

**PÉNFIGO VULGAR Y FOLIÁCEO: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA
EN UN HOSPITAL DE III NIVEL**

AUTOR

MÓNICA VIVIANA PATIÑO MONTOYA

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

FACULTAD DE MEDICINA

EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

2014

**PÉNFIGO VULGAR Y FOLIÁCEO: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA
EN UN HOSPITAL DE III NIVEL**

AUTORES

MÓNICA VIVIANA PATIÑO MONTOYA¹

**Trabajo de grado para optar título de
Epidemiología Clínica**

ASESORES

ELKIN PEÑARANDA²

DANIEL TOLEDO³

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE
DIVISIÓN DE POSGRADOS
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA
2014**

¹ Médica y Cirujana, Estudiante de posgrado de Epidemiológica Clínica

² Médico Dermatólogo Oncólogo

³ Médico Psiquiatra, Epidemiólogo clínico

SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

AGRADECIMIENTOS

Primero que todo agradezco a Dios por acompañarme, guiarme y ayudarme en todos los momentos de mi vida, agradezco a mi familia por su comprensión, paciencia y colaboración, al doctor Elkin Peñaranda por su confianza en mí desde el principio y por todo lo que me enseñó en dermatología, al doctor Daniel Toledo por todas sus asesorías y disposición para ayudarme, al doctor Iván Flórez por toda su dedicación y consejos brindados como asesor durante el primer semestre de la especialización, de igual manera agradezco al Hospital Universitario de la Samaritana por brindarme el apoyo para realizar mi trabajo de investigación en su institución.

TABLA DE CONTENIDO

1.	Resumen	8
2.	Introducción.....	10
3.	Marco Teórico.....	11
3.1	Introducción y Epidemiología	11
3.2	Fisiopatología.....	12
3.3	Manifestaciones Clínicas.....	14
3.4	Diagnostico.....	15
3.5	Tratamiento.....	17
4.	Pregunta de investigación	21
5.	Justificación y Planteamiento del problema	22
6.	Objetivos.....	25
6,1	Objetivo General.....	25
6.2	Objetivos específicos.....	25
7.	Diseño metodológico.....	26
7.1	Tipo de Estudio.....	26
7.2	Métodos de recolección.....	26
7.3	Criterios de Inclusión.....	26
7.4	Confirmación diagnóstica.....	26
7.5	Población y muestra.....	26
7.6	Variables.....	26
7.7	Aspectos estadísticos y plan de análisis.....	27
8.	Marco referencial.....	30

8.1 Marco contextual.....	30
8.2 Marco legal.....	30
9. Cronograma.....	31
10. Presupuesto.....	32
11. Resultados.....	33
12. Discusión.....	40
13. Conclusiones.....	44
14. Bibliografía.....	46
15. Anexos.....	49
15.1 Formulario.....	49

Índice de Tablas y Gráficos

1. Tabla 1. Agentes disparadores de la enfermedad.....	14
2. Tabla 2. Variables de enfermedad y la respuesta terapéutica.....	17
3. Tabla 3. Efectos adversos de los medicamentos más frecuentemente usados en pénfigo	20
4. Tabla 4. Variables.....	27
5. Tabla 5. Distribución porcentual de las características sociodemográficas.....	33
6. Tabla 6. Distribución porcentual de los tipos de pénfigo.....	34
7. Tabla 7. Distribución porcentual de los antecedentes personales y familiares.....	35
8. Tabla 8. Distribución porcentual del sitio de inicio de las lesiones de acuerdo al tipo de pénfigo.....	36
9. Tabla 9. Distribución porcentual del medicamento y la dosis utilizada.....	37
10. Tabla 10. Distribución porcentual del desenlace según el tipo de pénfigo.....	38
11. Tabla 11. Distribución porcentual de las complicaciones según el tipo de pénfigo.....	39
12. Gráfica 1. Distribución por sexo según el tipo de pénfigo.....	34

1. RESUMEN

Introducción: El pénfigo es una enfermedad ampollosa de tipo autoinmune que afecta la piel y las mucosas; se divide en Pénfigo Vulgar y Pénfigo Foliáceo. El objetivo de este trabajo es describir las características y la evolución de los pacientes con diagnóstico de Pénfigo.

Materiales y Métodos: Por medio de un estudio tipo serie de casos se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar y foliáceo durante el 2008 a 2012, con confirmación diagnóstica por Histopatología e Inmunofluorescencia Directa. Se analizaron diferentes variables clínicas y sociodemográficas. El paquete estadístico usado fue SPSS 21.0 - 2012.

Resultados: se incluyeron 21 pacientes, la mayoría de sexo masculino (57%) y de raza mestiza (86%). La frecuencia según los tipos de pénfigo fueron PV (67%), Fogoselvagem (19%) y PF (14%), la media de edad según el tipo de pénfigo fue de 62 años para PV, 49 años para PF y 29 años para Fogoselvagem. El 81% recibió prednisolona y el 62% azatioprina como tratamiento. Durante el seguimiento el 24% tuvo remisión sin tratamiento posterior, el 19% tuvo remisión con tratamiento mínimo y el 38% tuvo remisión con tratamiento pleno.

Conclusión: Este estudio muestra características particulares de la presentación del pénfigo en nuestra población como: la mayoría de los pacientes fueron mestizos y de sexo masculino, el tipo de pénfigo más frecuente fue el PV, hubo mayor compromiso del PV en adultos mayores y gran parte de las complicaciones se presentaron en los pacientes con PV. La mayoría respondió al tratamiento con esteroides y azatioprina y se observó como la edad influyó en la recuperación de los pacientes.

ABSTRACT

Introduction: Pemphigus is an autoimmune blistering disease that affects the skin and mucous membranes; is divided into Pemphigus Vulgaris and Pemphigus foliaceus. The aim of this paper is to describe the characteristics and outcome of patients diagnosed with Pemphigus.

Materials and Methods: Through a case series study were reviewed the medical charts of patients with diagnosis of pemphigus vulgaris and foliaceus during 2008-2012, the diagnostic confirmation was made by Histopathology and Direct Immunofluorescence. Different clinical and sociodemographic variables were analyzed. The statistical package used was SPSS 21.0 - 2012.

Results: 21 patients were included, mostly were male (57%) and mixed race (86%). The frequency by type of pemphigus was PV (67%), Fogo Selvagem (19%) and PF (14%), the average age by type of pemphigus was 62 years for PV, 49 years for PF and 29 for Fogo Selvagem. Prednisolone (81%) and azathioprine (62%) were the main treatment. During follow-up 24% had remission without further treatment, 19% had remission with minimal treatment and 38% had complete remission with treatment.

Conclusion: This study shows particular features of pemphigus in our population, most patients were males and mestizos, and the most common type of pemphigus was PV. The PV was also seen more frequently in aged people and most complications were presented in patients with this type of pemphigus. The main treatment was steroids and azathioprine, and It was observed that age influenced in the recovery of this patients.

