aquellos expedientes de pacientes de la Clínica de ampollas del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua.

### **Tiempo de estudio**

- Fecha de inicio: Febrero 2018
- Fecha de término: Mayo 2018

### **Criterios de inclusión**

Todos aquellos expedientes de pacientes de la Clínica de ampollas con diagnóstico histopatológico de pénfigo vulgar.

## Criterios de exclusión

- Expedientes de la clínica de ampollas que no cuenten con diagnóstico de pénfigo vulgar.
- Expedientes físicos cuya letra sea ilegible
- Expedientes incompletos

## Variables

Se incluirán las siguientes variables en el estudio:

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Calificación</b>	<b>Fuente (forma genérica)</b>
Sexo	Independiente	Quien realice la revisión clínica identificará si se trata de femenino o masculino	Nominal dicotómica	Masculino Femenino	Expediente
Edad	Independiente	Se preguntará al paciente la fecha de nacimiento y se corroborará con una identificación oficial.	Cuantitativa discreta	Cuantitativa discreta Años Valor numérico	Expediente
Lugar de residencia	Independiente	Se interrogará al paciente sobre su lugar de residencia	Cuantitativa nominal	Nombre	Expediente

Escolaridad	Independiente	Grado en que concluyó su educación	Ordinal	Nombre Sin estudios Preescolar Primaria Secundaria Preparatoria o Bachillerato Licenciatura Maestría Doctorado	Expediente
Ocupación	Independiente	Se obtendrá la actividad laboral proporcionada por el paciente. Se agrupara la información en las categorías de la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones de la Organización Internacional del Trabajo versión 2007 conocida como CIUO-08	Nominal cualitativa	Directores y gerentes Profesionales científicos e intelectuales Técnicos y profesionales de nivel medio Personal de apoyo administrativo Trabajadores de los servicios y vendedores de comercios y mercados Agricultores y trabajadores calificados agropecuarios, forestales y pesqueros Oficiales, operarios y artesanos de artes mecánicas y	Expediente

				de otros oficios  Operadores de instalaciones y maquinas y ensambladore s  Ocupaciones elementales  Ocupaciones militares	
Estado civil	Independiente	Se obtendrá por medio del estado civil proporcionado por los pacientes	Nominal cualitativa	Soltero  Casado  Unión libre  Viudo  Divorciado o separado	Expediente
Lugar de residencia	Independiente	Se obtendrá en el expediente el lugar proporcionado por el paciente	Nominal	Nombre	Expediente
Comorbilidad	Dependiente	La presencia de una o más enfermedades además de pénfigo vulgar	Nominal cualitativa	Nombre  Hipertensión arterial  Diabetes Mellitus  Otra	Expediente
Topografía	Independiente	Se obtendrá a través de la descripción de la dermatosis realizada por el médico que evaluó al paciente	Nominal	Cabeza cuello, tronco, extremidades superiores o inferiores, cavidad oral  Otros	Expediente

Evolución	Independiente	Se buscará en el expediente sobre el inicio de su padecimiento y además se registrará la fecha de primer valoración	Cuantitativa Nominal	Años Valor numérico	Expediente
Ingesta de fármacos	Independiente	Se tomará como aquellos fármacos que por prescripción médica del paciente consume independientemente del tratamiento para el péñfigo vulgar	Nominal	Antihipertensivos Antibióticos AINES Anticoagulantes Insulina Hipoglucemiantes Anticonvulsivantes Antiarrítmicos Diuréticos Antimicóticos Otros	Expediente
Tratamiento empleado previamente	Independiente	Se buscará en el expediente del paciente los medicamentos que consumió antes de acudir a la consulta para la patología a tratar	Nominal cualitativa Cuantitativa Discreta	Nombre y valor numérico (mg/kg/día)	Expediente
Efectos adversos del	Dependiente	Se buscará en el expediente	Nominal	Nombre	Expediente

tratamiento sistémico		los efectos adversos que el médico tratante haya mencionado en			
Adherencia al tratamiento	Independiente	Se buscará en el expediente si el paciente llevo a cabo las instrucciones dadas por el médico tratante	Nominal dicotómica	Si No	Expediente
Tiempo en realizarse el diagnostico	Independiente	Se tomara como el tiempo transcurrido entre la fecha que el paciente acude al centro y la fecha en que inicio el tratamiento	Cuantitativa Discreta	Tiempo en días	Expediente
Tratamiento	Dependiente	Se obtendrá a partir del plan terapéutico indicado por el médico. Se tomaran en cuenta tratamientos sistémicos empleados para la remisión del pénfigo vulgar	Nominal	Nombre	Expediente
Duración del tratamiento	Dependiente	Se obtendrá a partir del tiempo transcurrido entre la fecha que se indicó	Cuantitativa Discreta	Tiempo en semanas	Expediente

		y la fecha de última dosis administrada			
Dosis acumulada	Dependiente	Sumatoria de la dosis total de corticoesteroides oral administrada durante el tratamiento	Cuantitativa Discreta	Cantidad en miligramos	Expediente
Tiempo de seguimiento	Independiente	Tiempo transcurrido desde la fecha de registro en la clínica de ampollas y la fecha de última consulta registrada	Cuantitativa Discreta	Tiempo en meses	Expediente
Tiempo de remisión	Dependiente	Se definirá como el tiempo transcurrido entre la fecha de primera consulta y la fecha en que el paciente presenta ausencia de lesiones	Cuantitativa Discreta	Tiempo en semanas	Expediente
Recidiva	Dependiente	Aparición de al menos una lesión nueva	Nomina dicotómica	Si No	Expediente

## **Descripción general del estudio**

Se llevará a cabo la revisión de expedientes de la Clínica de ampollas del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua en un periodo de 1976 a 2018.

## **Manejo estadístico**

Plan de tabulación: Diseño de base de datos

Se planea medición de porcentajes y números totales para los datos de variables demográficas de pacientes

Para el análisis estadístico se utilizará el programa SPSS versión 17.0. Las variables cualitativas se describirán a través de proporciones, mientras que para las cuantitativas se emplearán medidas de tendencia central y desviación estándar, suponiendo una distribución normal de los datos. Se realizará un estudio univariado y multivariado para comparar factores de riesgo.

Los resultados serán presentados por medio de porcentajes, tablas de contingencia y gráficas.

## **Población de estudio y tamaño de muestra**

Expedientes físicos y electrónicos de pacientes con pénfigo vulgar del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”.

## **Aspectos éticos**

El presente estudio no representa ningún riesgo ya que se trata de un estudio descriptivo retrospectivo, con la revisión de expedientes. Se tomó en cuenta las consideraciones éticas de acuerdo a la Ley General de Salud: capítulo 1, artículo 13,14, capítulo 5.

El protocolo será sometido al comité de Ética e Investigación del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua.

Por el tipo de estudio no se requiere consentimiento informado de los participantes. No se realizara ninguna intervención que ponga en riesgo la salud o la vida de los pacientes

Se protege la privacidad del individuo sujeto de investigación

## **Recursos**

Recursos humanos

\* Investigador Responsable: Jefe de Enseñanza e Investigación

\* Investigador Principal: Residente de Dermatología

Recursos materiales

\* Consultorio médico del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” para revisión de expedientes

\* Computadora con Word, Excel y programa SPSS para recopilación y análisis estadístico

\* Expedientes, pluma, papel

Recursos físicos

Clínica de ampollas del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”.

