

UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

**Descripción sociodemográfica y  
clínica de los pacientes con pénfigo  
atendidos en el Hospital Universitario  
De La Samaritana de la ciudad de  
Bogotá durante los años 2016 a 2020**

**Laura Carolina Camacho Pérez**

Universidad Nacional De Colombia  
Facultad de Medicina  
Especialización en Dermatología  
Bogotá-Colombia.  
2020.

**Descripción sociodemográfica y clínica  
de los pacientes con pénfigo atendidos  
en el Hospital Universitario De La  
Samaritana de la ciudad de Bogotá  
durante los años 2016 a 2020**

**Laura Carolina Camacho Pérez**

Proyecto para aportar al título de especialista en:

Dermatología

Asesora temática:

Carolina Ivette Cortes Correa  
Dermatóloga-Universidad Nacional de Colombia.

Universidad Nacional De Colombia  
Facultad de Medicina  
Especialización en Dermatología  
Bogotá-Colombia.

2020.

**RESUMEN:**

**Objetivo:** Realizar la descripción sociodemográfica y clínica de los pacientes con pénfigo atendidos en el Hospital Universitario De La Samaritana de la ciudad de Bogotá durante los años 2016 a 2020.

**Pacientes y métodos:** Estudio observacional, descriptivo tipo serie de casos. Incluye a 21 pacientes con diagnóstico confirmado de pénfigo atendidos en el Hospital Universitario De La Samaritana durante los años 2016 a 2020.

**Resultados:** El sexo masculino fue el más frecuente con 52,3%. La media de edad fue de 55 años (DE 17,9 años). La mediana de tiempo de evolución del pénfigo fue de 7 meses (RIQ 8,2 meses), con un promedio de evolución de las lesiones de 12,83 meses previo al diagnóstico. El tipo de pénfigo más frecuente fue vulgar con 47,6%. La región anatómica más comprometida por el pénfigo fue la cabeza con 90,47% y el compromiso en mucosas estuvo presente 71,42% de los casos. En los 21 pacientes se realizó biopsia de piel, siendo concordante con el diagnóstico de pénfigo en el 95,23%. Los hallazgos en la biopsia más comunes fueron acantolisis en el 71,42%, seguido de imagen en lapida en el 47,61%. Se realizó la inmunofluorescencia directa en 20 pacientes lo cual corresponde al 95,23% de la muestra, siendo en 17 pacientes (80,95%) compatibles con el diagnóstico de pénfigo. 20 pacientes recibieron tratamiento tópico, en el 71,42% se utilizó emoliente, corticoide en el 61,90% y antibiótico en el 9,52%. 21 pacientes recibieron tratamiento sistémico, en el 100% de los casos se utilizó corticoide sistémico y Azatioprina seguido de Rituximab con 42,85% e inmunoglobulina IV con 23,8%. La remisión se observó en el 42,85% y la recidiva en el 57,14%. Hubo una mortalidad del 9,52%.

**Palabras clave:** Pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, Rituximab, epidemiología

**ABSTRACT:**

**Objective:** To carry out the epidemiological and clinical description of patients with pemphigus attended at the University Hospital De La Samaritana in the city of Bogota during the years 2016 to 2020.

**Patients and methods:** Observational study, descriptive type series of cases. Includes 21 patients with confirmed diagnosis of pemphigus seen at the Hospital Universitario De La Samaritana during the years 2016 to 2020.

**Results:** The male sex was the most frequent with 52.3%. The mean age was 55 years (SD 17.9 years). The median time of evolution of pemphigus was 7 months (IQR 8.2 months), with an average evolution of the lesions of 12.83 months prior to diagnosis. The most frequent type of pemphigus was vulgar with 47.6%. The anatomical region most compromised by pemphigus was the head with 90.47% and mucosal involvement was present in 71.42% of the cases. In the 21 patients a skin biopsy was performed, being consistent with the diagnosis of pemphigus in 95.23%. The most common biopsy findings were acantholysis in 71.42%, followed by a tumbstones image in 47.61%. Direct immunofluorescence was performed in 20 patients, which corresponds to 95.23% of the sample, being in 17 patients (80.95%) compatible with the diagnosis of pemphigus. 20 patients received topical treatment, 71.42% used an emollient, a corticosteroid in 61.90% and an antibiotic in 9.52%. 21 patients received systemic treatment, in 100% of the cases in which systemic corticosteroid and Azathioprine were used, followed by Rituximab with 42.85% and IV immunoglobulin with 23.8%. Remission was recorded in 42.85% and relapse in 57.14%. There was a mortality of 9.52%.

**Key words:** Pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, Rituximab, epidemiology

## TABLA DE CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>2. JUSTIFICACION.....</b>	<b>8</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>9</b>
<b>3.1 Formulación Del Problema .....</b>	<b>10</b>
<b>3.2 Sistematización Del Problema .....</b>	<b>10</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>11</b>
<b>4.1 Objetivo general.....</b>	<b>11</b>
<b>4.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>11</b>
<b>5. MARCO METODOLÓGICO.....</b>	<b>12</b>
<b>5.1 Tipo De Estudio.....</b>	<b>12</b>
<b>5.2 Tamaño de muestra .....</b>	<b>12</b>
<b>5.3 Tipo de muestreo.....</b>	<b>12</b>
<b>5. 4 Hipótesis.....</b>	<b>12</b>
<b>5.5 Criterios de inclusión.....</b>	<b>12</b>
<b>5.6 Criterios de exclusión .....</b>	<b>13</b>
<b>5.7 Operacionalizacion de las variables: .....</b>	<b>13</b>
<b>5.8 Procedimiento y método de recolección:.....</b>	<b>16</b>
<b>5.9 Análisis estadístico: .....</b>	<b>16</b>
<b>7. MARCO TEORICO .....</b>	<b>17</b>
<b>6.1 Epidemiología: .....</b>	<b>17</b>
<b>6.2 Etiología y Patogénesis:.....</b>	<b>18</b>
<b>6.3 Tipos de pénfigo<sup>(16)</sup>: .....</b>	<b>20</b>
<b>6.4 Manifestaciones clínicas:.....</b>	<b>20</b>
<b>6.4.1 Pénfigo vulgar:.....</b>	<b>20</b>
<b>6.4.2 Pénfigo foliáceo: .....</b>	<b>21</b>
<b>6.4.3 Pénfigo paraneoplásico: .....</b>	<b>21</b>
<b>6.4.4 Pénfigo herpetiforme: .....</b>	<b>22</b>
<b>6.4.5 Pénfigo por IgA:.....</b>	<b>22</b>
<b>6.5 Diagnostico:.....</b>	<b>23</b>

6.5.1 Histopatología.....	23
6.5.2 Inmunofluorescencia:.....	24
6.6 Tratamiento:.....	26
6.6.1 Corticoides:.....	26
6.5.2 Inmunosupresores ahorradores de corticoesteroides:.....	27
6.5.3 Inmunoglobulina endovenosa:.....	29
6.5.4 Rituximab:.....	30
6.5.5 Otros agentes terapéuticos:.....	31
7. CONSIDERACIONES ETICAS Y CONFLICTOS DE INTERES .....	33
8. CRONOGRAMA.....	34
9. RECURSOS.....	35
10. RESULTADOS.....	37
11. DISCUSIÓN.....	53
14. BIBLIOGRAFÍA .....	64

## 1. INTRODUCCIÓN.

El pénfigo hace parte de las enfermedades ampollosas autoinmunes y se caracteriza clínicamente por la presencia de ampollas y vesículas que pueden comprometer las mucosas y/o la piel, estos datos semiológicos deben estar acompañados de reportes de histología donde se observe la acantolisis, un signo característico de la enfermedad. A pesar de ser una entidad poco frecuente, puede presentar altas tasas de morbimortalidad si no recibe tratamiento, siendo los corticoides la piedra angular, sin embargo en los últimos años el uso de terapia biológica como el Rituximab se ha posicionado como primera línea terapéutica. El presente trabajo de investigación pretende realizar una descripción sociodemográfica y clínica de los pacientes atendidos en el Hospital Universitario De La Samaritana durante los años 2016 a 2020, permitiendo caracterizar este tipo de población y aportar datos objetivos acerca de la enfermedad.