2. INTRODUCCIÓN

El termino pénfigo abarca un grupo de enfermedades ampollosas intraepidérmicas de tipo autoinmune que incluyen el pénfigo vulgar y foliáceo, éstas son enfermedades poco frecuentes y tienen una incidencia reportada en estudios de 0,076 a 5 por 100.000 personas año. En Colombia es desconocida la incidencia y prevalencia del pénfigo, ni hay estudios acerca de ésta enfermedad. Por lo cual considerando la alta complejidad y mortalidad del pénfigo, buscamos conocer el comportamiento de esta enfermedad en nuestra población mediante un estudio descriptivo tipo serie de casos, que sirva como una primera base para partir y realizar posteriores estudios de tipo analítico acerca del pénfigo en Colombia.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Introducción y epidemiología

La palabra pénfigo se deriva del griego “*pemphix*”, que significa ampolla.¹ El pénfigo abarca un grupo de enfermedades ampollosas intraepidérmicas de tipo autoinmune, las cuales están mediadas por anticuerpos dirigidos contra la desmogleína 1 y 3, afectando así la piel y las mucosas². Éste tiene dos grandes grupos, el Pénfigo Vulgar (PV) y el Pénfigo Foliáceo (PF), esta última con la variedad endémica fogoselvagem.^{1,3}

El pénfigo vulgar es una enfermedad poco frecuente, tiene una incidencia reportada en estudios de 0,076 a 5 por 100.000 personas año, siendo más frecuente en la población judía, especialmente de ascendencia ashkenazi y en personas del sexo masculino^{2,4}. La mortalidad debida a la enfermedad o a las complicaciones terapéuticas, es alrededor del 14,2%⁵.

La incidencia del pénfigo foliáceo no endémico es de 0.5 por 100.000 personas, afectando igual a ambos sexos y con predominio durante la edad media de la vida. La forma endémica, el fogoselvagem ocurre principalmente en países en desarrollo como India, Brasil, Túnez, Perú, Paraguay Y Colombia, y sus características dependen del área geográfica⁶⁻⁸. Por ejemplo en Brasil y en la amazonia Colombiana afecta principalmente a niños y jóvenes de ambos sexos, en Colombia en la Región del Bagre Antioquia se afectan principalmente hombres entre los 40 y 60 años que trabajan en la agricultura y minería, mientras que en Túnez es más frecuente en mujeres jóvenes que utilizan cosméticos tradicionales. Actualmente la incidencia del fogoselvagem no ha sido reportada en todas

las regiones, se cuenta con reportes en Túnez con una incidencia de 6.7 por millón por año y en zonas selváticas de Brasil es de 9 por millón por año.^{5,6}

En Colombia se desconoce la incidencia y prevalencia del pénfigo, sin embargo existen algunos datos con respecto a la variedad endémica, se han reportado casos en departamentos como Antioquia, Amazonas y Orinoco y se ha encontrado que afecta al 2.3% de la población rural del municipio El Bagre-Antioquia^{5,6,8}

3.2 Fisiopatología

El pénfigo vulgar esta mediado por auto-anticuerpos tipo IgG que atacan las proteínas desmosómicas, como la desmogleina 3 (130 kDa), principalmente y la desmogleina 1 (160 kDa). La desmogleina 3 está ubicada en el epitelio oro-faríngeo y en menor extensión en la piel, mientras la desmogleina 1 se encuentra predominantemente en la piel.¹¹ Estas desmogleinas son glicoproteínas transmembrana que median las adhesión intercelular de los queratinocitos en la epidermis, dependientes de calcio.¹² Se ha visto que los auto-anticuerpos degradan los desmosomas por liberación intracelular de lisosomas y enzimas proteolíticas, llevando a la separación de las células escamosas y produciendo acantolisis, aunque también puede ocurrir por la activación de la apoptosis vía fas fast.⁹ En pénfigo estos receptores median la muerte celular inducidos por la activación de la membrana FasR a través de la unión a su ligando Fast, y se ha demostrado que lo que dispara la apoptosis es a través de la activación de la caspasa 8, la caspasa 3 y la matrix de la metaloproteinasas 9, que se unen directamente a la desmogleina 3 y otras proteínas desmosómicas, llevando a

disrupción apoptótica de los desmosomas, por lo cual existe correlación entre la pérdida de adhesión de los queratinocitos y la apoptosis.⁹

Los receptores de acetilcolina son antígenos que también intervienen en la fisiopatología del pénfigo, aproximadamente el 85% de los pacientes con pénfigo desarrollan anticuerpos contra el receptor $\alpha 9$ de acetilcolina, y penfaxina, también conocida como anexina 31 que puede actuar como receptor de acetilcolina, éstos están sobre los queratinocitos, son importantes en la adhesión celular, proliferación, y migración; y son reconocidos y bloqueados por auto-anticuerpos⁹. Otros antígenos del pénfigo representan otras moléculas de adhesión como placoglobina, desmocolina, desmoplaquina, colágeno XVII/BP 180, los cuales disparan señales intra-celulares que causan desamblaje de los desmosomas.⁹

Los factores genéticos juegan un papel esencial en el pénfigo, existe gran asociación con el HLA-DR4 y DR6, pero también hay asociación con el HLA-DR14 y DQ1, el HLA DR1 está asociado con la variedad endémica. Los alelos que contribuyen a la susceptibilidad de la enfermedad en población no judía son DRB1*0402 y DQB1*0503 solos, mientras que la asociación entre HLA- DRB1*0402 y DQB1*0503 es particularmente fuerte en la población judía askenazi, quienes tienen mayor prevalencia de la enfermedad.^{4,9,13}

La incidencia de la enfermedad es afectada por factores genéticos, ambientales, sociales y económicos. En un estudio se encontró que el 21% de los pacientes de PV tenían una enfermedad autoinmune comórbida, siendo más común la enfermedad tiroidea, el 84% tenía uno o más familiares con una enfermedad auto-inmune, siendo más común la diabetes tipo 1, y solo 2.9% de los familiares de los pacientes presentaron PV, siendo más común en los familiares de 1 grado de consanguinidad.¹³

No se sabe que estimula la formación de los auto-anticuerpos, puede haber una pérdida de tolerancia de estas moléculas, sin embargo se han descrito algunos agentes que pueden disparar el pénfigo en individuos genéticamente predispuestos (tabla 1)^{4,9,12}. La forma endémica posiblemente es precipitado por la picadura de la mosca negra (*Simulium nigrimanun*).

Tabla 1. Agentes Disparadores de la Enfermedad. (3,4,5,6)

Grupos	Agentes	Ejemplos
Medicamentos	Penicilina, cefalosporinas, Rifampicina, pirazolona, Interferon, IECAS o fármacos con grupo tiol como captopril, piroxicam, propanolol, Penicilamina, y se ha descrito en PF el candesartan.	
Ambientales	Mosca Negra (<i>Simulium nigrimanun</i>) en la forma Endémica.	
Pesticidas		
Malignidades		
Radiación UV		
Quemaduras solares		
Virus	Virus del Herpes, Epstein-Barr, citomegalovirus y el virus herpes humano tipo 8.	
Hormonal	Embarazo, Enfermedad de Graves	
Estrés emocional		
Alimentos	allium, fenol, tiol o urushiol	Ajo, puerro, cebolla

3.3 Manifestaciones Clínicas

El compromiso cutáneo en el PV puede ser localizado o generalizado, las lesiones frecuentemente afectan el tronco, la ingle, las axilas, el cuero cabelludo y los sitios de presión. Se presenta como ampollas flácidas que coalescen y cuando se rompen dejan erosiones dolorosas, el signo de nikolsky si está presente es sugestivo de la enfermedad.⁴

Es más frecuente que manifestaciones tempranas de PV ocurran en el tracto oro-faríngeo y luego en la piel, debido a la siguiente teoría, la desmogleina 1 en la piel puede compensar la ausencia de la desmogleina 3.^{11,14}. Dos tercios de los pacientes con PV tienen un

compromiso de mucosas tempranamente y en la mayoría de los casos el compromiso mucoso, que es frecuentemente oral, precede al cutáneo; y en algunos casos la ulceración mucosa es la única manifestación de la enfermedad, encontrándose afectación de la orofaringe, laringe, esófago, conjuntiva, mucosa nasal, uñas, uretra, vulva, vagina, cérvix, pene y recto.^{14,15}