## **RESULTADOS**

### **Descripción de la cohorte**

#### **Descripción de las características sociodemográficas**

Se revisaron todos los expedientes de la clínica de ampollas del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua de los cuales 519 cumplieron los criterios de selección. De los 519 pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar, el 52.7% (n=273) fueron mujeres y 47.3% (n=245) fueron hombres, con una edad promedio de 46.2 años (DE +/-14.1 años).

El 69.5% de los pacientes (n=360) estaba casado al momento de acudir por primera vez al centro. (Figura 1)

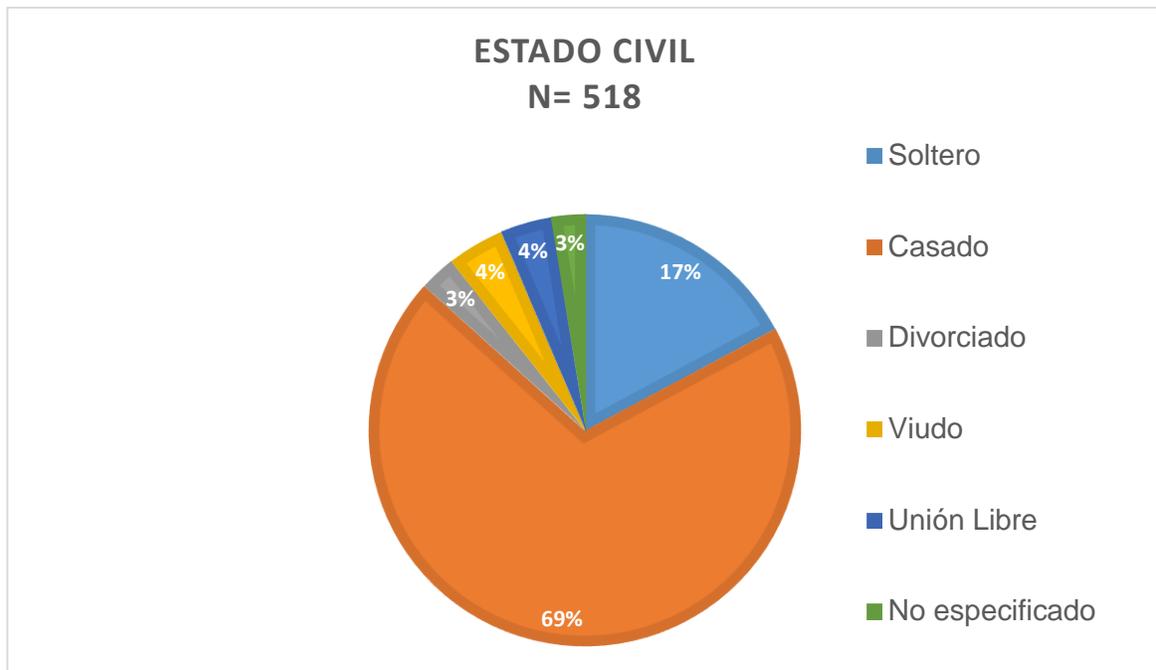


Figura 1. Estado civil de los pacientes con pénfigo vulgar.

La mayoría de los pacientes provenía de la Ciudad de México (42.7% n=221) seguido del Estado de México (31.5% n= 163) y Veracruz (4.6% n=24).

<b>RESIDENCIA</b>		
Estado	N	%
Ciudad de México	221	42.7
Estado de México	163	31.5
Veracruz	24	4.6
Hidalgo	18	3.5
Puebla	14	2.7
Guerrero	14	2.7

Morelos	13	2.5
Guanajuato	10	1.9
Querétaro	7	1.4
Michoacán	11	2.1
Tlaxcala	4	.8
Jalisco	3	.6
Toluca	2	.4
Chiapas	2	.4
Oaxaca	2	.4
La Paz	2	.4
Aguascalientes	1	.2
Campeche	1	.2
Tabasco	1	.2
Nayarit	1	.2
San Luis Potosí	1	.2
Sonora	1	.2
No especifica	1	.2
Zacatecas	1	.2
<b>Total</b>	<b>518</b>	<b>100.0</b>

Tabla 1. Residencia de los pacientes de PV

Como se muestra en la siguiente tabla el 39.4% de los pacientes se dedicaba al hogar (n=204). (Tabla 2)

<b>OCUPACIÓN</b>		
	N	%
Hogar	204	39.4
No especifica	57	11.0
Comerciante	48	9.3
Agricultores, pesqueros y forestales	22	4.2
Chofer	20	3.9
Desempleado	19	3.7
Jubilado	17	3.3
Operadores de instalaciones	15	2.9
Estudiante	15	2.9
Personal de apoyo administrativo	14	2.7
Técnicos y profesionales de nivel medio	10	1.7
Profesor	7	1.4
Taxista	5	1.0
Profesionales científicos e intelectuales	4	.8
Directores y gerentes	3	.6
Enfermería	1	.2
Podólogo	1	.2
Contador	1	.2
Médico	1	.2

Ingeniero industrial	1	.2
Actor	1	.2
Veterinario	1	.2
Cantante	1	.2
Sacerdote	1	.2
Estilista	1	.2
Policía	1	.2
Abogado	1	.2
<b>TOTAL</b>	<b>518</b>	<b>100</b>

Tabla 2. Ocupación de los pacientes con PV

La mayoría de los expedientes revisados, no contaba información acerca de la escolaridad, sin embargo de los que sí se contaba con la información tenía una escolaridad básica. Es importante destacar que el 4.6% de los pacientes eran analfabetas. (Figura 2)

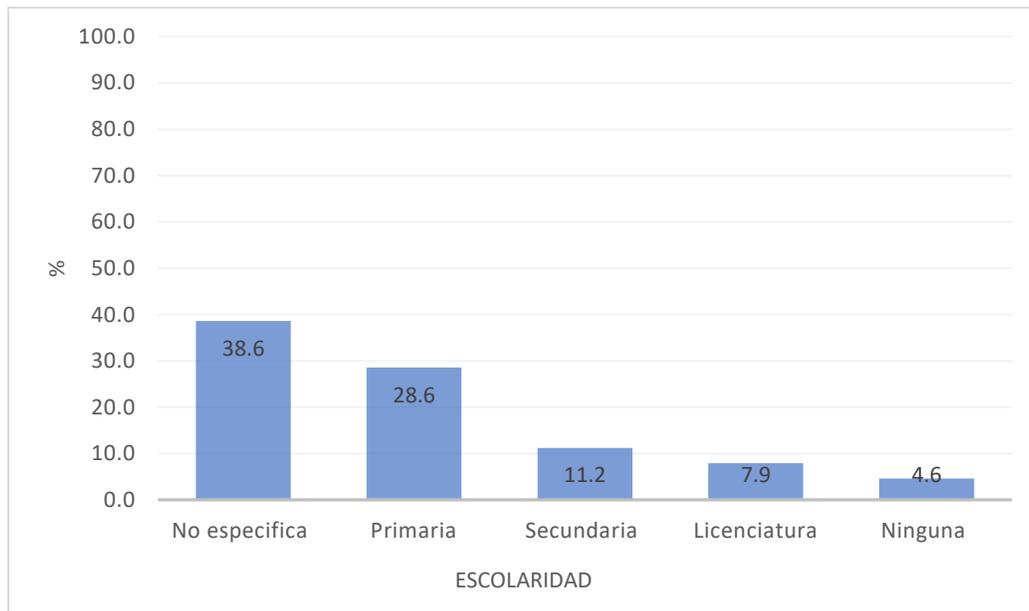


Figura 2. Escolaridad de los pacientes con pénfigo vulgar

### Descripción de las características clínicas

El tiempo de seguimiento fue de 3.6 años (DE +/- 4.3) con una mediana de 2.2 años.