## 2. JUSTIFICACION

El término pénfigo define un grupo de enfermedades autoinmunes que comprometen la piel y mucosas y se caracterizan por la presencia de ampollas debidas al depósito de inmunoglobulina G intraepidérmica, dirigida contra componentes de las uniones de los queratinocitos, lo que lleva a ruptura de los desmosomas, hallazgo histopatológico conocido como acantolisis.

Clásicamente se ha dividido la enfermedad en cuatro tipos principales: pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico y pénfigo por IgA, y cada uno de estos presenta características clínicas y diagnosticas diferentes<sup>(1)</sup>.

Es importante realizar una caracterización epidemiológica y clínica de los pacientes atendidos por pénfigo en el Hospital Universitario De La Samaritana durante un periodo de 4 años para obtener datos que permitan conocer el comportamiento de esta enfermedad en población local, teniendo en cuenta que el Hospital De La Samaritana es el centro clínico más importante de referencia del departamento de Cundinamarca, aportando datos claves sobre la enfermedad en esta distribución geográfica. Esta investigación pretender obtener información relevante acerca de variables sociodemográficas, grupos etarios más afectados, clínica, tipos de pénfigo, hallazgos histológicos y de inmunofluorecencia, tratamiento y posibles complicaciones. Toda esta información será un referente local y nacional que permitirá entender de una forma más objetiva la historia natural de esta patología en población colombiana, beneficiando a futuro a los pacientes que padecen de pénfigo y a la comunidad académica en general.



### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El término pénfigo denomina a un grupo de dermatosis autoinmunes secundarias al desarrollo de auto anticuerpos contra las proteínas desmosómicas de la epidermis, lo cual ocasiona la aparición de lesiones como vesículas y ampollas que afectan la piel y las mucosas<sup>(2,3)</sup>, comprometiendo la calidad de vida de los pacientes, aumentando así las tasas de morbilidad y mortalidad.

La incidencia anual de pénfigo es de 0,7 por millón de habitantes en Finlandia hasta de 16,1 por millón de habitantes en Israel, lo cual permite inferir una susceptibilidad genética y poblacional según la distribución geográfica. Con respecto a los datos sobre la mortalidad, antes de 1950 esta era cercana al 75%, pero disminuyó drásticamente gracias a la introducción de los corticoides sistémicos y tópicos en su tratamiento; la tasa de mortalidad actual es cercana al 3,2% cuando es comparada en pacientes sin pénfigo, siendo las principales causas de muerte atribuidas a complicaciones infecciosas como la neumonía y la sepsis<sup>(4)</sup>.

Entre los años de 1982 y 1986 en el *British Journal of Dermatology* se publicó una epidemia registrada en una zona rural de Colombia, en el municipio de El Bagre-Antioquia en donde 21 pacientes presentaron *fogo selvagem*, una variante clínica del pénfigo foliáceo; en su mayoría se trató de hombres mestizos, granjeros y/o mineros, con una edad media de 44 años<sup>(5)</sup>, constituyéndose este el primer reporte de la enfermedad en la literatura Colombiana.

Actualmente en Colombia existe pocos estudios acerca del comportamiento local de los pénfigos y en su mayoría corresponden a revisiones de tema y reportes de casos<sup>(6)</sup>.

Se puede decir que el pénfigo corresponde a un grupo de dermatosis con una alta morbilidad y mortalidad si no recibe tratamiento, con una incidencia baja en su frecuencia de presentación y con una escases de datos regionales importantes que impulsan la necesidad de desarrollar trabajos de investigación acerca del tema.

### **3.1 Formulación Del Problema**

¿Cuál es la descripción epidemiológica y clínica de los pacientes con pénfigo atendidos en el Hospital Universitario De La Samaritana de la ciudad de Bogotá durante los años 2016 a 2020?

### **3.2 Sistematización Del Problema**

¿Cuáles son las variables sociodemográficas en los pacientes con pénfigo?

¿Cuáles son los diferentes tipos de pénfigo en la población de estudio?

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas en los pacientes con pénfigo?

¿Cuáles son los resultados de las pruebas diagnósticas en los pacientes con pénfigo?

¿Cuáles son los tratamientos recibidos en los pacientes con pénfigo?

¿Cuáles son las complicaciones en la población objeto de investigación?

## **4. OBJETIVOS.**

### **4.1 Objetivo general.**

1. Realizar la descripción sociodemográfica y clínica de los pacientes con pénfigo atendidos en el Hospital Universitario De La Samaritana de la ciudad de Bogotá durante los años 2016 a 2020.

### **4.2 Objetivos específicos.**

1. Describir las variables sociodemográficas en los pacientes con pénfigo.
2. Identificar los diferentes tipos de pénfigo en la población de estudio.
3. Determinar las manifestaciones clínicas en los pacientes con pénfigo.
4. Caracterizar los resultados de las pruebas diagnósticas en los pacientes con pénfigo.
5. Describir los tratamientos recibidos en los pacientes con pénfigo.
6. Determinar las complicaciones en la población objeto de investigación.

## **5. MARCO METODOLÓGICO.**

### **5.1 Tipo De Estudio**

Observacional, descriptivo, retrospectivo, serie de casos.

### **5.2 Tamaño de muestra**

Por ser un estudio descriptivo no se realiza cálculo de tamaño de muestra, se realizará el análisis en todos los pacientes con pénfigo que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

### **5.3 Tipo de muestreo**

El muestreo será no probabilístico a conveniencia.

### **5. 4 Hipótesis**

Por ser un estudio descriptivo no existe una hipótesis nula ni alterna.

### **5.5 Criterios de inclusión**

- Paciente mayor de 18 años
- Diagnóstico de pénfigo realizado por dermatólogo.
- Diagnóstico clínico, histológico y/o de inmunofluorecencia directa compatible con pénfigo.
- Paciente atendido en el Hospital Universitario De La Samaritana sede Bogotá.

- Paciente que ingreso entre el primero desde el 1ero de Enero del año 2016 al 30 de Junio del año 2020.
- Paciente con seguimiento mínimo de 6 meses.

### **5.6 Criterios de exclusión**

- Pacientes con otras enfermedades dermatológicas y ampollas autoinmunes que pueden alterar los resultados clínicos, de la biopsia o de la inmunofluorecencia.
- Registros de historias clínicas deficientes que impidan la extracción adecuada de las variables de estudio.
- Pacientes < 18 años.