También pueden presentarse algunos cambios en las uñas siendo más frecuente cuando la enfermedad es severa y de larga duración, en un estudio realizado con 79 pacientes se encontró compromiso de unas en el 34%.¹⁶ Las uñas más frecuentemente comprometidas son las uñas de las manos y las manifestaciones más comunes son paroniquia, onicomadesis, líneas de Beau, ampollas que pueden ser hemorrágicas, distrofia, decoloración del plato ungueal, onicosquizia, piting, traconiquia, onicolisis, hemorragia subungueal e hiperqueratosis, y puede haber colonización secundaria por bacterias y hongos.^{2,4,16}

3.4 Diagnostico

Dentro de los criterios diagnósticos propuestos se encuentra el de los japoneses, se hace el diagnostico con una característica de cada criterio o 2 características clínicas más un hallazgo inmunológico. Son los siguientes:¹⁷

1. Hallazgos clínicos (múltiples ampollas flácidas que se rompen fácilmente con posterior aparición de erosiones y costras incluyendo la mucosa oral, y signo de nikolsky positivo.
2. Hallazgos histológicos: ampollas intraepidérmicas causadas por acantolisis.

3. Hallazgos inmunológicos, Inmunofluorescencia directa (DIF), Inmunofluorescencia indirecta (IIF).

Se deben tomar las biopsias de la lesión y el área peri-lesional para realizar estudio de hematoxilina + eosina (H Y E) y DIF para confirmar el diagnóstico.⁴

En el estudio de E y E en el PV se observa acantolisis suprabasal e infiltración con neutrófilos y eosinófilos, mientras que en el PF la ruptura es más superficial, presentándose en la capa subcornea. (dx enfermedades ampollas)^{9,12}

En la inmunofluorescencia directa (IFD), se observa la unión de IgG o C3 al cemento intercelular en la epidermis de la piel o la mucosa, tiene una sensibilidad entre el 80%-95%, además sirve como un marcador de remisión en pénfigo.^{6,7,9} En la inmunofluorescencia indirecta (IFI) se observa la presencia de auto-anticuerpos séricos contra la desmogleina, y tiene una sensibilidad entre el 79%-90%^{6,9}

El ELISA tiene una mayor sensibilidad y especificidad haciendo el diagnóstico de subtipos de pénfigo, puede ser útil en determinar la actividad de la enfermedad y para monitorear la respuesta al tratamiento, ya que los anticuerpos pueden ser detectados sin signos clínicos de pénfigo y pueden ser evaluados en pacientes con dudas diagnósticas con piel escaldada estafilocócica, reacciones adversas a la penicilina, NET, y quemaduras, además en los pacientes con grupo sanguíneo O con anticuerpos contra A y B pueden dar falsos (+) en la inmunofluorescencia indirecta, lo cual se evita con el ELISA.^{4,6}

La Declaración del Consenso sobre variables de enfermedad y la respuesta terapéutica para pénfigo divide la actividad de la enfermedad en categorías (tabla 2) ⁴

Tabla 2. Variables de enfermedad y la respuesta terapéutica ⁴

VARIABLES	DEFINICIÓN
Variables Tempranas	
Estado basal	
Control de la actividad de la Enfermedad	Tiempo en el cual hay cesación de nuevas lesiones en conjunto con su curación
Fin de la fase de consolidación	Periodo de tiempo en el que no han aparecido nuevas lesiones en un periodo mínimo de 2 semanas, es caracterizada por la curación de la mayoría de las lesiones
Variables Tardías	
Remisión completa sin terapia	Ausencia de nuevas lesiones en un periodo de 2 meses luego de la suspensión de la terapia
Remisión completa con terapia	
Terapia mínima	Prednisolona menor o igual a 10mg día o su equivalente o el uso de mínima terapia adyuvante por al menos 2 meses
Terapia mínima adyuvante	La mitad de la dosis requerida a ser definido como falla en el tratamiento
Remisión parcial sin terapia	Desarrollo de lesiones después de la suspensión del tratamiento, los pacientes deben estar sin terapia sistémica 2 meses para ser clasificados
Remisión parcial con terapia mínima	Desarrollo de nuevas lesiones que curan dentro de una semana recibiendo la terapia mínima, los esteroides tópicos constituyen una terapia mínima.
Recaída	Desarrollo de 3 o más nuevas lesiones que persisten sin curación por más de una semana o por la extensión de lesiones preexistentes establecidas.
Fracaso del tratamiento	No hay cambio en la actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento en dosis terapéuticas de esteroides sistémicos y otros agentes, los cuales la dosis y la duración fueron establecidas en consensos internacionales.

3.5 Tratamiento

Los esteroides sistémicos se han utilizado como tratamiento de primera línea en pénfigo desde 1950s, libro col ^{10,17,18} el tratamiento ha disminuido las tasas de mortalidad a menos

de un 10%.^{12,18} Aunque el régimen óptimo no es claro aún, no se ha encontrado diferencia entre empezar dosis bajas (45-60 mg / d) con dosis altas (120 - 180 mg / d) de prednisolona al día en ningún desenlace, ni en el tiempo para el control de la enfermedad, ni en la recaída, mientras que altas dosis de pulsos de glucocorticoides adyuvantes ha mostrado tener un incremento en los efectos adversos,^{10,17,19} algunos expertos sugieren dosis de 1-2 mg/kg/día, pero se necesitan más estudios para establecer la dosis efectiva más segura, con alteración dinámica de la dosificación de acuerdo con gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente.^{17,19} Nuevo estudio 71

El tratamiento con un glucocorticoide oral más un ahorrador de esteroide parece ser el tratamiento más efectivo. Hubo un efecto economizador de esteroides significativo cuando se combina en comparación con prednisona sola.^{10,17-19} El efecto economizador de esteroides con ciclofosfamida se encontró que era mayor que la de micofenolato y menor que la de azatioprina.¹⁰

El ahorrador de esteroide más efectivo parece ser la azatioprina.¹⁷ La azatioprina, inhibidor de la síntesis de purina, ha sido evaluado en varios ensayos clínicos y algunos son contradictorios, por lo cual la evidencia actual es insuficiente para llegar a una conclusión sobre la eficacia relativa de azatioprina en comparación con micofenolato, de igual manera los estudios entre azatioprina y ciclofosfamida no son concluyentes.¹⁰

Se ha reportado el uso exitoso de rituximab en más de 130 casos de PV y PF resistentes. En un estudio reciente se observó una remisión completa para pénfigo vulgar y foliáceo de un 40%, y la tasa de recaída fueron de 13 y 18% respectivamente. Dentro de las complicaciones más comunes se encuentran las infecciones como neumonías bacterianas y sepsis.²⁰

El Rituximab, anticuerpo monoclonal anti CD20, es un medicamento que puede ser usado como alternativa y que se debe reservar para casos con pobre respuesta a las terapias previamente descritas²¹. La mejoría con la administración del Rituximab se ha reportado usualmente entre las primeras 2 a 6 semanas de la administración de las dosis del medicamento²². Se ha observado una disminución de los niveles de autoanticuerpos en pénfigo vulgar y una mejoría clínica significativa en estos pacientes.^{20,21} Se ha reportado el uso exitoso de rituximab en más de 130 casos de PV y PF resistentes.²⁰ En una revisión de la literatura se reporta una remisión completa del 40% de los casos, remisión clínica de 45% de los casos, remisión parcial del 10% de los casos con una tasa de recaída de 13 y 18% respectivamente.²⁰