El tiempo de evolución promedio fue de 1.2 años (DE-/ -2.1).

El 56.2% (n=291) cuenta con diagnóstico histopatológico.

La mayoría de ellos no contaba con comorbilidades asociadas. Sin embargo de los pacientes que presentaba alguna; la más frecuente fue obesidad (13.2%) seguido de hipertensión arterial (10.4%) y diabetes mellitus (8.4%). Un número nada despreciable de pacientes (n=63) contaba con diagnóstico clínico de depresión. (Tabla 3.)

<b>COMORBILIDADES</b>		
	N	%
Ninguna	222	28.8
Obesidad	102	13.2
Hipertensión arterial	80	10.4
Diabetes Mellitus	65	8.4
Depresión	63	8.2
Enfermedad ácido péptica	59	7.7
Dislipidemia	46	6.0
Alergia a medicamentos	32	4.2
Tabaquismo	28	3.6
Osteoporosis	11	1.4
Hepatitis	4	0.5
Hiperuricemia	4	0.5
Artritis Reumatoide	4	0.5
EPOC	3	0.4
Embarazo	3	0.4
Evento Vascular Cerebral	3	0.4
Infarto Agudo al Miocardio	3	0.4
Glaucoma	3	0.4
Angina	2	0.3

Miomatosis	2	0.3
Valvulopatía	2	0.3
Cardiopatía Reumática	2	0.3
Osteopenia	2	0.3
Hipotiroidismo	3	0.4
Epilepsia	2	0.3
Hiperplasia prostática benigna	2	0.3
Condilomas acuminados	1	0.1
Hipotiroidismo	1	0.1
Arritmia	1	0.1
Esófago de Barret	1	0.1
Litiasis Renal	1	0.1
Neurocistisercosis	1	0.1
No especifica	1	0.1
Rinitis	1	0.1
Esquizofrenia	1	0.1
Migraña	1	0.1
Desprendimiento de retina	1	0.1
Fibromialgia	1	0.1
Adenoma hipofisiario	1	0.1
Sx de Sjögren	1	0.1
Osteoartrosis	1	0.1
Trombosis venosa profunda	1	0.1
Sx de Lerich	1	0.1
<b>Total</b>	<b>770</b>	<b>100.0</b>

Tabla 3. Comorbilidades de los pacientes con PV

Es importante destacar que más de la mitad de aquellos que presentaron alguna comorbilidad contaba con más de una (62.8% n=186). Tres pacientes llegaron a presentar hasta 5 comorbilidades.

La topografía más afectada fue la cara (26.6% n=490) seguido de tronco (19.1%) y mucosa oral (18%). El 72% (n=373) de los pacientes tuvo afección de mucosas, de estas la más afectada fue la oral con 328 pacientes segunda de la genital con 49. No contamos con datos acerca de la afección ocular y/o nasal. Cuatro pacientes tuvieron afección tanto mucosa oral como genital.

El 2.4% (n=44) tuvo más del 90% de superficie corporal afectado.

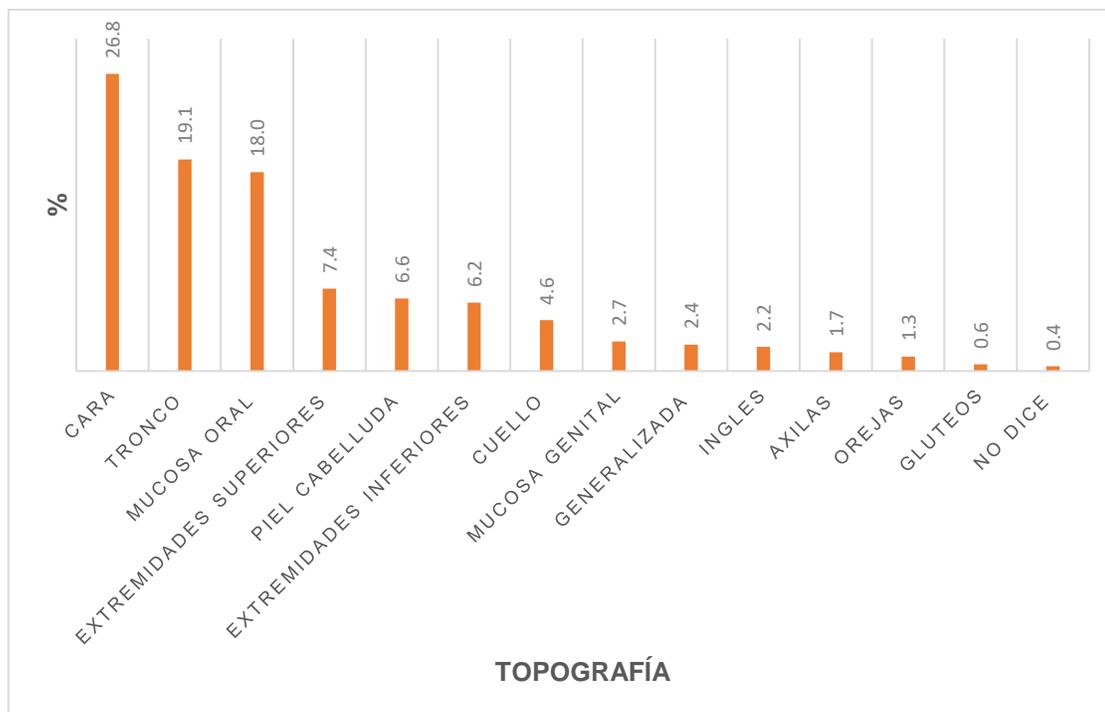


Figura 3. Topografía de los pacientes con PV

Es importante mencionar que 36 pacientes presentaron perionixis (6.9%)

La mayor parte de los pacientes no contaba con el antecedente de la ingesta de algún fármaco. De los que sí; los medicamentos que más consumidos previamente fueron los antihipertensivos 12.2%, seguido de hipoglucemiantes 6.8% e hipolipemiantes 2.7%.(Tabla 4)

---

### INGESTA DE FÁRMACOS

---

	N	%
Ninguno	399	72.8
Antihipertensivos	67	12.2
Hipoglucemiantes	37	6.8
Hipolipemiantes	15	2.7
Antiácidos	13	2.4
No dice	4	0.7
Antitiroideos	3	0.5
AINES	2	0.4
Insulina	2	0.4
Antipsicóticos	2	0.4
Vitaminas	1	0.2
Metotrexato	1	0.2
Antibióticos	1	0.2
Uricosúricos	1	0.2
<b>TOTAL</b>	<b>548</b>	<b>100.0</b>

Tabla 4. Ingesta previa de fármacos

En cuanto a los tratamientos previamente empleados por el paciente los más frecuentes fueron esteroides sistémicos 20.2%, antibióticos sistémicos 13.7%, antimicóticos 11.9% y 7% ninguno. (Tabla 5.)