### **5.7 Operacionalizacion de las variables:**

**TABLA 1. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES.**

Variable	Definición Operacional	Naturaleza	Escala	Categoría
<b>Edad</b>	Edad registrada en la historia clínica	Cuantitativa	Razón Discreta	Edad en años cumplidos.
<b>Sexo</b>	Sexo registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
<b>Régimen de afiliación.</b>	Régimen de afiliación registrado en la historia clínica.	Cualitativa	Nominal Policotómica	1. Subsidiado 2. Contributivo 3. Particular. 4. Vinculado.
<b>EPS</b>	EPS registrada en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Policotómica	Nombre de la EPS
<b>Procedencia</b>	Procedencia registrada en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Rural. 2. Urbana.
<b>Ciudad de procedencia.</b>	Ciudad de procedencia registrada en la historia clínica.	Cualitativa	Nominal Policotómica	Nombre de la ciudad de procedencia.
<b>Ocupación.</b>	Ocupación registrada en la historia clínica.	Cualitativa	Nominal Policotómica	Nombre de la ocupación del paciente.
<b>Tiempo de evolución de la enfermedad</b>	Tiempo de evolución de la enfermedad registrada en la historia clínica.	Cuantitativa	Razón Discreta	Meses
<b>Tipo de pénfigo</b>	Tipo de pénfigo registrado en la historia clínica.	Cualitativa	Nominal Policotómica	1. Vulgar 2. Foliáceo. 3. Paraneoplásico. 4. IgA 5. Vegetante. 6. Herpetiforme. 7. Por Medicamentos. 8. Fogo Selvagem 9. Cicatricial
<b>Compromiso de la piel y mucosas</b>	Tipo de compromiso de la piel y mucosas registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Policotómica	1. Piel 2. Mucosas 3. Piel y mucosas.
<b>Región del cuerpo comprometida.</b>	Región del cuerpo comprometida registrada en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Policotómica	1. Cabeza. 2. Cuello. 3. Tronco. 4. Miembros superiores. 5. Miembros inferiores. 6. Mucosa oral. 7. Mucosa anal. 8. Vulva y/o vagina. 9. Otros
<b>Superficie corporal comprometida.</b>	Superficie corporal registrada en la historia clínica	Cuantitativa	Razón Discreta	Porcentaje de superficie corporal comprometida.
<b>Signos clínicos de la lesión en piel</b>	Semiología de la lesión dermatología registrada en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Policotómica	1. Eritema 2. Erosión 3. Costra 4. Ampolla 5. Vesícula 6. Pápula 7. Úlcera 8. Otra
<b>Signos de Nikolsky</b>	Signos de Nikolsky registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
<b>Biopsia</b>	Registro de realización de biopsia en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Se realiza 2. No se realiza

<b>Biopsia compatible con pénfigo.</b>	Reporte de biopsia registrada en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Compatible con pénfigo 2. No compatible con pénfigo.
<b>Hallazgos en la biopsia</b>	Hallazgos registrados en la biopsia	Cualitativa	Nominal Policotómica	1. Acantólisis 2. Células de Tzanck 3. Imagen en lapida. 4. Ampollas intraepiteliales. 5. Neutrófilos 6. Eosinófilos. 7. Hendidura suprabasal 8. Hendidura granulosa 9. Espongiosis eosinofílica 10. Necrosis de queratinocitos. 11. Otros cambios.
<b>Inmunofluorecencia directa</b>	Se realiza inmunofluorecencia según registros de historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Se realiza 2. No se realiza
<b>Resultado de inmunofluorecencia directa compatible con el diagnóstico de pénfigo.</b>	Reporte de inmunofluorecencia directa compatible con pénfigo	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Compatible con pénfigo 2. No compatible con pénfigo.
<b>Hallazgos en la inmunofluorecencia directa</b>	Hallazgos reportados en la inmunofluorecencia directa	Cualitativa	Nominal Policotómica	1. Depósito de IgG 2. Depósito de IgM 3. Depósito de IgA 4. Depósito de C3
<b>Inmunofluorecencia indirecta</b>	Se realiza inmunofluorecencia según registros de historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Se realiza 2. No se realiza
<b>Resultado de inmunofluorecencia indirecta compatible con el diagnóstico de pénfigo.</b>	Reporte de inmunofluorecencia directa compatible con pénfigo	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Compatible con pénfigo 2. No compatible con pénfigo.
<b>Hallazgos en la inmunofluorecencia indirecta</b>	Hallazgos reportados en la inmunofluorecencia directa	Cuantitativa	Razón Discreta	Títulos de IgG
<b>Tratamiento tópico vs tratamiento sistémico</b>	Tratamiento registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Policotómica	1. Tratamiento tópico 2. Tratamiento sistémico. 3. Tratamiento combinado
<b>Tipo de tratamiento tópico</b>	Tratamiento registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Policotómica	1. Emoliente 2. Corticoide 3. Antibiótico 4. Otro
<b>Tratamiento sistémico</b>	Tratamiento registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Policotómica	1. Corticoide sistémico 2. Azatioprina 3. Micofenolato 4. Inmunoglobulina IV 5. Rituximab 6. Metotrexate 7. Ciclofosfamida 8. Dapsona 9. Otro
<b>Numero de tratamientos sistémicos utilizados</b>	Numero de tratamiento registrados en la historia clínica	Cualitativa	Ordinal	1. Uno 2. Dos. 3. Tres 4. Cuatro o mas
<b>Evolución de la enfermedad</b>	Recidiva o remisión registrada en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Remisión 2. Recidiva
<b>Complicaciones registradas</b>	Complicación registrada en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Policotómica	Complicación específica
<b>Muerte intrahospitalaria</b>	Muerte registrada en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Si 2. No

### **5.8 Procedimiento y método de recolección:**

Como residente de dermatología de la Universidad Nacional De Colombia previa aprobación del comité de ética e investigación del Hospital Universitario De La Samaritana, realizare una revisión de las bases de datos de la institución, filtrando la información en una base de datos de Excel por fecha, especialidad y teniendo en cuenta los códigos CIE10: Pénfigo Vulgar L100, Pénfigo Vegetante L101, Pénfigo Foliáceo L102, Pénfigo Brasileño L103, Pénfigo inducido por drogas L105, Pénfigo no especificado L109 y otros pénfigos L108, posteriormente se realizara la revisión en la historia clínica para determinar cuáles historias cumplen con los criterios de inclusión y exclusión, los datos serán extraídos de forma directa a una base de datos de Excel tomando como base el cuadro de operacionalizacion de las variables, para luego ser analizada en el SPSS.

### **5.9 Análisis estadístico:**

La base de datos se registrara en Excel versión 2013 y se analizara en el paquete estadístico SPSS versión 21. El análisis univariado se realizara por medio de un estadístico descriptivo determinando frecuencias absolutas y relativas en las variables cualitativas y en el caso de las variables cuantitativas se realizan medidas de tendencia central, medidas de dispersión o medidas de posición (utilizando media y desviación estándar cuando la variable numérica sigue la distribución normal o mediana, rango intercuartil y percentiles en el caso contrario). Para determinar la distribución normal de las variables numéricas se utilizó el estadístico de Kolmogorov-Smirnov (estadístico K-S) si existen 50 o más pacientes, o el estadístico de Shapiro Wilk (estadístico S-W) si el estudio está comprendido por menos de 50 pacientes; con lo cual un valor p igual o mayor a 0.05 sigue la normalidad y un valor  $p < 0,05$  se interpreta como distribución que no sigue la curva de distribución normal, además se realizaran tablas y gráficos según la naturaleza de las variables precedidas de su respectivo análisis e interpretación.