Una revisión reciente de la literatura concluye que la administración de Inmunoglobulinas y la administración de Rituximab tienen efectos terapéuticos equiparables, sin embargo, debido al rápido efecto de la Inmunoglobulina y a la necesidad de dar repetidas dosis de la misma, los autores consideran razonable la administración del uso concomitante con Rituximab.²³

La combinación de Rituximab e Inmunoglobulinas endovenosas fue reportada en un estudio que incluyó 11 pacientes con pénfigo vulgar que no respondieron a altas dosis de corticoesteroides orales.²³ En este estudio todos los pacientes fueron tratados con Rituximab a dosis de 375mg/m²/semana por 3 semanas y con Inmunoglobulinas endovenosas a dosis de 2g/kg por semana durante la cuarta semana, y durante el tercer a sexto mes de tratamiento recibieron dosis mensuales de ambos medicamentos, de modo que al sexto mes cada paciente había recibido 10 dosis de Rituximab y 6 dosis de Inmunoglobulinas. Nueve de los 11 pacientes presentaron mejoría completa, sin necesidad

de ningún otro inmunosupresor durante el seguimiento, que se realizó de 22 a 37 meses (media de 31 meses). Los otros 2 pacientes recibieron dosis adicionales de Rituximab logrando control completo de la enfermedad a los 15 – 37 meses (media de 32 meses).²³

La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) se cree que ataca selectivamente a auto-anticuerpos patógenos del PV y se ha utilizado como un componente de la terapia combinada para los casos graves pénfigo desde 1989, aunque la IgIV puede proporcionar un ligero beneficio en un subgrupo de pacientes, se utiliza cuando han fracasado las terapias estándar o son incapaces de mantener un control adecuado de la enfermedad.^{10,18}

La plasmaféresis ha probado ser benéfica y es reservada para el tratamiento de PV severo y recalcitrante, sin embargo ha mostrado una tasa de mortalidad del 5-15%¹⁸

Tabla 3. Efectos adversos de los medicamentos más frecuentemente usados en pénfigo.
2,12,18

Medicamento	Efectos adversos
Corticoides	Insuficiencia adrenal, necrosis avascular de humero o fémur, cataratas, glaucoma, toxicidad del sistema nervioso central, Diabetes mellitus, alteración en los electrolitos, HTA, infecciones, enfermedad ulcero péptica, cambios en piel, características cushinoides.
Azatioprina	Infertilidad, carcinogénesis, hepatotoxicidad, mielo supresión.
Ciclofosfamida	Infecciones, neutropenia febril, reactivación de tuberculosis pulmonar, diabetes mellitus, cistitis hemorrágica, cáncer, problemas de fertilidad.
Micofenolato Mofetil	Leucopenia, linfopenia, anemia, desordenes linfoproliferativos, alteraciones gastrointestinales, elevación de transaminasas.
Rituximab	Infecciones, TVP, TPP, infecciones oportunistas, septicemia, leuco encefalopatía multifocal progresiva.
Inmunoglobulina IV	Fiebre, fatiga, disnea, cefalea, sofocos, hipertensión, hipotensión, taquicardia, náuseas, dolor abdominal, mialgias e hiperhidrosis.
Plasmaféresis	Fiebre, hipotensión, mareo, anemia, trombocitopenia, arritmias cardiacas, reacciones alérgicas, edema pulmonar, infecciones.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas y la evolución de los pacientes con diagnóstico de Pénfigo vulgar y Pénfigo foliáceo atendidos en el servicio de Dermatología del Hospital Universitario de La Samaritana durante el 2008-2012?

5. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La palabra pénfigo se deriva del griego “*pemphix*”, que significa ampolla.¹ El pénfigo abarca un grupo de enfermedades ampollosas intraepidérmicas de tipo autoinmune, las cuales están mediadas por anticuerpos dirigidos contra la desmogleína 1 y 3, afectando así la piel y las mucosas². Éste tiene dos grandes grupos, el Pénfigo Vulgar (PV) y el Pénfigo Foliáceo (PF), esta última con la variedad endémica fogoselvagem^{1,3}

El pénfigo vulgar es una enfermedad poco frecuente, tiene una incidencia reportada en estudios de 0,076 a 5 por 100.000 personas año, siendo más frecuente en la población judía, especialmente de ascendencia ashkenazi y en personas del sexo masculino^{2,4}. La mortalidad debida a la enfermedad o a las complicaciones terapéuticas, es alrededor del 14,2%⁵.

La incidencia del pénfigo foliáceo no endémico es de 0.5 por 100.000 personas, afectando igual a ambos sexos y con predominio durante la edad media de la vida. La forma endémica, el fogoselvagem ocurre principalmente en países en desarrollo como India, Brasil, Túnez, Perú, Paraguay y Colombia y sus características dependen del área geográfica⁶⁻⁸. Por ejemplo en Brasil y en la amazonia Colombiana afecta principalmente a niños y jóvenes de ambos sexos, en Colombia en la Región del Bagre Antioquia se afectan principalmente hombres entre los 40 y 60 años que trabajan en la agricultura y minería, mientras que en Túnez es más frecuente en mujeres jóvenes que utilizan cosméticos tradicionales. Actualmente la incidencia del fogoselvagem no ha sido reportada en todas las regiones, se cuenta con reportes en Túnez con una incidencia de 6.7 por millón por año y en zonas selváticas de Brasil es de 9 por millón por año.^{5,6}

En Colombia se desconoce la incidencia y prevalencia del pénfigo, sin embargo existen algunos datos con respecto a la variedad endémica, se han reportado casos en departamentos como Antioquia, Amazonas y Orinoco y se ha reportado que afecta al 2.3% de la población rural del municipio El Bagre-Antioquia ^{5,6,8}

El pénfigo vulgar se presenta como ampollas flácidas que coalacen y cuando se rompen dejan erosiones dolorosas. El compromiso cutáneo puede ser localizado o generalizado, las lesiones frecuentemente afectan el tronco, la ingle, las axilas, el cuero cabelludo y los sitios de presión ⁴. En la mayoría de los casos del pénfigo vulgar el compromiso de mucosas precede al cutáneo y se puede afectar la orofaringe, esófago, conjuntiva, mucosa nasal, laringe, uretra, vulva y cérvix ^{4,9}. El pénfigo foliáceo inicia en cuero cabelludo y cara, se va extendiendo a tórax superior, se ven lesiones costrosas, descamativas con pocas ampollas que comprometen áreas seborreicas raramente extendidas, excepto en la forma endémica en la cual puede llegar hasta la eritrodermia^{3,6}. El pilar del tratamiento son los esteroides sistémicos más un ahorrador de esteroide, como la azatioprina ¹⁰

El Hospital Universitario de La Samaritana es un hospital de tercer nivel de complejidad, centro de referencia para el Departamento de Cundinamarca y cabeza de red de 37 hospitales del Departamento, con una cobertura de más de dos millones de habitantes. El servicio de consulta externa del hospital consta de 40 especialidades dentro de las cuales, la consulta de dermatología corresponde al 6.9%, atendiendo en promedio 4.075 pacientes al año, de éstos el promedio de pacientes con diagnóstico de pénfigo entre 2008 a 2012 corresponde al 0.2%

Considerando la alta complejidad de esta enfermedad, la alta mortalidad, y la falta de estudios de pénfigo en Colombia, es prioritario conocer el comportamiento de esta enfermedad en nuestra población. En Colombia tenemos diferente genética, hay pobreza, desnutrición, consultas tardías, lo que nos hace diferentes a con otras poblaciones, por lo que se podrían presentar variaciones en la presentación y evolución de la enfermedad. Esta información permitiría determinar pautas de tratamiento específicas, enfoque clínico y seguimiento, en nuestro país.