<b>TRATAMIENTO PREVIO</b>		
	N	%
Esteroides Sistémico	212	20.2
Antibiótico sistémico	144	13.7

Antimicóticos	125	11.9
Ninguno	73	7.0
Secantes	73	7.0
Antivirales	65	6.2
Esteroide tópico	59	5.6
Antibiótico tópico	47	4.5
Otros	38	3.6
Azatioprina	35	3.3
Antihistamínicos	34	3.2
AINEs	23	2.2
Gentamicina, betametasona y clotrimazol	22	2.1
Dapsona	15	1.4
Remedios caseros	15	1.4
Vitaminas	14	1.3
No específica	13	1.2
Alquitrán de hulla	9	0.9
Emoliente	6	0.6
Iodopovidona	5	0.5
Antituberculosos	4	0.4
Metotrexato	4	0.4
Inmunoglobulina	3	0.3
Ciclofosfamida	3	0.3
Antiparasitarios	2	0.2
Talidomida	2	0.2
Cloroquina	2	0.2
Micofenolato	1	0.1
Imiquimod	1	0.1
Rituximab	1	0.1

TOTAL	1050	100%
-------	------	------

Tabla 5. Tratamiento previamente empleado

Las infecciones son frecuentes en estos pacientes. El 40.9% (n=210) de los pacientes presentó alguna infección. De éstas las más frecuentes fueron la infección por *candida spp.* (14.5%), las infecciones de vías urinarias (13.4%), las dermatofitosis (7%) herpes zoster (3.2%) e impétigo (3.2%). (Tabla 6.)

<b>INFECCIONES</b>		
	N	%
Ninguno	306	52.0
Infección por <i>cándida spp</i>	85	14.5
Infección de vías urinarias	79	13.4
Dermatofitosis	41	7.0
Herpes zoster	19	3.2
Impétigo	19	3.2
Infección de vías aéreas	15	2.6
Parasitosis intestinal	9	1.5
Herpes simple	5	0.9
Erisipela	4	0.7
Celulitis	1	0.2
Absceso axilar	1	0.2
Molusco contagioso	1	0.2
Escabiasis	1	0.2
Balanitis candidiásica	1	0.2

Infección gastrointestinal	1	0.2
TOTAL	588	

Tabla 6. Infecciones reportadas

Al final del seguimiento el 67% (n= 347) presentaban actividad de la enfermedad mientras que solo el 32% de los pacientes se encontraba con remisión (n=166), de cinco pacientes no se cuenta con la dosis ni la información ya que no continuaron en seguimiento.

### **Descripción de las complicaciones**

Todos los pacientes recibieron esteroide sistémico y/o tópico como tratamiento de primera línea. Por otro lado, el 55% (n=285) de los pacientes recibieron como tratamiento adyuvante un ahorrador de esteroides. De éstos, 46 pacientes recibieron 2 inmunomoduladores. El más frecuente fue la azatioprina en el 65.9% seguido por dapsona en 33.3%, micofenolato 1.2% y metotrexato 0.3%.

El 12.2% (n=63) presentó poca adherencia al tratamiento, mientras que el 71.4% (370) tenía buen apego.

Es importante destacar que sólo el 39.7% (n=206) presentaron complicaciones. En cuanto a los principales efectos adversos debidos al uso de corticoesteroides encontramos que los principales fueron infección por cándida 11.2%, síndrome de Cushing 8.4%, hiperglucemia 8% y dermatitis acneiforme 6.6%. (Tabla 8)

<b>EFFECTOS ADVERSOS</b>		
	N	%
Ninguno	312	47.1
Infección por Cándida	74	11.2
Síndrome de Cushing	56	8.4
Hiperglucemia	53	8.0
Dermatitis acneiforme	44	6.6
Dislipidemia	28	4.2
Catarata	18	2.7
Hipertensión arterial	16	2.4
Estrías abdominales	15	2.3
Foliculitis	12	1.8
Hirsutismo	9	1.4
Osteoporosis	8	1.2
Insomnio	4	0.6
Edema	4	0.6
Miopatía	3	0.5
Glaucoma	3	0.5
Cefalea	2	0.3
Síntomas gastrointestinales	1	0.2
Púrpura	1	0.2
<b>TOTAL</b>	<b>663</b>	<b>100</b>

Tabla 8. Efectos adversos por el uso de corticoesteroides

De los pacientes tratados con azatioprina; 6 de ellos presentaron aumento de las transaminasas mientras que uno presentó trombocitopenia, a ellos se les descontinuo el tratamiento.

De los pacientes tratados con dapsona; 5 presentaron metahemoglobinemia, dos pacientes anemia y uno leucopenia. Por tal motivo se les suspendió el tratamiento.

### **Factores asociados a la remisión**

Se realizó un análisis univariado y multivariado para poder determinar aquellos factores de riesgo asociados a la remisión de la enfermedad. De los factores asociados a la remisión se encontró que el tratamiento adyuvante, la adherencia al tratamiento y la presencia de infección presentaron significancia estadística en el estudio univariado.

Los pacientes con inmunomodulador tardaron más tiempo en remitir con una mediana de 8.3 años (IC 95% 5.6-10.9)  $p < 0.056$ . Demostrando que ésta tendencia se debe a que éstos pacientes presentaron un mayor número de superficie corporal afectado.

Los pacientes que no tuvieron infección tuvieron un menor tiempo de remisión tardaron menos tiempo en remitir con una mediana de 6.8 años (IC 95% 5.9-7.6)  $p < 0.038$ .

Por último, los pacientes que presentaron buen apego al tratamiento presentaron un periodo de remisión más corto con una mediana de 6.8 años (IC 95% 5.6-8)  $p < 0.041$ .

Las variables independientes que no se asociaron a la remisión de la enfermedad fueron sexo, la presencia de alguna comorbilidad entre las que tenemos dislipidemia, tabaquismo, depresión, enfermedad ácido péptica, hipertensión, enfermedad cardiaca, trastornos neurológicos, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tabaquismo y obesidad. Tampoco tuvieron relación afección a mucosas y el uso de fármacos previos. (Tabla 9.)