## 7. MARCO TEORICO

### 6.1 Epidemiologia:

Los pénfigos son un grupo de trastornos crónicos que se caracterizan por la presencia de ampollas en la piel y en las membranas mucosas, en el cual una serie de auto anticuerpos se dirigen contra las moléculas de adhesión célula-célula de los queratinocitos, causando así la pérdida de adherencia, fenómeno conocido como acantolisis<sup>(7)</sup>.

La forma más común de pénfigo es el tipo vulgar<sup>(4)</sup>, con una incidencia anual a nivel mundial que varía de 0.7 a 5 casos nuevos por millón, viéndose influenciado por la etnia y la localización geográfica; razón por la que en ciertas poblaciones judías se han descrito incidencias más altas. La edad media de inicio de la enfermedad es de 50 a 60 años, aunque muchos otros casos se han descrito en los extremos de la vida; la distribución según el sexo se ha reportado de forma similar, con una relación hombre mujer<sup>(8)</sup> de 1: 1.

La incidencia y diversas formas de presentación del pénfigo varían dependiendo de la región del planeta, por ejemplo; el pénfigo vulgar es más común en Europa y en los Estados Unidos, mientras el pénfigo foliáceo es más común en el norte de África, Turquía y en América del sur. El pénfigo foliáceo endémico (conocido también como *fogo salvagem* o pénfigo foliaceus brasileño) es una variante de la enfermedad que se diagnostica con mayor frecuencia en algunas áreas de Brasil y otras áreas subdesarrolladas del mundo, incluidos Túnez y Colombia<sup>(9)</sup>.

Algunos otros autores describen que existe una ligera predominancia del pénfigo en el sexo femenino y que aunque se ha descrito la edad de inicio de la enfermedad entre los 50 y 60 años, este dato es más observado en población europea, porque descripciones epidemiológicas en otras regiones del mundo ubican la edad de inicio entre los 30 a 50 años; además se ha observado que los pacientes con pénfigo

cursan con un riesgo de mortalidad más alto que la población general, teniendo 3 veces más riesgos de morir en comparación con poblaciones sin la enfermedad<sup>(10)</sup>.

## **6.2 Etiología y Patogénesis:**

La etiología y la patogenia del pénfigo vulgar no están del todo dilucidadas, pero se conoce que existe un trasfondo genético fuerte, esto en parte por las descripciones en diversos grupos étnicos como en el caso de los judíos Ashkenazis y de las personas de origen mediterráneo e indio, quienes son particularmente más susceptibles, presentando un vínculo con los alelos HLA de clase II.

El evento que da origen al pénfigo vulgar no está claro, pero se desarrollan auto anticuerpos circulantes de tipo IgG, dirigidos particularmente contra la cadherina intercelular desmogleina 3 (Dsg3) en los desmosomas de epitelio escamoso estratificado<sup>(11)</sup>.

La anomalía básica en todas las formas de pénfigo es la separación de queratinocitos entre sí, proceso denominado acantolisis. Es de aclarar que todas las formas de pénfigo están relacionadas con la circulación de auto anticuerpos contra diversas proteínas de unión de los queratinocitos, los cuales están presentes en el 80% de los pacientes con enfermedad activa<sup>(12)</sup>.

Estos auto anticuerpos fueron descritos por primera vez en 1964 por Beutner y Jordon, se sabe desde entonces que atacan a moléculas de adhesión dependientes de calcio como la desmogleina 1 (se expresa principalmente en la piel) y la desmogleina 3 (se expresa principalmente en las mucosas), formando un proceso de múltiples etapas en la patogénesis de los pénfigos la cual inicia con la unión de las IgG contra la membrana queratinocítica y posterior activación subsiguiente de diversos mecanismos de apoptosis, contracción de las células basales (acantolisis temprana) y la internalización de las desmogleinas extra-desmosomales; logrando el desprendimiento célula a célula, llevando a la formación de hendiduras

suprabasales (acantolisis avanzada) y a la subsecuente separación de las capas epidérmicas, lo que clínicamente se traduce como ampollas<sup>(13,14)</sup>.

En el caso del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo existe asociación a los alelos HLA que presentan auto antígenos de desmogleína 1 y 3, luego de esta presentación se generan linfocitos B y T auto-reactivos, conllevando a las manifestaciones clínicas de dichas patologías; todo esto es relacionado con una pérdida de tolerancia inmune periférica y desequilibrio entre linfocitos auto-reactivos y linfocitos T reguladores<sup>(1)</sup>.

En el pénfigo paraneoplásico existen algunas hipótesis acerca de su patogénesis como lo es el mimetismo antigénico; en el cual la respuesta inmune humoral desencadenada contra el tumor produce anticuerpos cruzados contra células normales; también se ha descrito la producción de auto anticuerpos por parte de las células tumorales que reaccionan contra las proteínas epidérmicas y además se ha documentado la intermediación de linfocitos TCD 8 +, células natural Killer y macrófagos<sup>(6)</sup>. En este subtipo se ha evidenciado la presencia de múltiples autoanticuerpos contra diversos componentes de las uniones de queratinocitos, no solamente las desmogleínas sino también las desmoplaquinas como la periplaquina y envoplaquina y los antígenos del pénfigoide ampolloso, lo cual explica las manifestaciones clínicas polimorfas evidenciadas en estos pacientes. Existe una asociación bien apoyada entre el pénfigo paraneoplásico con diversos tipos de neoplasias, siendo más frecuente su asociación con malignidad hematológica como el linfoma no-Hodgkin, la leucemia linfocítica crónica y la enfermedad de Castleman, otras neoplasias asociadas son los sarcomas, melanoma maligno y diversos tipos de carcinomas epiteliales<sup>(8)</sup>.

A diferencia de los demás tipos de pénfigo, el pénfigo por IgA se caracteriza por el depósito de esta inmunoglobulina en los queratinocitos, observándose infiltración de neutrófilos y acantolisis<sup>(14)</sup>.

En el pénfigo cicatricial el factor autoinmune tiene un factor primordial, se sabe que un desencadenante (virus o medicamentos) podría generar auto anticuerpos con afectación principal hacia la membrana basal, sus principales antígenos serían el

antígeno de penfigoide ampollar 2, la integrina beta 4 (compromiso ocular) y la integrina<sup>(15)</sup> beta 6 (mucosas o piel).

### 6.3 Tipos de pénfigo<sup>(16)</sup>:

- **Pénfigo vulgar** que puede tener una variante llamada **pénfigo vegetante localizado o generalizado**.
- **Pénfigo foliaceo** con variantes como el pénfigo **eritematoso y endémico** (este último llamado fogo *selvagem*)
- **Pénfigo por medicamentos**.
- **Pénfigo paraneoplásico**.
- **Pénfigo por IgA**
- **Pénfigo herpetiforme**.