Por esto, nuestro objetivo es describir las características clínicas, sociodemográficas, y la evolución de los pacientes con pénfigo atendidos en el Hospital Universitario de La Samaritana entre 2008 y 2012.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo General

Describir las características y la evolución de los pacientes con diagnóstico de Pénfigo vulgar y Pénfigo foliáceo atendidos en un Hospital de III nivel durante el 2008 – 2012.

6.2 Objetivos Específicos

- Describir las características clínicas y sociodemográficas del Pénfigo.
- Evaluar la respuesta de los pacientes al tratamiento y sus complicaciones.
- Describir las diferencias en la evolución entre jóvenes y ancianos.
- Describir características asociadas como neoplasias, antecedentes familiares autoinmunes y medicamentos disparadores de la enfermedad.

7. DISEÑO METODOLÓGICO

7.1 Tipo de estudio

Estudio descriptivo, Serie de casos

7.2 Métodos de recolección

Revisión de Historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar y foliáceo reportadas entre 2008-2012 en el Hospital Universitario de la Samaritana, seguido por la evaluación clínica de estos pacientes, ya que asisten regularmente por consulta externa de dermatología. El consentimiento informado hace parte del protocolo de la institución previo a la toma de la biopsia, donde autorizan la utilización de sus datos con fines académicos y de investigación.

7.3 Criterios de Inclusión

Todos los pacientes con diagnóstico de pénfigo, de todas las edades, de ambos sexos, que hayan sido atendidos en el HUS durante el 2008 y 2012.

7.4 Confirmación diagnóstico

Histología más Inmunofluorescencia

7.5 Población y Muestra

Población y muestra tipo censal.

7.6 Variables

Se tomaron de las HC variables como edad, procedencia, antecedentes personales y familiares, medicamentos asociados, clínica al ingreso, tiempo de evolución, número de hospitalizaciones, tiempo de estancia hospitalaria, tipo de tratamiento instaurado y su respuesta, complicaciones asociadas y desenlace, los datos fueron capturados en Excel y fueron revisados por los autores. Tabla 4

7.7 Aspectos estadísticos y plan de análisis

El paquete estadístico SPSS 21.0 - 2012 fue usado para procesar estos datos. La prueba de normalidad usada fue Shapiro-Wilk, las variables continuas fueron analizadas usando medidas de tendencia central y dispersión y las variables categóricas fueron analizadas por frecuencia absoluta y relativa.

Tabla 4. Variables

Nombre	Definición	Tipo	Código	Observado	Estadístico
Sexo	Masculino-femenino	Nominal, binomial	1,2	Independiente	Frecuencia absoluta y relativa
Raza	Blanco, mestizo, indígena, afrocolombiano	Multinomial	1,2,3,4	Independiente	Frecuencia absoluta y relativa
Edad	Años cumplidos	Razón	0-99	Independiente	Medidas tendencia central y dispersión
Ocupación	Agricultor Estudiante Pensionado Ama de casa	Multinomial	1,2,3,4	Independiente	Frecuencia absoluta y relativa
Departamento residencia	Cundinamarca Boyacá Vaupés Amazonas	Multinomial	1,2,3,4	Independiente	Frecuencia absoluta y relativa
Zona residencia	Urbana Rural Selvática	Multinomial	1, 2, 3	Independiente	Frecuencia absoluta y relativa
Antecedentes	Diabetes mellitus	Multinomial	1,2,3,4	Independiente	Frecuencia

personales	HTA Melanoma EAP				absoluta y relativa
Antecedentes Quirúrgicos	Herniorrafía Apendicetomía Ligadura de trompas	Multinomial	1,2,3	Independiente	Frecuencia absoluta y relativa
Antecedentes tóxicos	Fuma Licor	Binomial	1, 2	Independiente	Frecuencia absoluta y relativa
Antecedentes familiares	Hipertensión arterial Diabetes Mellitus Dislipidemia Artritis Reumatoidea Cardiovascular Cáncer Miastenia Gravis Timoma	Multinomial	1,2,3,4,5,6,7,8	Independiente	Frecuencia absoluta y relativa
Diagnostico	Pénfigo vulgar Pénfigo Foliáceo Fogo Selvagem	Multinomial	1,2,3	Independiente	Frecuencia absoluta y relativa
Tiempo evolución	Meses	Razón	1-12	Independiente	Medidas tendencia central y dispersión
Lugar cuerpo inicio lesión	Mucosas Piel	Binomial	1, 2	Independiente	Frecuencia absoluta y relativa
Tipo de ampollas	Flácidas Tensas	Binomial	1,2	Independiente	Frecuencia absoluta y relativa
Sitios afectados	Mucosa oral Cuero cabelludo Cara Tronco Extremidades superiores Extremidades inferiores Otras mucosas	Multinomial	1,2,3,4,5,6,7	Independiente	Frecuencia absoluta y relativa
SCT comprometido	Porcentaje afectado	Razón	10-100%	Independiente	Medidas tendencia central y dispersión
Hospitalización por pénfigo	Si No	Binomial	1, 2	Independiente	Frecuencia absoluta y relativa
Días hospitalización	Días	Razón	1-100	Independiente	Medidas tendencia

					central y dispersión
Bolos de metilprednisolona	Si No	Binomial	1, 2	Independiente	Frecuencia absoluta y relativa
Histología	Si No	Binomial	1, 2	Independiente	Frecuencia absoluta y relativa
Confirmación con IF	Si No	Binomial	1,2	Independiente	Frecuencia absoluta y relativa
Mejoría	Si No	Binomial	1,2	Independiente	Frecuencia absoluta y relativa
Tiempo hasta mejoría	Días	Razón	1-100	Independiente	Medidas tendencia central y dispersión
Complicaciones	Infección en piel Conjuntivitis Hipertensión arterial Infección urinaria Candidiasis Trastorno hidroelectrolítico Cushing Hiperglicemia Bacteriemia Osteoporosis Eritema indurado de bazin Psicosis Tuberculosis Foliculitis TEP Anemia	Multinomial	1,2,3,4,5,6,7,8,9,10 11,12,13,14,15,16	Independiente	Frecuencia absoluta y relativa
Tiempo total seguimiento	Meses	Razón	1-60	Independiente	Medidas tendencia central y dispersión

8 MARCO REFERENCIAL

8.1 Marco Contextual

Este estudio se realizará en las instalaciones del Hospital Universitario de La Samaritana, con pacientes que fueron evaluados y manejados con diagnóstico de pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo durante el periodo 2008 - 2012. Se realizará la revisión de las historias clínicas de los pacientes, los resultados de patología y una valoración clínica de estos pacientes quienes asisten regularmente a sus controles por consulta externa.

8.2 Marco Legal

Esta investigación es categorizada como una Investigación sin riesgo, según el artículo 11 de la resolución N° 008430 de 1993 del 4 de Octubre de 1993.