<b>FACTORES ASOCIADOS A LA REMISIÓN</b>					
	<b>TOTAL DE PACIENTES</b>		<b>MEDIANA</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p(log-rank test)</b>
	<b>N</b>	<b>%</b>			
<b>GÉNERO</b>					
Femenino	104	62.3	7.7	6.4-9.1	0.702
Masculino	63	37.7	8.2	5.1-11.5	
<b>COMORBILIDADES</b>					
Si	93	55.7	7.3	5.1-9.5	0.641
No	74	44.3	7.6	6.2-9.3	

<b>DISLIPIDEMIA</b>						
Si	13	7.8	7.8	4.2-11-3	0.445	
No	154	92.2	7.7	5.8-8.9		
<b>TABAQUISMO</b>						
Si	11	6.6	10.6	0-21.9	0.896	
No	156	93.4	7.3	6.1-8.5		
<b>DEPRESIÓN</b>						
Si	20	12	7.2	4.1-10.3	0.983	
No	147	88	8	6.3-9-6		
<b>ENFERMEDAD ÁCIDO PÉPTICA</b>						
Si	27	16.2	6.7	5.2-8.3	0.209	
No	140	83.8	8	6.2-9.8		
<b>HIPERTENSIÓN</b>						
Si	26	15.6	8.3	4.0-12.5	0.682	
No	141	84.4	7.2	5.8-8.5		
<b>TRASTORNO NEUROLOGICO</b>						
Si	2	1.2	4.4	-	0.838	
No	165	98.8	7.8	6.1-9.4		
<b>ENFERMEDAD CARDIACA</b>						
Si	2	1.2	-	-	0.552	
No	165	98.8	7.8	6.2-9.3		
<b>DIABETES MELLITUS</b>						
Si	23	13.8	10.8	2.9-18.7	0.924	
No	144	86.2	7.3	6-8.5		
<b>ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA</b>						
Si	2	1.2	2.8	-	0.184	
No	165	98.8	8	6.4-9.6		
<b>INSUFICIENCIA PONDERAL</b>						
Si	3	1.8	4.4	3.4-5.5	0.567	
No	164	98.2	7.8	6.2-9.3		
<b>OBESIDAD</b>						
Si	29	17.4	10.8	5.9-15.8	0.408	
No	138	82.6	7.3	6.0-8.5		
<b>MUCOSAS</b>						
Si	117	46.1	8	6.1-9.9	0.367	
No	89	53.3	6.8	4.5-9		
No especificado	1	0.6				
<b>INGESTA DE FÁRMACOS</b>						
Si	37	22.2	7.2	4.6-9.7	0.9	
No	130	77.8	8	6-9.9		

<b>TRATAMIENTO ADYUVANTE</b>					
Si	95	56.9	8.3	5.6-10.9	<b>0.056</b>
No	72	43.1	6.8	5.4-8.3	
<b>INFECCIÓN</b>					
Si	78	46.7	9.3	6.6-12.1	<b>0.038</b>
No	89	53.3	6.8	5.9-7.6	
<b>ADHERENCIA AL TRATAMIENTO</b>					
Si	128	76.7	6.8	5.6-8	<b>0.041</b>
No	13	7.8	11.8	2.5-21.2	
No especificado	26	15.5			
<b>EFFECTOS ADVERSOS</b>					
Si	79		8.2	6.2-10.3	0.147
No	88		6.9	4.6-9.2	

Tabla 9. Analisis univariado

Posteriormente se realizó un análisis multivariado para poder determinar si en realidad había significancia estadística con las variables de infección, adherencia al tratamiento y tratamiento adyuvante (Tabla 10)

<b>FACTORES ASOCIADOS A LA REMISIÓN</b>				
	p	RR	95.0% CI para RR	
			Inferior	Superior
<b>Infección</b>	.035	.716	.525	.976
<b>Adherencia al tratamiento</b>	.050	1.831	1.001	3.352
<b>Tratamiento adyuvante</b>	.142	.790	.577	1.082

Tabla 10. Análisis multivariado.

## **Factores de mal pronóstico**

Se analizaron aquellos posibles factores que influyeran en el pronóstico de la enfermedad. Los únicos que tuvieron significancia estadística fueron el sexo, el tratamiento con inmunomodulador, la presencia de infección y el tener algún efecto adverso con el medicamento.

Existe diferencia para el sexo femenino en relación al tiempo para la remisión, 5.1 años (IC 95% 3.7-6.4)  $p < 0.000$  en comparación con el masculino con un tiempo de 2.1 años para la remisión (IC 95% 1.7-2.6).

En aquellos pacientes que tuvieron tratamiento adyuvante con inmunomodulador tuvieron una respuesta más lenta con una mediana de 4.4 años (IC 95% 3.3-5.5)  $p < 0.007$  a diferencia de quienes no tuvieron tratamiento adyuvante con una mediana de 2.4 años (IC 95% 1.2-3.7) para la remisión. Como lo mencionamos antes, estos pacientes presentaron una mayor extensión de la enfermedad.

También aquellos pacientes que presentaron efectos adversos tuvieron peor pronóstico con una mediana de 5.7 años para la remisión (IC 95% 3.5-2.8)  $p < 0.000$ .

Y por último también hubo diferencia para los pacientes que presentaron alguna infección, teniendo un peor pronóstico. En este grupo de pacientes se obtuvo una mediana de 5.3 años para la remisión (IC 95% 3.1-7.4)  $p < 0.007$ .

Las variables independientes analizadas que no se asociaron con un mal pronóstico fueron la presencia de cualquier comorbilidad entre las que estaban dislipidemia, tabaquismo, depresión, enfermedad ácido péptica, hipertensión arterial sistémica, trastornos neurológicos, alteraciones cardiacas, diabetes mellitus y obesidad. Tampoco hubo significancia con aquellos pacientes con afección en mucosas o la ingesta de fármacos. (Tabla 11.)

<b>FACTORES DE MAL PRÓNOSTICO</b>					
	<b>TOTAL DE PACIENTES</b>		<b>Mediana</b>	<b>IC 95</b>	<b>p(log-rank test)</b>
	<b>N</b>	<b>%</b>			
<b>GÉNERO</b>					
Femenino	166	48	5.1	3.7-6.4	0.000
Masculino	180	52	2.1	1.7-2.6	
<b>COMORBILIDADES</b>					
Si	201	58.1	3.7	2.7-4.7	0.777
No	145	41.9	3.1	1.9-4.3	
<b>DISLIPIDEMIA</b>					
Si	33	9.5	3.9	1.0-6.8	0.91
No	313	90.5	3.4	2.6-4.2	
<b>TABAQUISMO</b>					
Si	23	6.6	5	0.2-9.7	0.822
No	323	93.4	3.4	2.7-4.1	
<b>DEPRESIÓN</b>					
Si	44	12.7	4.2	2-3-5.9	0.879
No	302	87.3	3.4	2.6-4.1	

<b>ENFERMEDAD ÁCIDO PÉPTICA</b>					
Si	33	9.5	5.9	3.5-8.3	0.066
No	313	90.5	3.1	2.5-3.9	
<b>HIPERTENSIÓN</b>					
Si	54	15.6	4	1.4-6.3	0.842
No	292	84.4	3.4	2.7-4.1	
<b>TRASTORNO NEUROLOGICO</b>					
Si	2	0.6	4	-	0.475
No	344	99.4	3.4	2.6-4.2	
<b>ENFERMEDAD CARDIACA</b>					
Si	7	2	2.8	0-5.9	0.758
No	339	98	3.5	2.7-4.2	
<b>DIABETES MELLITUS</b>					
Si	42	12.1	5.1	3.8-6.3	0.399
No	304	87.9	3.2	2.4-3.9	
<b>INSUFICIENCIA PONDERAL</b>					
Si	2	0.6	-		0.259
No	344	99.4	3.4	2.6-4.2	
<b>OBESIDAD</b>					
Si	72	20.8	3.5	1.2-5.8	0.629
No	274	79.2	3.4	2.7-4.2	
<b>MUCOSAS</b>					
Si	252	72.8	3.2	2.4-4	0.926
No	90	26	4	2.2-5.8	
No especificado	4	1.2			
<b>INGESTA DE FÁRMACOS</b>					
Si	72	20.8	3.7	2.9-4.6	0.845
No	274	79.2	3.4	2.4-4.4	
<b>TRATAMIENTO ADYUVANTE</b>					
Si	190	54.9	4.4	3.3-5.5	<b>0.007</b>
No	156	45.1	2.4	1.2-3.7	
<b>INFECCIÓN</b>					
Si	133	38.4			<b>0.000</b>
No	213	61.6	5.3	3.1-7.4	
<b>ADHERENCIA AL TRATAMIENTO</b>					
Si	239	69.1	3.8	2.9-4.6	0.14
No	50	14.5	2	0.1-3.9	
No especificado	57	16.4			
<b>EFFECTOS ADVERSOS</b>					
Si	126	36.4	5.7	3.5-2.8	<b>0.000</b>