### 6.4 Manifestaciones clínicas:

#### 6.4.1 Pénfigo vulgar:

Inicia clásicamente con erosiones y úlceras dolorosas de predominio en mucosa oral, las cuales se pueden presentar como la primera manifestación o acompañando a las lesiones en la piel, las cuales son descritas como vesículas y ampollas frágiles que se rompen fácilmente dejando áreas de erosión y costras sobre la superficie corporal; clásicamente se ha descrito la presencia del signo de Nikolsky y Hasboe-Hansen positivos.

Las zonas principalmente afectadas son la cabeza y el cuello pero que puede extenderse a cualquier zona anatómica; menos frecuentemente se observa compromiso de mucosa conjuntival, genital e incluso en tracto digestivo y respiratorio superior; en los casos severos se puede presentar de forma generalizada. El curso de la enfermedad es severo, progresivo y con múltiples

recaídas; los pacientes fallecen dentro de los primeros 5 años en episodios asociados a sepsis si no reciben tratamiento<sup>(17)</sup>.

#### **6.4.2 Pénfigo foliáceo:**

Se caracteriza por la aparición de ampollas en la piel, comúnmente comienzan en el tronco y zonas con alta densidad de glándulas sebáceas como la cara o el cuero cabelludo; en los casos en los cuales el paciente no identifica la ampolla inicial se pueden encontrar cambios posteriores a esta como úlceras superficiales, costras, dolor o sensación de ardor en el área afectada como motivo de consulta inicial, se diferencia del pénfigo vulgar porque en la mayoría de los casos no está precedido o acompañado de lesiones orales o en mucosas<sup>(18)</sup>; este tipo de pénfigo se ha asociado a fármacos como la penicilamina<sup>(19)</sup> o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina<sup>(20)</sup> y a una serie de neoplasia como los linfomas de células B, linfomas de células T, cáncer de próstata, carcinoma cutáneo de células escamosas entre otros. Con respecto a la forma endémica, es poco frecuente que los neonatos de madres con pénfigo foliaceo desarrollen la enfermedad aunque se han reportado casos y los estudios de *fogo selvagem* realizados en Brasil identificaron que existe una relación entre personas genéticamente susceptibles y la picadura de insectos hematófagos como mosquitos del género *Simulium*, conocidos como la mosca negra<sup>(21)</sup>.

#### **6.4.3 Pénfigo paraneoplásico:**

La manifestación clínica más común en el pénfigo paraneoplásico es la presencia de estomatitis que puede acompañarse de úlceras en orofaringe y compromiso de la lengua; típicamente las lesiones son muy dolorosas, impiden la ingesta y son resistentes al tratamiento. Las manifestaciones en piel son más diversas, cursando con brotes de ampollas tensas, con bordes eritematosos, similares a la necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, pénfigoide ampolloso e incluso pueden

presentarse lesiones similares al liquen plano, por lo cual es importante tener en mente todos estos diagnósticos diferenciales. Las lesiones también pueden afectar las regiones palmoplantares o asociarse a paroniquia crónica. El pénfigo paraneoplásico puede afectar el epitelio pulmonar, lo que se manifiesta clínicamente como bronquiolitis obliterante, siendo esta la principal complicación y causa de muerte de estos pacientes<sup>(22)</sup>.

#### **6.4.4 Pénfigo herpetiforme:**

Variante del pénfigo que combina una clínica similar a la dermatitis herpetiforme de Duhring-Brocq con una inmunofluorescencia típica de pénfigo. La dermatosis es generalizada, compromete tronco y la región proximal de las extremidades y se caracteriza por lesiones polimorfas de tipo pápulas y vesículas que tienden a agruparse en ramilletes o rosetas, también pueden haber ampollas flácidas y tensas de 2 a 10 mm de diámetro, excoriaciones y costras<sup>(23)</sup>. Otras de las características es que las lesiones son muy pruriginosas y no es común el compromiso de la mucosa oral<sup>(24)</sup>.

#### **6.4.5 Pénfigo por IgA:**

Enfermedad de comienzo subagudo, con lesiones tipo vesículas y pústulas, en ocasiones desarrollan placas eritematosas, el 50% de los casos se acompaña de prurito, los sitios más comprometidos son el tronco y el área proximal de las extremidades, es poco frecuente pero puede presentar compromiso oral o de la mucosa anal. En muchos casos puede confundirse con otras enfermedades mediadas por IgA como la dermatosis pustulas subcórnea<sup>(25)</sup>.

#### **6.4.6 Pénfigo mucocutáneo o cicatricial**

Clínicamente se caracteriza por vesículas o ampollas que evolucionan rápidamente hacia erosiones por lo que en la mayoría de los casos este será el primer signo

clínico presento y no se evidenciarán las ampollas. Las áreas más afectadas son la mucosa oral y la mucosa conjuntival, sin embargo también se puede ver compromiso de las fosas nasales, faringe, laringe, esófago, uretra, vagina y ano; característicamente hay formación de cicatrices residuales conocidas como sinequias las cuales pueden complicar la enfermedad con ceguera por compromiso ocular o la muerte por afectación laríngea<sup>(26)</sup>.

## **6.5 Diagnostico:**

### **6.5.1 Histopatología**

Los hallazgos histopatológicos pueden variar de acuerdo al momento de evolución de la enfermedad en el cual se realice la biopsia, inicialmente puede evidenciarse presencia de edema intercelular con posterior presencia de acantolisis que puede progresar a la formación de ampollas intraepidérmicas; en el pénfigo vulgar las ampollas se localizan a nivel suprabasal y se pueden observar queratinocitos residuales en la zona de la membrana basal, fenómeno conocido como “*imagen o hilera de lápidas*”. Típicamente las ampollas epidérmicas tienen un carácter no inflamatorio pero en ocasiones se puede identificar un ligero infiltrado eosinofílico o neutrofílico en la dermis superior y la epidermis, así como se puede evidenciar fibrina y números variables de queratinocitos necróticos dentro de las ampollas<sup>(27)</sup>.

Los cambios tempranos en el pénfigo foliáceo son acantolisis en la parte superior de la epidermis, más exactamente a nivel de la capa granulosa, otros cambios en lesiones más crónicas pueden ser la hiperqueratosis y la paraqueratosis. Existen también algunos cambios similares al lupus como degeneración de la zona de la membrana basal<sup>(28)</sup>. En el pénfigo vulgar además se puede presentar una formación de ampollas que muestran queratinocitos con edema, separación intraepitelial, formación de hendiduras y células mononucleares en el tejido conectivo<sup>(29,30)</sup>.

En los pacientes con pénfigo por IgA es más frecuente evidenciar la presencia de pústulas o vesículas intraepidérmicas asociadas a un infiltrado inflamatorio rico en neutrófilos, en este subtipo de pénfigo la presencia de acantolisis es infrecuente<sup>(25)</sup>.

En los casos de pénfigo paraneoplásico los hallazgos histopatológicos son variables de acuerdo a las manifestaciones clínicas del paciente pero característicamente se observa la presencia de acantolisis suprabasal asociada a necrosis de queratinocitos y la presencia de dermatitis de interfase de tipo liquenoide a nivel de la membrana basal<sup>(22)</sup>.