9 CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	MESES AÑO 2013												MESES AÑO 2014					
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6
Planteamiento de la pregunta		x																	
Revisión Bibliográfica			x	x	X														
Protocolo de investigación						x	x												
Presentación a comité de investigación							x	x	x										
Actividad 1									x										
Actividad 2									x										
Actividad 3									x										
Recolección datos										x	x	x	x						
Análisis de resultados														x	x				
Discusión y conclusiones															x	x			
Sustentación final																	x		
Presentación documento y artículo final																		x	X

10 PRESUPUESTO

Rubro	Conto Unitario	Costo total		
			Investigadores	Otras fuentes
Personal	Epidemiólogo: Dermatólogo: 50.000/hora Médico: 20.000/hora	15 horas semanal/año 36.000.000 14.400.000	X	
Equipos				
Software	SPSS	500.000	X	
Material	Memoria USB Papelería e impresiones	35.000 100.000	X	
Total		51.035.000		

11 RESULTADOS

Se incluyeron 21 pacientes, 12(57%) del sexo masculino y 9(43%) del sexo femenino, la mayoría de raza mestiza (86%), residentes en Cundinamarca (81%), ubicados en áreas rurales el 62%, mientras que en zonas selváticas solo el 9.5%. Tabla 5. La mediana de edad fue 66 años, de acuerdo al tipo de pénfigo la edad promedio para PV fue de 62 años, para foliáceo de 49 años y para fogoselvagem de 29 años. Según los tipos de pénfigo, el PV fue el más común en el estudio, representando el 67% de los casos, el PF el menos común presentándose en un 14%, mientras que el fogoselvagem se presentó en un 19%. Tabla 6. La proporción de PV se presentó igual en ambos sexos, en el PF tuvo predominio por el sexo masculino con un 66%, al igual que el fogoselvagem con un 75%. Figura 1.

Tabla 5. Distribución porcentual de las *Características sociodemográficas*

Características Sociodemográficas	
Sexo	n (%)
Masculino	12 (57)
Femenino	9 (43)
Raza	
Mestizo	18 (86)
Indígena	3 (14)
Ocupación	
Hogar	11 (52)
Agricultura	6 (28,6)
Otros	4 (19)
Departamento de Colombia	
Cundinamarca	17 (81)
Amazonas	1 (4,8)
Boyacá	1 (4,8)
Guainía	1 (4,8)
Vaupés	1 (4,8)
Zona Residencia	
Urbana	6 (28,6)
Rural	13 (62)
Selvática	2 (9,5)

Gráfica 1. Distribución por sexo según el tipo de Pénfigo

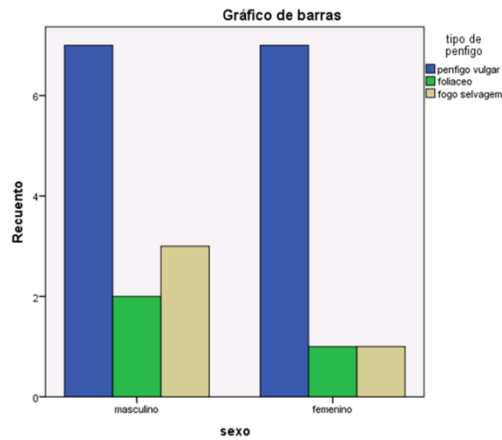


Tabla 6. Distribución porcentual de los Tipos de Pénfigo

Tipos de pénfigo	
Tipo de pénfigo	n (%)
Pénfigo Vulgar	14 (66,7)
Pénfigo Foliaceo	3 (14,3)
Fogo Selvagem	4 (19)

Dentro de los antecedentes personales, la enfermedad más frecuente fue la hipertensión arterial 5 pacientes (24%), seguido de diabetes mellitus con 4 pacientes (19%), dislipidemia 4 pacientes (19%) y gastritis 4 pacientes (19%). De los antecedentes personales autoinmunes solo se presentó hipotiroidismo en un paciente (5%) y dentro de las neoplasias hubo un caso de melanoma (5%). En los antecedentes familiares el más común fue la hipertensión arterial con 5 casos (24%), mientras que en autoinmunes solo hubo dos casos (9.5%) de artritis reumatoidea. Tabla 7.

Tabla 7. Distribución porcentual de los antecedentes personales y familiares

ANTECEDENTES	
ANTECEDENTES PERSONALES	n (%)
Hipertension arterial	5 (23,8)
Diabetes Mellitus	4 (19)
Dislipidemia	4 (19)
Gastritis	4 (19)
EPOC	3 (14,3)
Cardiopatía	2 (9,5)
Hipoacusia	2 (9,5)
Hiperplasia Prostatica Benigna	1 (4,8)
Hipotiroidismo	1 (4,8)
Leishmaniasis	1 (4,8)
Melanoma	1 (4,8)
Neoplasia no melanoma	1 (4,8)
Síndrome Metabólico	1 (4,8)
Miastenia Gravis	0
Timoma	0
FAMILIARES	
Familiar Hipertension Arterial	5 (23,8)
Familiar Cancer	3 (14,3)
Familiar Cardiovascular	3 (14,3)
Familiar Diabetes Mellitus	3 (14,3)
Familiar Artritis reumatoidea	2 (9,5)
Familiar Dislipidemia	1 (4,8)

Con respecto a las áreas del cuerpo comprometidas por el pénfigo todos los pacientes tuvieron compromiso del tronco, seguido en orden decreciente por cara, extremidades superiores, extremidades inferiores, boca, cuero cabelludo y mucosas. El sitio de inicio en PV fue boca con 50%, genitales 7%, esófago 7% (evidenciado por esofagogastroduodenoscopia) y piel 36%, en PF y fogoselvagem el 100% de las lesiones iniciaron en piel (Tabla 8); el porcentaje de superficie corporal comprometida en general fue del 68%.

Tabla 8. Distribución porcentual del sitio de inicio de las lesiones de acuerdo al tipo de pénfigo

Inicio de la lesiones según tipo de pénfigo			
Sitio Inicio de lesiones	Vulgar	Foliáceo	Fogo Selvagem
Boca	7(50)	0	0
Piel	5(35,7)	3(100)	4(100)
Genitales	1(7,1)	0	0
Esófago	1(7,1)	0	0

El promedio del tiempo de evolución previo a la consulta fue de 4 meses, los días requeridos hasta la mejoría fueron 15 y el número de hospitalizaciones fue de 2, la mediana de los días totales de hospitalización fue de 10 y la mediana del tiempo total de seguimiento fue de 30 días.

El 85.7% fue hospitalizado, 81% recibió prednisolona, 62% azatioprina, 48% metilprednisolona, 9.5% rituximab y el 5% recibió gammaglobulina. La dosis más usada para cada medicamento fue de prednisolona 1mg/kg/día, de azatioprina 100mg/día, gammaglobulina 400mg/kg/día y dos pacientes recibieron rituximab con 400 y 600 mg IV semanal respectivamente. Tabla 9. De acuerdo al tipo de pénfigo, los pacientes con PV recibieron el 86% prednisolona, el 64% azatioprina, el 50% metilprednisolona durante la hospitalización y un paciente (7%) recibió rituximab; de los pacientes con PF el 100% recibió prednisolona, el 66% azatioprina y 33% metilprednisolona; de los pacientes con fogoselvagem el 75% de los 3 casos recibieron prednisolona, azatioprina, y metilpredsilona, un caso recibió gammaglobulina más rituximab.

Tabla 9. Distribución porcentual del medicamento y dosis utilizada

Dosis utilizada durante el seguimiento	
	n (%)
Prednisolona	21 (100)
1mg/kg/día	14 (66,7)
1.5mg/kg/día	6 (28,6)
0.5mg/kg/día	1 (4,8)
Azatioprina	20 (95,2)
50mg/día	8 (38)
100mg/día	7 (33,3)
150mg/día	2 (9,5)
250mg/día	2 (9,5)
200mg/día	1 (4,8)
Rituximab	
400mg IV semanal	1 (4,8)
600 mg IV semanal	1 (4,8)
Gammaglobulina	
400mg/kg/día	1 (4,8)
Daps ona	0
Ciclofos famida	0
Mofetil Micofenolato	0

Con respecto al desenlace se presentaron dos muertes en los pacientes del PV, uno de ellos tenía un pánfago de difícil manejo y murió por una descompensación de su diabetes y el otro paciente murió durante la hospitalización del pánfago por sepsis y falla respiratoria. El 24% tuvo remisión sin tratamiento posterior, el 19% tuvo remisión con tratamiento mínimo, siendo este tipo de remisión el más frecuente entre los pacientes de PF (2 casos, 66%) y el 38% tuvo remisión con tratamiento pleno, este fue el tipo de remisión más observado en el PV (6 casos, 43%) y en fogoselvagem (2 casos, 50%). Se presentaron dos casos con recaídas, una de ella luego de la ingesta de amlodipino y la otra recaída tipo lupus like. Tabla 10. La mediana de edad de los pacientes con remisión sin tratamiento fue 24 años, de remisión con tratamiento mínimo fue 50 años y remisión con tratamiento pleno 67 años.