No	220	63.6	2.2	1.3-3.1
----	-----	------	-----	---------

Tabla 11. Análisis univariado

Posteriormente se realizó un análisis multivariado para poder determinar si en realidad había significancia estadística con las variables de infección, efectos adversos y tratamiento adyuvante (Tabla 12). Por medio de este estudio se corroboró la significancia estadística de las variables mencionadas.

<b>FACTORES DE MAL PRÓGNOSTICO</b>				
	Sig.	RR	95.0% CI para RR	
			Inferior	Superior
<b>Efectos adversos</b>	.000	.652	.517	.821
<b>Infección</b>	.001	.684	.544	.862
<b>Tratamiento adyuvante</b>	.014	.765	.618	.947

Tabla 12. Análisis multivariado

### **Dosis total acumulada y efectos adversos**

Se obtuvo la dosis de corticoesteroide/año, resultando en una mediana de 6.5gr al año (DE+/- 41.2 ).

Al calcular la mediana y rango intercuartil de la dosis acumulada y analizar su asociación con los eventos adversos; se encontró que a una dosis de 10.1 gr se corre el riesgo de presentar cualquier efecto adverso, la cual de acuerdo a la

dosis promedio por año, se puede alcanzar en un periodo de dos años aproximadamente. La dosis acumulada que incrementa el riesgo de otros eventos adversos se muestra en la Tabla 13.

<b>Tabla 13. RELACION DE LA DOSIS TOTAL ACUMULADA DE CORTICOESTEROIDE-EFECTOS ADVERSOS</b>					
<b>EFEECTO ADVERSO</b>	<b>PERCENTIL</b>			<b>p</b>	<b>DOSIS DE RIESGO (g)</b>
	25	50	75		
<b>CUALQUIERA</b>					
Si	11	17.7	30.6	0.000	10.1
No	4.8	10.1	17.3		
<b>CANDIDA</b>					
Si	12.9	19.3	43.5	0.000	11.5
No	5.8	11.5	19.7		
<b>SINDROME DE CUSHING</b>					
Si	10.7	19.8	44	0.000	12
No	5.8	12	19.9		
<b>DERMATITIS ACNEIFORME</b>					
Si	12.8	20.8	31.5	0.000	12
No	5.9	12	20		
<b>CATARATA</b>					
Si	12.2	19.5	35.2	0.006	12.3
No	5.9	12.3	21.5		
<b>AUMENTO DE LA TENSIÓN ARTERIAL</b>					
Si	15.2	22.8	44.8	0.001	12.3
No	5.9	12.3	21.3		
<b>HIPERGLUCEMIA</b>					
Si	9.3	19.1	32.7	0.001	12.2
No	5.9	12.2	20		
<b>DISLIPIDEMIA</b>					
Si	11	17.7	32.2	0.104	12.2
No	5.9	12.2	20.6		
<b>FOLICULITIS</b>					
Si	11.8	18.9	28.8	0.135	12.5
No	5.9	12.5	21.6		

<b>OSTEOPOROSIS</b>					
Si	18.1	38.1	55.8	0.004	12.4
No	6.8	12.4	21.4		

Tabla 13. Dosis acumulada de esteroide y efectos adversos

## DISCUSIÓN

El pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmune de la cual se tiene poca información acerca de las características epidemiológicas. Así mismo, se ha demostrado que éstas características pueden variar dependiendo de la distribución geográfica y grupo étnico que se encuentre afectado. Uno de los objetivos del presente estudio retrospectivo fue describir las características epidemiológicas de estos pacientes.

Es muy variable la edad de presentación, sin embargo se llega a establecer alrededor de los 40-60 años.(44)(45) En el presente estudio se encontró una media de 46.2 años (DE +/-14.1 años), siendo concordante con lo reportado en la literatura. Hay estudios que demuestran que en algunas ciudades europeas, la edad de presentación es alrededor de los 50-60 años en comparación con la población asiática, africana y del Medio Oriente.(45)(46)(47) No se tiene claro si esto se debe a variaciones geo-epidemiológicas.

En general es bien sabido que muchas enfermedades autoinmunes tienen predominio por el sexo femenino y el pénfigo vulgar es una de ellas. En la mayoría de los estudios realizados predomina ligeramente en mujeres con una proporción de 1.5:1 M:H. Sin embargo es importante destacar que hay estudios en los que se reporta predominio en el sexo masculino tal como es el caso de China.(48)

En cuanto a las comorbilidades asociadas al pénfigo vulgar, es aceptada la relación con otras enfermedades autoinmunes entre las más reportadas se encuentran enfermedad tiroidea, artritis reumatoide, miastenia gravis entre otros. Se desconoce la prevalencia de las mismas. En el presente estudio la prevalencia de estas comorbilidades fue mínima, reportándose 4 casos de artritis reumatoide, 3 casos de hiporitoidismo y un caso de Síndrome de Sjögren.(49)

En muchos casos, las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad se presentan en la cavidad oral y se ha estimado que en el 50% de los casos es la única manifestación del pénfigo vulgar (Santoro y cols 2013). En el presente estudio se encontró que el 63.3% (n=328) de los pacientes tuvieron afección a mucosa oral.(50)

En la literatura existe poca información sobre los factores que influyen en la remisión del pénfigo vulgar, por lo tanto se realizó un estudio en el que se pudiera

comparar aquellas variables que pudieran correlacionarse con una remisión temprana de la enfermedad. Así como identificar aquellos factores que influyan en el pronóstico de la misma.

Actualmente no existe alguna cohorte en la que se hayan analizado aquellos factores asociados a la remisión de la enfermedad. Mediante el análisis univariado de las variables se pudo establecer significancia estadística para un menor tiempo de remisión si el paciente presenta un buen apego al tratamiento, no presenta infecciones asociadas y no tiene el antecedente de emplear un tratamiento adyuvante. Sin embargo después de realizar el análisis multivariado, no se encontró significancia estadística con estos factores. El identificar aquellos factores que contribuyen a una remisión temprana es de utilidad ya que nos permitiría tener un mejor pronóstico y así mismo evitar el uso de corticoesteroides por tiempos prolongados y con esto evitar la aparición de complicaciones

En un estudio realizado en Israel por Kridin y colaboradores analizaron aquellos factores que se asociaron a una mayor mortalidad. Mediante un estudio multivariado demostraron que una edad mayor a 65 años, la presencia de diabetes mellitus, enfermedad neurológica y pulmonar fueron factores independientes que se correlacionaban con una mayor mortalidad.(42) En

nuestro estudio no medimos aquellos factores asociados a mortalidad, pero si hicimos un análisis para valorar aquellos factores que estuvieran asociados a un peor pronóstico para la remisión. Mediante un análisis univariado y multivariado pudimos determinar que aquellos factores que influyeron para un peor pronóstico fueron la presencia de infección, la presencia de algún efecto adverso tras el tratamiento con corticoesteroides y el uso de un inmunomodulador como terapia adyuvante.