## **6.5.2 Inmunofluorescencia:**

### **6.5.2.1 Directa:**

La microscopia por inmunofluorescencia directa es el estándar de oro para el diagnóstico de todos los subtipos de pénfigos y se utiliza para detectar el depósito de anticuerpos y complemento en una muestra de tejido, en el caso de los pénfigos se observa la unión de las inmunoglobulinas a la superficie de los queratinocitos del paciente, así como la presencia de C3 dentro de la epidermis<sup>(31)</sup>, siendo este último observado en el 61% de los pacientes con pénfigo vulgar<sup>(32)</sup>. A nivel de la membrana basal se puede observar depósito lineal de IgG, IgA, IgM o C3<sup>(33)</sup>.

En el pénfigo vulgar se observan depósitos en el espacio intercelular de IgG y C3 en forma de *“patrón de red”*, el cual se considera característico de esta enfermedad<sup>(34)</sup>, siendo más intenso en la región suprabasal de la epidermis, aunque puede comprometer todo el espesor de la misma<sup>(34)</sup>, y para el pénfigo foliáceo es más intenso en el estrato granuloso (subcórneo), mientras que en otras formas de pénfigo como el paraneoplásico se puede observar un patrón combinado de tinción del epitelio intercelular y de la membrana basal<sup>(35)</sup>.

Para el diagnóstico de cualquier tipo de pénfigo la sensibilidad varía del 80 al 95%<sup>(6)</sup>



### **6.5.2.2 Indirecta:**

Esta prueba se realiza para detectar los autos anticuerpos circulantes en el suero del paciente. Además del diagnóstico, los títulos de inmunofluorescencia indirecta pueden correlacionarse con actividad y la gravedad de la enfermedad y, por lo tanto, predicen el pronóstico y ayuda a monitorear la respuesta al tratamiento<sup>(36)</sup>. Este tipo de inmunofluorescencia confirma la existencia de anticuerpos circulantes, habitualmente IgG en el suero de la mayoría de los enfermos en piel humana o mucosa animal. En el pénfigo vulgar el sustrato con mayor porcentaje de sensibilidad es el esófago de mono, mientras que en el pénfigo foliaceo es el esófago del cerdo de guinea<sup>(37)</sup>.

En la inmunofluorescencia indirecta de los pénfigos se evidencia una tinción en un patrón en red intercelular en el tejido sustrato, y se ha encontrado una sensibilidad que varía del 79 al 90% para el diagnóstico. La inmunofluorescencia directa se vuelve positiva en etapas tempranas de la enfermedad en comparación con la indirecta, y por lo tanto es un poco más confiable para detectar presentaciones tempranas de pénfigo<sup>(6)</sup>.

### **6.5.2.3 Otros métodos diagnósticos:**

En las últimas décadas se han implementado nuevas pruebas diagnósticas como el inmunoblot y la inmunoprecipitación. Estas son técnicas que detectan antígenos epidérmicos a los que se unen los anticuerpos circulantes de los pacientes con pénfigo. Por otra parte, la síntesis de desmogleínas 1 y 3 recombinantes purificadas permitió el desarrollo de una técnica de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) para la detección de anticuerpos anti-desmogleína en el suero de los pacientes; este examen proporciona una medida cuantitativa de la cantidad de auto anticuerpos circulantes, lo cual puede utilizarse para monitorear la respuesta al tratamiento, siendo además más sencilla y objetiva que la inmunofluorescencia indirecta. El ELISA ha demostrado tener una mejor sensibilidad y especificidad en

el diagnóstico de los subtipos de pénfigo, con una sensibilidad del 98-100% en casos no tratados y del 92% en casos tratados, y una especificidad del 98-99%<sup>(6)</sup>.

## **6.6 Tratamiento:**

### **6.6.1 Corticoides:**

En general el tratamiento de los pénfigos está centrado en regular la respuesta inflamatoria e inmune de estos pacientes. Actualmente, la piedra angular del tratamiento de este grupo de enfermedades siguen siendo los corticoides sistémicos y son los medicamentos más utilizados y mejor conocidos en el tratamiento del pénfigo. Rutinariamente se han utilizado en enfermedad leve con dosis de 40 a 60 mg día vía oral y en casos más severos de 60 a 100 mg día ( vía oral o en bolos intravenosos), cuando no se logra respuesta en la primera semana la dosis se aumenta entre un 50 a 100% hasta alcanzar el control y posteriormente se disminuye de forma escalonada<sup>(38)</sup>.

Existen dos fases de tratamiento con los corticoides, la primera es la fase de consolidación, que se define como el cese de aparición de nuevas lesiones en las siguientes 2 semanas posterior al inicio del tratamiento o que el 80% de las lesiones existentes hayan sanado. En esta fase se busca controlar los síntomas agudos de la enfermedad y requiere dosis altas de corticoides (hasta 2 mg/kg/día); posterior a alcanzar la meta de tratamiento se inicia el desmonte en el 25% de la dosis cada 2 semanas, dando paso a lo que será la fase de mantenimiento en la cual la enfermedad está bajo control y se reduce la dosis de esteroide oral a la dosis mínima posible que impida la reaparición de las lesiones, usualmente menos de 20 mg/día<sup>(39)</sup>.

Otros régimen de tratamiento con corticoide oral es dar dosis usual de prednisona (1 mg / kg / día), con una disminución gradual en 9 a 12 meses después del control de la enfermedad<sup>(40)</sup>.

Los corticoides presentan efecto antiinflamatorio e inmunosupresor, pero también cursan con efectos secundarios agudos y crónicos, por lo cual se requiere seguimiento estricto ante el riesgo de desarrollar insuficiencia suprarrenal, alteraciones electrolíticas, hipertensión arterial, hiperglucemia, miopatía, inmunosupresión, psicosis, cataratas, glaucoma, osteonecrosis y osteoporosis, infecciones, gastropatía o rebrote de la enfermedad<sup>(41)</sup>.

### **6.5.2 Inmunosupresores ahorradores de corticoesteroides:**

Las terapias inmunosupresoras sistémicas no esteroideas, son tratamientos adyuvantes y de mantenimiento en los pénfigos. Cuando se combinan con los esteroides sistémicos promueven el control de la enfermedad y permite a algunos pacientes disminuir la dosis de los corticoides y entrar a un periodo de remisión libre de esteroides<sup>(6)</sup>.

#### **Azatioprina:**

Es un profármaco de la 6 mercaptopurina, actúa como un inhibidor de la síntesis de purinas, inhibiendo las señales coestimuladoras de los linfocitos T lo que impide la transcripción de factores de la vía NF-KB, llevando a un efecto citotóxico y proapoptótico. Fue desarrollado originalmente para su uso en el trasplante de órganos<sup>(42)</sup>.

En los pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo se ha utilizado como tratamiento concomitante con el uso de esteroides, uno de los regímenes descritos es el de Lever en el cual se utiliza dosis altas de corticoides (1 mg/kg/día) en combinación con dosis de Azatioprina (1 a 3 mg/kg/día), disminuyendo posteriormente la dosis de corticoide de forma gradual y manteniendo la dosis de Azatioprina, se ha visto que ayuda en el proceso de remisión de la enfermedad y también tiene un efecto como ahorrador en las dosis de corticoide, esto último fue demostrado en el estudio de Chams-Davatchi<sup>(42,43)</sup>.

Al compararse con Mofetil micofenolato y Ciclofosfamida, la Azatioprina demostró mayor efecto ahorrador de esteroide<sup>(6)</sup>.