Tabla 10. Distribución porcentual del desenlace según el tipo de Pénfigo

DESENLACE	Vulgar	Foliaceo	Fogo Selvagem
Remision con Tratamiento pleno	6(42,8)	0	2(50)
Remision sin Tratamiento	3(21,4)	1(33)	1(25)
Remision con Tratamiento Minimo	2(14,28)	2(66)	0
Recaida por Amlodipino	1(7,1)	0	0
Recaida tipo lupus like	0	0	1(25)
Muerte	2(14,28)	0	0

Los pacientes que tuvieron remisión con tratamiento pleno durante la hospitalización fueron tratados con metilprednisolona (50%), azatioprina (50%) y prednisolona (62%); y durante el seguimiento el 100% fueron manejados con prednisolona y azatioprina. Los pacientes que tuvieron remisión con tratamiento mínimo fueron manejados durante la hospitalización en su totalidad con prednisolona, ninguno recibió metilprednisolona y solo un 25% con azatioprina, mientras que en el seguimiento el 100% recibió prednisolona y azatioprina. De los pacientes con remisión sin tratamiento durante la hospitalización el 60% recibió metilprednisolona, el 100% prednisolona, el 100% azatioprina, el 20% gammaglobulina y otro 20% rituximab, durante el seguimiento estos pacientes recibieron prednisolona y azatioprina el 100%, rituximab el 20% y gammaglobulina el 20%.

Las complicaciones más frecuentes fueron conjuntivitis bacteriana, sepsis, infecciones en piel, hipertensión arterial, infección urinaria, anemia, candidiasis oral, trastorno hidroelectrolítico y se encontraron casos aislados de eritema indurado de bazin, psicosis, tuberculosis y trombo embolismo pulmonar. Estas complicaciones se observaron más frecuentemente en el PV, mientras que en el PF y en el fogo selvagem se observaron menos complicaciones. Tabla 11.

Tabla 11. Distribución porcentual de las Complicaciones según el tipo de Pénfigo

COMPLICACIONES	Vulgar	Foliaceo	Fogo Selvagem
Infeccion en piel	4(28,5)	0	1(25)
Conjuntivitis	4(28,5)	2(66)	0
Hipertension Aretrial	3(21,4)	1(33)	0
Infeccion Urinaria	3(21,4)	0	1(25)
Candidiasis oral	3(21,4)	1(33)	0
Trastorno Hidroelectrolitico	2(14,28)	1(33)	1(25)
Cushing	2(14,28)	0	0
Hiperglicemia	2(14,28)	0	0
Bacteremia	2(14,28)	0	1(25)
Osteoporosis	1(7,1)	0	0
Eritema Indurado de Bazin	1(7,1)	0	0
Psicosis	1(7,1)	0	0
Tuberculosis	1(7,1)	0	0
Foliculitis	1(7,1)	0	0
Tromboembolismo pulmonar	1(7,1)	0	0
Anemia	1(7,1)	0	1(25)

12 DISCUSIÓN

El servicio de consulta externa de dermatología del hospital atiende en promedio 4.075 pacientes al año, de éstos el promedio de pacientes con diagnóstico de pénfigo entre 2008 a 2012 corresponde al 0.2%, similar a lo reportado en la literatura donde estudios hablan de una incidencia de PV del 0,076 a 5 por 100.000 personas año y de PF no endémico de 0.5 por 100.000 personas año. De los 21 pacientes de nuestro estudio el 57% fueron de sexo masculino, la mayoría fueron de raza mestiza y solo un 9.5% indígenas, a diferencia de lo reportado en PV que se presenta especialmente en población judía, de ascendencia ashkenazi^{2,4}. Reportes en la literatura exponen que el PV es más frecuente en el sexo masculino y el PF igual en ambos sexos, en este estudio se aprecia igual proporción de PV en ambos sexos 50% hombres y 50% mujeres, en el PF tuvo predominio por el sexo masculino con un 66%, al igual que el fogoselvagem con un 75%. La mediana de edad fue 66 años y de acuerdo al tipo de pénfigo encontramos que la edad promedio para PV fue de 62 años, para foliáceo de 49 años y para fogoselvagem de 29 años, similar a lo reportado para PF que tiene predominio en la edad media de la vida.^{6,7} La mortalidad debida a la enfermedad es alrededor del 14,2%⁵, en nuestro estudio la mortalidad fue de aproximadamente 10%.

La incidencia de la enfermedad es afectada por factores genéticos, ambientales, sociales y económicos. Sinha¹⁰ reporto que en un estudio de 171 pacientes con PV, el 21% de los pacientes tenían una enfermedad autoinmune comórbida, siendo más común la enfermedad tiroidea, el 84% tenía uno o más familiares con una enfermedad auto-inmune, siendo más común la diabetes tipo 1, y solo 2.9% de los familiares de los pacientes presentaron PV,

siendo más frecuente en los familiares de 1 grado de consanguinidad, aunque el pénfigo también se ha asociado a enfermedades comórbidas como el timoma y la miastenia gravis.^{4,10-13}

Dentro de los antecedentes personales, la enfermedad más frecuente fue la hipertensión arterial, seguida de diabetes mellitus, dislipidemia y gastritis, de las enfermedades autoinmunes solo se presentó hipotiroidismo en un 5% y dentro de las neoplasias, hubo un caso de melanoma (5%), no tuvimos ningún casos de timoma ni miastenia gravis. De los antecedentes familiares autoinmunes en nuestro estudio hubo un 9.5% de casos de artritis reumatoidea y el antecedente familiar más común fue la hipertensión arterial (24%).

Existen diversos agentes disparadores de la enfermedad, algunos de ellos son: penicilina, cefalosporinas, rifampicina, pirazolona, interferon, IECAS o fármacos con grupo tiol como captopril, piroxicam, propanolol, penicilamina, se ha descrito en PF el candesartan. También se ha asociado al virus del herpes, Epstein-Barr, citomegalovirus y el virus herpes humano tipo 8, embarazo, enfermedad de graves, alimentos que contienen allium, fenol, tiol o urushiol como Ajo, puerro, cebolla, radiación UV, malignidades, quemaduras solares y la mosca negra (*Simuliumnigrimanun*) en la forma endémica³⁻⁶. En un paciente de nuestro estudio se evidenció como disparador de la enfermedad el amlodipino.