En contraste con una cohorte previa elaborada por Baican y cols (2015) en la que se demostró que una enfermedad cardiaca de tipo isquémico estaba asociada con un peor pronóstico; nuestro estudio no reveló ninguna relación en este ámbito.(51)

En nuestro estudio la afección de mucosas no representó ser un factor significativo para el pronóstico de la enfermedad en contraste con lo obtenido por Kridin y cols. En el cual demostraron la relación por medio de un estudio univariado y multivariado.(42)

A diferencia de los otros dos estudios en los que se ha estudiado a los factores de riesgo relacionados con la mortalidad.(42) (52) Nosotros nos enfocamos en

aquellos factores que se relacionan a la remisión de la enfermedad así como aquellos factores implicados en el pronóstico de la misma.

El tabaquismo en pénfigo ya se ha demostrado que juega un papel en la patogenia de la enfermedad, esto se debe a que la nicotina es un agonista de los receptores de acetilcolina. Se ha demostrado que la acantólisis que ocurre en el pénfigo puede ser restaurada con dosis altas de acetilcolina in vitro. Por otro lado in vivo se ha demostrado que algunos fármacos colimiméticos pueden contribuir a mejorar el proceso de la enfermedad. En nuestro estudio se demostró que el tabaquismo no es un factor que influya en la remisión ni en el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo la influencia del tabaquismo sobre la mejoría clínica del pénfigo no ha sido demostrada adecuadamente. Sin embargo no se puede aconsejar al paciente que fume ya que como se sabe el tabaquismo contribuye como factor de mal pronóstico en otras enfermedades.(51)

Como ya se sabe el tratamiento de primera línea en el pénfigo vulgar es el uso de corticoesteroides, en un principio a dosis altas (1mg/kg/día). Es de destacar que el uso prolongado de los mismos resulta en dosis altas acumuladas de corticoesteroides y por lo tanto generar diferentes complicaciones entre las que se encuentran las de tipo metabólico como lo son hiperglucemia, incremento de la presión arterial y osteoporosis. Los principales efectos adversos identificados

en el presente estudio fueron: infección por *Candida*, síndrome de Cushing, hiperglucemia y dermatitis acneiforme.

El mayor factor de riesgo para la hiperglucemia causada por corticoesteroides es la dosis acumulada de esteroide y una duración prolongada de tratamiento. En nuestro estudio demostramos que existe una relación significativa entre la dosis acumulada de corticoesteroide y la aparición de efectos adversos. Se demostró que una dosis de 10.1 g se correlaciona con la aparición de cualquier efecto adverso. De ahí la importancia de conseguir una remisión temprana de la enfermedad y de llevar un adecuado control de la dosis acumulada de esteroide.

Cheyda y cols (2005) en una cohorte vieron que la complicación más frecuente debida al tratamiento fue la infección por *Candida spp*, tal como se demostró en nuestro estudio (11.2%).

El uso de inmunomodulador en el presente estudio no se relacionó con un menor tiempo de remisión y por el contrario fue un factor para presentar un peor pronóstico. En muchos estudios se ha establecido que el uso de azatioprina nos permite utilizar una menor dosis de esteroide y con esto mejorar el curso de la enfermedad. Sin embargo en la revisión sistemática realizada por Cochrane demostró evidencia inconclusa para poder establecer algún efecto en la remisión, mortalidad o recidiva. (50)

A pesar que se trata de una de las cohortes de pénfigo más grandes que se han realizado, la prevalencia de los factores asociados al pronóstico, identificados en otras cohortes, fue baja. Lo anterior pudo haber influido en la falta de asociación entre algunos factores pronósticos referidos en la literatura previa y el pronóstico de nuestra cohorte de pacientes. Dichas diferencias se atribuyen a las características de la cohorte siendo esta la primera cohorte reportada de pacientes mexicanos y tratados de forma ambulatoria. Otra limitación es el diseño de tipo retrospectivo.

## **CONCLUSIONES**

El pénfigo vulgar es la enfermedad ampollosa de tipo autoinmune más frecuente. Como ya se ha demostrado existe una gran variabilidad en cuanto a la epidemiología y esto se debe a las diferencias geográficas que existen. De ahí la importancia de conocer estas características en nuestra población.

Por otro lado, es una enfermedad con altas tasas de mortalidad por las complicaciones que se pueden presentar, principalmente relacionadas con las dosis acumuladas de esteroide. Es muy importante identificar aquellos factores de riesgo que se relacionen con un peor pronóstico y aquellos que influyen en la remisión temprana de la misma; con el único fin de evitar complicaciones en el paciente. Por lo tanto estos factores deben ser considerados en el manejo de pénfigo vulgar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Adriana C. Pénfigo: una visión a través del tiempo. **Gac Med Caracas**. 2009;117(1):12–7.
2. King DF Holubar K. History of pemphigus. **ClinDermatol**. 1983;6–12.
3. Sánchez-Perez J , García-Diez A. Pénfigo. **Actas Dermosifiliogr**. 2005;96(6):15–42.
4. Íguez A, Gutiérrez E. Pénfigo vulgar. **Dermatol Rev Mex**. 2011;55(2):73–83.
5. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley J. Pemphigus. In: BolognaJL, Jorizzo J, editor. *Dermatology*. Elsevier Saunders; 2008; 461–74.
6. Beutner EH, Jordon RE, Chorzelski T. The immunopathology of pemphigus and bullous pemphigoid. **J InvestDermatol**. 1968;51:63–80.
7. Harman KE, Gratian MJ, Bhogal B. A study of desmoglein 1 autoantibodies in pemphigus vulgaris: racial differences in frequency and the association with a more severe phenotype. **Br J Dermatol**. 2000;143:343–8.
8. Madala J, Rithika B, Praveen K. Current concepts of pemphigus with a deep insight into its molecular aspects. **J Oral Maxillofac Pathol**. 2018;22(2):260–3.
9. Ellebrecht C, Payne T, Aimee S. Setting the target for pemphigus vulgaris

- therapy. **JCI insight**. 2017;2(5):e920-21.
10. Mohsen M, Nafiseh E, Ali S, Bahareh A, Mohsen P, Shaghayegh J, Ali A. Cytokine indexes in pemphigus vulgaris: Perception of its immunopathogenesis and hopes for non-steroidal treatment. **Iran J Pharma Res**. 2017;16(3):1225-33
  11. Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. **Br J Dermatol**. 2017;177(5):1170–201.
  12. Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. **Arch Dermatol Res**. 2018;310(2):95–106.
  13. Ruocco V, Ruocco E, Lo Schiavo A, Brunetti G, Guerrera LP, Wolf R. Pemphigus: Etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: Facts and controversies. **Clin Dermatol**. 2013;31(4):374–81.
  14. Ahmed A, Blose D. Pemphigus vegetans. Neumann type and Hallopeautype. **Int J Dermatol**. 1984;23:135–41.
  15. Diaz LA, Sampaio SA, Rivitti EA, Martins CR, Cunha PR LC. Endemic pemphigus foliaceus (FogoSelvagem): II. Current and historic epidemiologic studies. **J Invest Dermatol**. 1989;92:4–12.
  16. Supriya SV., Murrell DF. Diagnosis and Clinical Features of Pemphigus