Dentro de sus efectos adversos se encuentra la supresión mieloide, intolerancia gastrointestinal y hepatotoxicidad, por lo que se requiere seguimiento estricto de estos pacientes. Actualmente se considera la primera opción en el manejo con ahorradores de esteroides en los pénfigos<sup>(42,43)</sup>.

Es importante recalcar que las dosis de Azatioprina deben ajustarse según los niveles de tiopurina metil-transferasa, enzima que depura los metabolitos intermediarios y es determinante en la aparición de efectos adversos<sup>(6)</sup>.

### **Mofetil micofenolato:**

Es un profármaco que se convierte en ácido micofenólico con la administración oral. Regula el sistema inmunológico mediante el deterioro selectivo de la inosina monofosfato deshidrogenasa, lo que lleva a un bloqueo de la vía de la síntesis de purina en las células T y B, afectando la inmunidad celular y humoral. Es recomendado como un inmunosupresor adyuvante de primera línea. Debe administrarse una dosis de 30-45 mg/kg/día, se ha propuesto una dosis final de 2 gr/día para alcanzar una mejor tolerancia gastrointestinal. Los síntomas gastrointestinales leves, como náuseas, vómitos y diarrea, se ven con frecuencia. Las infecciones oportunistas, las anomalías hematológicas, la esofagitis y la gastritis son poco frecuentes<sup>(44)</sup>.

El Mofetil micofenolato se ha evaluado en 3 estudios clínicos aleatorizados incluyendo comparaciones con corticoides, Azatioprina y Ciclofosfamida, en donde se ha evidenciado que no hay una diferencia significativa entre las tasas de respuesta, sin embargo, la adición del mofetil micofenolato podría disminuir el tiempo promedio hasta el control de la enfermedad y en retrasar el tiempo promedio a la recaída. Su efecto ahorrador de esteroides no ha sido tan claro, siendo menor al compararlo con la Azatioprina. Una de las desventajas de este tratamiento es el costo, el cual puede ser hasta 4 veces mayor al de la Azatioprina<sup>(6)</sup>.

**Ciclofosfamida:**

Lleva a la supresión de las respuestas inmunes a través de la inhibición de la replicación del ADN y la muerte celular. Existe controversia sobre el uso de este medicamento porque se asocia a efectos secundarios graves como la infertilidad, mayor riesgo de cáncer, infecciones, complicaciones genitourinarias y linfopenia. No se recomienda rutinariamente y solo podría estar indicada en casos severos de enfermedad que no responde a otros medicamentos de primera línea<sup>(45)</sup>.

**Metotrexato:**

Agente análogo del ácido fólico, actúa como antimetabolito con una actividad antiproliferativa e inmunosupresora que afecta la patogénesis autoinmune de la enfermedad<sup>(46)</sup>, este medicamento es una alternativa en el tratamiento para pacientes con pénfigo, que podría estar indicando en pacientes que utilizan altas dosis de corticoides buscando un efecto ahorrador o en aquellos pacientes que presentan contraindicaciones para el uso de otros medicamentos de primera línea, la dosis de metotrexato debería ser administrada una vez por semana en busca de reducir su perfil de efectos secundarios que en algunos reportes han sido graves<sup>(47)</sup>, se han preferido otras alternativas antes que el metotrexato, como ayudantes o reemplazo de los corticoides por su alto perfil de efectos adversos<sup>(48)</sup>.

**6.5.3 Inmunoglobulina endovenosa:**

La IgIV se usa como un tratamiento complementario de tercera línea en pacientes que no mejoran con el uso de corticosteroides sistémicos a dosis altas e inmunosupresores ahorradores de esteroides. El mecanismo como actúa surge de la hipótesis en que la inmunoglobulina satura los receptores FcRn (expresión del receptor neonatal Fc), lo que resulta en una degradación acelerada de los auto anticuerpos patógenos en el pénfigo; la dosis estimada es de 2 g por kg de peso

corporal durante 2 a 5 días cada 4 semanas, sus altos costos al compararla con nuevos agentes terapéuticos han llevado a que cada vez sea menos utilizada<sup>(49)</sup>.

#### **6.5.4 Rituximab:**

Es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 dirigido específicamente contra el antígeno CD20 en las células B, el cual ha demostrado en pacientes con pénfigo una depleción en los valores de de células B, IgM y auto anticuerpos anti-desmogleina 3<sup>(50)</sup>. Este tipo de medicamento biológico ha logrado una remisión completa de la enfermedad en pacientes con pénfigo que oscila entre el 82 al 95%, la duración media de la remisión fue de 15 meses y la recaída se presentó en 40%, además tiene una tasa similar de remisión y recaídas que otros tratamientos orales (corticoides e inmunosupresores)<sup>(51)</sup>; se ha postulado que estas recidivas podrían ser secundarias a la persistencia de linfocitos B de memoria y germinales en el bazo y ganglios linfáticos, a la aparición de nuevos linajes de linfocitos B autorreactivos, a generación de autoanticuerpos contra el rituximab entre otros<sup>(6)</sup>.

Existen dos protocolos de administración, el primero correspondiente al quema de linfomas (4 dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> cada una a intervalos de 1 semana de diferencia) y el segundo esquema es el de artritis reumatoide ( 2 dosis de 1000 mg cada una en los días 0 y 15)<sup>(52)</sup>. Un estudio evaluó el uso de Rituximab en infusión continua para pénfigo, dos ciclos separados por 2 semanas, la dosis fue baja (500 mg día) con lo cual se logró la remisión de la enfermedad en todos los pacientes, con una recaída del 40% al finalizar el segundo año después del tratamiento, considerándose un medicamentos seguro en esta patología<sup>(53)</sup>. Otro estudio que evaluó el uso de Rituximab con un tratamiento extendido, en el que se utilizó primero un ciclo de 1 gr en las dos dosis iniciales separados por 2 semanas y otras dosis cada 6 meses de 500 mg si el paciente presentaba recaída o no mejoraba después del primer ciclo identifico remisión en los pacientes y además un buen perfil de seguridad sin presentar eventos infecciosos importantes al compararse con esteroide oral en monoterapia<sup>(54,55)</sup>. Según los datos expuestos se puede identificar

al Rituximab como un tratamiento seguro en pacientes con pénfigo, el cual ha demostrado altas tasas de remisión por un periodo promedio de 15 meses y un bajo riesgo de efectos secundarios, por lo que hoy en día es considerado manejo de primera línea en pacientes con pénfigo.

Es un medicamento generalmente bien tolerado, sin embargo puede aumentar el riesgo de infección, y se han descrito reacciones adversas durante la infusión (anafilaxia, hipotensión, fiebre, escalofríos, cefalea, náuseas, prurito y rash), las cuales se previenen con tasas de infusión bajas, además de premedicación con analgésicos, antihistamínicos y glucocorticoides<sup>(54)</sup>.

#### **6.5.5 Otros agentes terapéuticos:**

Se han descrito otros agentes terapéuticos como manejo de tercera línea como son la inmunoadsorción y la plasmaféresis, sin embargo han tenido resultados controversiales por lo que en la actualidad su uso es discutido, dentro de sus contraindicaciones se encuentra la presencia de infección sistémica, antecedente cardiovascular importante, diátesis hemorrágica e hipersensibilidad<sup>(6)</sup>.

La Dapsona oral es considerada manejo de primera línea asociada a los esteroides sistémicos en los casos de pénfigo IgA<sup>(25)</sup>.