El sitio de inicio en PV fue en la boca (50%), genitales (7%), esófago (7%) y piel (36%), el compromiso en uñas solo se presentó en un 5%. Es más frecuente que manifestaciones tempranas de PV ocurran en el tracto oro-faríngeo y luego en la piel, debido a la siguiente teoría: la desmogleina 1 en la piel puede compensar la ausencia de la desmogleina 3.^{14,15}. También pueden presentarse algunos cambios en las uñas siendo más frecuente

cuando la enfermedad es severa y de larga duración, en un estudio realizado con 79 pacientes se encontró compromiso de uñas en el 34%.¹⁶

Los esteroides sistémicos se han utilizado como tratamiento de primera línea en pénfigo desde 1950¹⁷⁻¹⁹ y algunos expertos sugieren dosis de 1-2 mg/kg/día.^{18,20,21} El tratamiento con un glucocorticoide oral más un ahorrador de esteroide parece ser el tratamiento más efectivo, además se ha visto un efecto economizador de esteroides significativo cuando se combina en comparación con prednisona sola¹⁷⁻²⁰. De los pacientes con pénfigo vulgar el 86% recibió prednisolona, el 64% azatioprina, el 50% metilprednisolona durante la hospitalización, de los pacientes con pénfigo foliáceo el 100% recibió prednisolona, el 66% azatioprina y el 33% metilprednisolona; y de los pacientes con fogoselvagem el 75% de los 3 casos recibieron prednisolona, azatioprina, y metilpredsilona. La dosis más usada en nuestro estudio de prednisolona fue de 1mg/kg/día.

Se ha reportado el uso exitoso de rituximab en más de 130 casos de PV y PF resistente, en un estudio reciente se observó una remisión completa para pénfigo vulgar y foliáceo de un 40%, y la tasa de recaída fue del 13 y 18% respectivamente.²² De los pacientes de PV solo un paciente (7%) recibió rituximab, quien falleció, de los pacientes de Fogoselvagem solo un caso recibió gammaglobulina más rituximab y presento remisión sin tratamiento. La combinación de Rituximab e Inmunoglobulinas endovenosas fue reportada en un estudio que incluyó 11 pacientes con pénfigo vulgar que no respondieron a altas dosis de corticoesteroides orales, 9 de los 11 pacientes presentaron mejoría completa, sin necesidad de ningún otro inmunosupresor durante el seguimiento.²³

Las complicaciones presentadas en el estudio son similares a las reportadas por los efectos adversos de los medicamentos usados en pénfigo, las más resaltantes fueron conjuntivitis

bacteriana, sepsis, infecciones en piel, anemia, candidiasis oral, trastorno hidroelectrolítico, eritema indurado de bazin, psicosis, tuberculosis y trombo embolismo pulmonar.^{2, 12,19}

13 CONCLUSIONES

Este estudio descriptivo muestra varias características particulares de la presentación del pénfigo en nuestra población, algunos hallazgos que resaltan son: la mayoría de los pacientes fueron de sexo masculino, mestizos, dedicados al hogar y residentes en áreas rurales de Cundinamarca. El tipo de pénfigo más frecuente fue el PV, seguido del Fogoselvagem y por último el PF. Los sitios del cuerpo más comprometidos fueron tronco, cara y extremidades, además la mitad de los pacientes con PV iniciaron con lesiones en boca. Se observó que el pénfigo puede comprometer todas las edades, pero hubo un mayor compromiso del PV en adultos mayores, de PF en la edad media de la vida y del Fogoselvagem en jóvenes. La mayoría respondieron al tratamiento con esteroides y azatioprina, solo dos casos recibieron adicional a esto rituximab y gammaglobulina, y uno de los pacientes que recibió ésta combinación presento remisión sin tratamiento. Se observó como la edad influyó en la recuperación de los pacientes ya que los pacientes que murieron y la mayoría de los que tenían remisión con tratamiento pleno, eran adultos mayores, de los que tuvieron remisión sin tratamiento muchos eran jóvenes y de los que estaban en la edad media de la vida, la mayoría tenían remisión con tratamiento mínimo. Llama también la atención que más de la mitad de los pacientes presentaron una consulta tardía posterior a la aparición de las lesiones, que la mayoría tenían gran compromiso en su superficie corporal y que la mayoría tuvo que ser hospitalizado. Gran parte de las complicaciones se presentaron en los pacientes con PV, además se encontraron algunos casos especiales como la asociación a melanoma, y el amlodipino como disparador de la enfermedad.

Futuros estudios clínicos son requeridos para tener una mejor noción acerca del comportamiento heterogéneo y severidad de pénfigo en nuestra población, además para conocer la incidencia y prevalencia de esta enfermedad en los diferentes grupos y poblaciones en Colombia.

14 BIBLIOGRAFIA

1. Gupta VK, Kelbel TE, Nguyen D, et al. A globally available internet-based patient survey of pemphigus vulgaris: Epidemiology and disease characteristics. *Dermatol Clin.* 2011;29(3):393-404.
2. Castellanos Íñiguez A, Guevara Gutiérrez E. Pénfigo vulgar. *Dermatología Rev Mex.* 2011;55(2):73-83.
3. Cortés C, Peñaranda E, Rodríguez M. Fogo selvagem: Reporte de dos casos y revisión del tema. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2012;20(2):183-186.
4. Venugopal SS, Murrell DF. Diagnosis and clinical features of pemphigus vulgaris. *Dermatol Clin.* 2011;29(3):373-380.
5. Abreu A. Pénfigo foliáceo endémico, situación en Colombia. *Acta Med Colomb Vol.* 1996;21(1):27-34.
6. Culton D, Qian Y, Li N, et al. Advances in pemphigus and its endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) phenotype: A paradigm of human autoimmunity. *J Autoimmun.* 2008;31(4):311-324.
7. Sánchez-Pérez J, García-Díez A. Pénfigo. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96(6):329-356.
8. Valencia Ocampo OJ, Velásquez - Lopera MM. Inmunopatogenia del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo. *Iatreia.* 2011;24(3):272-286.

9. Baroni A, Lanza A, Cirillo N, Brunetti G, Ruocco E, Ruocco V. Vesicular and bullous disorders: Pemphigus. *Dermatol Clin.* 2007;25(4):597-603.
10. Frew JW, Martin LK, Murrell DF. Evidence-based treatments in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin.* 2011;29(4):599-606.
11. Mignogna MD, Fortuna G, Leuci S, Ruoppo E. Oropharyngeal pemphigus vulgaris and clinical remission
A long-term, longitudinal study. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11(2):137-145.
12. Edgin WA, Pratt TC, Grimwood RE. Pemphigus vulgaris and paraneoplastic pemphigus. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America.* 2008;20(4):577-584.
13. Sinha AA. The genetics of pemphigus. *Dermatol Clin.* 2011;29(3):381-391.
14. Robati RM, Rahmati-Roodsari M, Dabir-Moghaddam P, et al. Mucosal manifestations of pemphigus vulgaris in ear, nose, and throat; before and after treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(6):e249-e252.
15. Malik M, Tal A, Ahmed AR. Anal involvement in pemphigus vulgaris. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(4):500-506.
16. Tosti A, André M, Murrell DF. Nail involvement in Autoimmune bullous disorders. *Dermatol Clin.* 2011;29(3):511-513.
17. Singh S. Evidence-based treatments for pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, and bullous pemphigoid: A systematic review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology 2011;77(4):456-469.

18. Perez OA, Patton T. Novel therapies for pemphigus vulgaris
An overview. *Drugs Aging*. 2009;26(10):833-846.
19. Martin LK, Werth VP, Villaneuva EV, Murrell F. A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J AM ACAD DERMATOL*. 2011;64(5):903-908.
20. Carr DR, Heffernan MP. Innovative uses of rituximab in dermatology. *Dermatol Clin*. 2010;28(3):547-557.
21. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1173:683-691.
22. Schmidt E, Seitz C, Benoit Sea. Rituximab in autoimmune bullous diseases: Mixed responses and adverse effects. *Br J Dermatol* 2007. 2007;156(2):352-356.
23. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. **Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin.** *N Engl J Med*. 2006;355:1772-1779.