- Vulgaris. **Immunol Allergy Clin North Am.** 2012;32(2):233–43.
17. Beutner EH Jordon RE. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. **Proc Soc Exp Biol Med.** 1964;117:505–10.
  18. Ocampo O, Velásquez-Lopera M. Inmunopatogenia del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo. **Iatreia.** 2011;24(3):272–86.
  19. Mutasim D. Autoimmune bullous dermatoses in the elderly: an update on pathophysiology, diagnosis and management. **Drugs Aging.** 2010;27:1–19.
  20. Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley J. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. **Cell** 1991;67(869–877).
  21. Baum S, Sakka N, Artsi O, Trau H, Barzilai A. Diagnosis and classification of autoimmune blistering diseases. **Autoimmun Rev.** 2014;13(4–5):482–9.
  22. Ruocco E, Wolf R, Ruocco V, Brunetti G, Romano F, Lo-Schiavo A. Pemphigus: Associations and management guidelines: Facts and controversies. **Clin Dermatol.** 2013;31(4):382–90.
  23. Chiu Y, Chen Y, Hua T, Wu C, Liu H, Chang Y. Comorbid autoimmune diseases in patients with pemphigus: a nationwide case-control study in Taiwan. **Eur J Dermatol.** 2017;27(4):375–81.

24. Kridin K, Zelber-Sagi S , Comaneshter D Cohen A. Association Between Pemphigus and Neurologic Diseases. **JAMA Dermatol.** 2018;3(154):281–5.
25. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen A. Coexistent Solid Malignancies in Pemphigus: A Population-Based Study. **JAMA Dermatol.** 2018;154(4):435–40.
26. Harman K, Albert S, Black M. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. **Br J Dermatol.** 2003;149(5):926–37.
27. Grando S. New approaches to the treatment of pemphigus. **J Investig Dermatol Symp Proc.** 2004;9:84–91.
28. Martin L, Werth V, Villanueva E, Segall J, Murrell D. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. **Cochrane Database Syst Rev.** 2009; 1.
29. Frew J, Martin L, Murrell D. Evidence-Based Treatments in Pemphigus Vulgaris and Pemphigus Foliaceus. **Dermatol Clin.** 2011;29(4):599–606.
30. Cholera M, Chainani-Wu N. Management of Pemphigus Vulgaris. **Adv Ther.** 2016. 33(6) 910-58.
31. Uday S, Akansha A, Vikram L. Follow-up Data of Rituximab as Adjuvant Therapy in Pemphigus. **Indian J Dermatol.** 2017;62(6):671–3.
32. Tavakolpour S, Mahmoudi H, Balighi K, Abedini R, Daneshpazhooh M.

- Sixteen-year history of rituximab therapy for 1085 pemphigus vulgaris patients: A systematic review. **Int Immunopharmacol** 2018;54.
33. Ellebrecht C, Choi E, Allman D, Tsai D, Wegener W, Goldenberg D, et al. Subcutaneous Veltuzumab, a Humanized Anti-CD20 Antibody, in the Treatment of Refractory Pemphigus Vulgaris. **JAMA Dermatology**. 2014;150(12):1331–5.
  34. Huang A, Madan R, Levitt J. Future therapies for pemphigus vulgaris: Rituximab and beyond. **J Am Acad Dermatol**. 2016;74(4):746–53.
  35. Tavakolpour S. Current and future treatment options for pemphigus: Is it time to move towards more effective treatments? **Int Immunopharmacol** . 2017;53:133–42.
  36. McKenna TJ. Glucocorticoid Therapy. En: Pinchera A. Editor. *Endocrinology and Metabolism*, Berkshire: McGraw-Hill, 2001; p. 329-336.
  37. Navarro-Trivin F, Ruíz-Villaverde R, Díaz Martínez M, Naranjo-Sintes R. Dapsona: actualización de un fármaco clásico en usos dermatológicos actuales. **Piel**. 2016; 32(3): 173-77.
  38. Krakowski A, Covo J, Rozanski Z. Pemphigus vulgaris. **Arch Dermatol**. 1969;100:117.
  39. Sellin J, Pasricha p. Farmacoterapia de enfermedades inflamatorias del intestino. En: Brunton L. Editor. *Godman and Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica*, México: McGraw-Hill, 2006; p. 1015-

1016.

40. Murell D, Dick S, Amagia M, BarnadasM, Borradori L. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response form pemphigus. **J Am Acad Dermatol.** 2008;58(6):1043–6.
41. Santoro F, Stoopler E, Werth V. Pemphigus. **Dent Clin North Am.** 2013;57(4):597–610.
42. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Risk factors for lethal outcome in patients with pemphigus: a retrospective cohort study. **Eur J Dermatol.** 2018;28(1):26–37.
43. Kavusi S, Daneshpazhooh M, Farahani F. Outcome of pemphigus vulgaris. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 2008;22:580–4.
44. Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J, KazandjievaJ, Kuzeva V. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980–1995). **Int J Dermatol.** 2000;39:104–8.
45. Baum S, Astman N, Berco E, Solomon M, Trau H, Barzilai A. Epidemiological data of 290 pemphigus vulgaris patients: A 29-year retrospective study. **Eur J Dermatology.** 2016;26(4):382–7.
46. Micali G, Musumeci M, Nasca M. Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. **Int J Dermatol.** 1998;37:197–200.

47. Logan S, Smeeth L, Hubbard R, Fleming K, Simth C, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris incidence and mortality in de UK: population based cohort study. **Bmj**. 2008;137:180–5.
48. Jin P, Shao C, Ye G. Chronic bulluous dermatoses in China. **Int J Dermatol**. 1993;32:89–92.
49. Leshem Y, Katzenelson V, Yosipovitch G, David M, Mimouni D. Autoimmune diseases in patients whith pemphigus and their first-degree reatives. **Int J Dermatol**. 2011;50:827–31.
50. Bascones M, Muñoz C, Bascones I, Esparza G. Oral manifestations of pemphigus vulgaris: clinical presentation, diferencial diagnosis and management. **J Clin Exp Dermatol Res**. 2010;1:212–18.
51. Nguyen V, Arrdondo J, Chernyavsky A, Pittelkow M, Kitajima Y, Grando S. Pemphigus vugaris acantholysis ameliorated by colinergic agonists. **Arch Dermatol**. 2004;140:327–34.
52. Baican A, Chiorean R, Leucuta D, Baican C, Danescu S, Ciuce D. Prediction of survival for patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: A retrospective cohort study. **Orphanet J Rare Dis** 2015;10(1):1–14.
53. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et. al. Pemphigus: analysis of 1209 cases. **Int J Dermatol**. 2005;44:470–7.