En cuanto al manejo tópico, se sugiere su utilización en pacientes con escasas lesiones o con lesiones localizadas en una misma zona por tiempos prolongados. Los corticoides tópicos pueden ser suficientes en estos casos como monoterapia, o podrían ser utilizados también como terapia adyuvante en lesiones individuales refractarias o para ayudar a reducir la dosis de esteroides sistémicos. Otros medicamentos tópicos estudiados incluyen el factor de crecimiento epidérmico que ha demostrado disminuir el tiempo de curación de las lesiones en PV y PF comparado con placebo. También se han realizado estudios con pimecrolimus 1% tópico como terapia adyuvante y se ha evidenciado disminución en el diámetro de

las lesiones en un 19% tras 30 días de tratamiento, con una diferencia estadísticamente significativa al compararlo<sup>(6)</sup> con placebo ( $p < 0.001$ ).

El Veltuzumab es un anti-CD20 humanizado con regiones determinantes de complementariedad idénticas al Rituximab, pero con administración subcutánea a dosis bajas que minimiza el tiempo y el costo. Se ha demostrado una buena eficacia, buena tolerabilidad y adecuada potencia de la aplicación subcutánea del medicamento. Se ha estudiado a dosis de 320 mg cada 3 semanas por 2 dosis en total con lo cual se logró remisión continua tras el segundo ciclo en un paciente con Pénfigo vulgar refractario a Rituximab y otros inmunosupresores. Ofatumumab es un anti-CD20 que se une a un epítipo al sitio de unión del rituximab. Estudios preclínicos han demostrado que tiene mayores efectos citotóxicos y más duraderos que Rituximab en células de leucemia linfocítica crónica pero faltan estudios en pénfigos<sup>(55)</sup>.



## **7. CONSIDERACIONES ETICAS Y CONFLICTOS DE INTERES**

La presente investigación se clasifica de acuerdo con la Declaración Internacional de Helsinki, el informe Belmont y la Resolución Colombiana 008430 de 1993 del Ministerio De Salud; Titulo II, Articulo 11, como una investigación sin riesgo, por tratarse de un estudio basado en datos obtenidos de registros documentales retrospectivos, en los que no se realiza ningún tipo de intervención, ni modificación en los participantes del estudio, además esta investigación no requiere de la firma de consentimiento informado.

La autora del trabajo declara no tener ningún conflicto de interés en la realización de esta investigación y tampoco ningún tipo de financiación.

## 8. CRONOGRAMA.

En el presente cronograma de investigación se establecen las fechas y tiempos requeridos para el proceso de elaboración y ejecución del proyecto, iniciando con la elaboración del anteproyecto en el mes de enero de 2019 y finalizando en el mes de noviembre del año 2020 con la sustentación y el informe final.

**TABLA 2. CRONOGRAMA DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.**

<b>Descripción de la actividad</b>	<b>Inicio</b>	<b>Final</b>
<b>Elaboración de Anteproyecto y aprobación por el comité de Ética e Investigación</b>	Mes 1 de 2019	Mes 9 de 2019
<b>Recolección de datos</b>	Mes 10 de 2019	Mes 6 de 2020
<b>Análisis de resultados</b>	Mes 7 de 2020	Mes 10 de 2020
<b>Redacción y presentación de informe final</b>	Mes 11 de 2020	Mes 12 de 2020.

## 9. RECURSOS.

### **Recursos institucionales:**

Universidad Nacional De Colombia.

Hospital Universitario de la Samaritana

### **Recursos humanos:**

Laura Carolina Camacho Pérez, Residente de dermatología, Universidad Nacional de Colombia.

Carolina Ivette Cortes Correa. Especialista en dermatología, Universidad Nacional de Colombia.

### **Recursos materiales:**

**TABLA 3. RECURSOS MATERIALES.**

<b>RUBROS</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>FUENTES</b>	<b>TOTAL</b>
<b>PERSONAL</b>	Investigador 1 Asesor Temático 1 Asesor Metodológico 1	3.000.000 3.000.000 3.000.000	9.000.000
<b>EQUIPOS</b>	Dos Computadores	1.500.000 1.500.000	3.000.000
<b>SOFTWARE</b>	SPSS Versión 21 y Excel 2010	400.000 400.000	800.000
<b>MATERIALES</b>	Papelería (una resma de papel, dos lápices, dos esferos, dos borradores, etc)	100.000	100.000
<b>SALIDAS DE CAMPO</b>	Transporte	300.000	300.000
<b>MATERIAL BIBLIOGRÁFICO</b>	Bases de datos Universidad Nacional y otras obtenidas	3.000.000	3.000.000
<b>TOTAL</b>			16.200.000

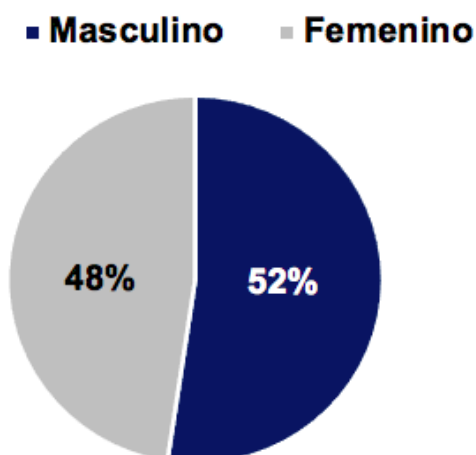
## 10. RESULTADOS.

Al realizar la búsqueda según los códigos CIE-10 pre-establecidos de la población atendida en el Hospital Universitario De La Samaritana durante el 1 de Enero del 2016 y el 30 de Junio del 2020 se obtuvieron 28 pacientes, de los cuales se excluyó el diagnóstico de pénfigo por hallazgos histopatológicos en 7; de estos 5 casos correspondieron a penfigoide ampolloso, 1 caso a candidiasis cutánea erosiva y 1 caso a síndrome de Sweet ampolloso; por lo tanto la población que cumplió con los criterios de inclusión correspondió a 21 pacientes.

### Variables sociodemográficas:

La edad mínima fue de 19 años y la edad máxima fue de 79 años, la media de edad fue de 55.5 años (DE 17,9 años). El sexo masculino fue el más frecuente con 52,3% (n=11), la media de edad para los hombres fue de 47,09 años y para las mujeres de 64,09 años.

Gráfica 1. Distribución por Sexo.



La mayoría de los pacientes se encontraban afiliados al régimen subsidiado en un 71,4% y el 28,5% eran pertenecientes a la EPS Convida Subsidiado.

Con respecto a la procedencia, el 61,9% pertenecía a población rural. El departamento de mayor procedencia fue Cundinamarca en el 66,66% (n=14) de los casos y la Ciudad de origen Bogotá con 33,3%. Se recibieron pacientes de otros departamentos como Boyacá, Tolima, Magdalena, Casanare, Vichada, Amazonas y La Guajira, cada uno con el 4,76% (n=1) respectivamente.

En cuanto a la ocupación, el 47,6% de los pacientes eran cesantes, seguido de ama de casa con 15,8% y agricultor con 10,5%.

Los pacientes con pénfigo presentaron una mayor frecuencia de consulta al Hospital Universitario de la Samaritana durante el año 2016 con 42,8%, seguido del año 2017 con 19%.

La tabla 4 resume las demás características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

**Tabla 4. Características sociodemográficas de los pacientes**

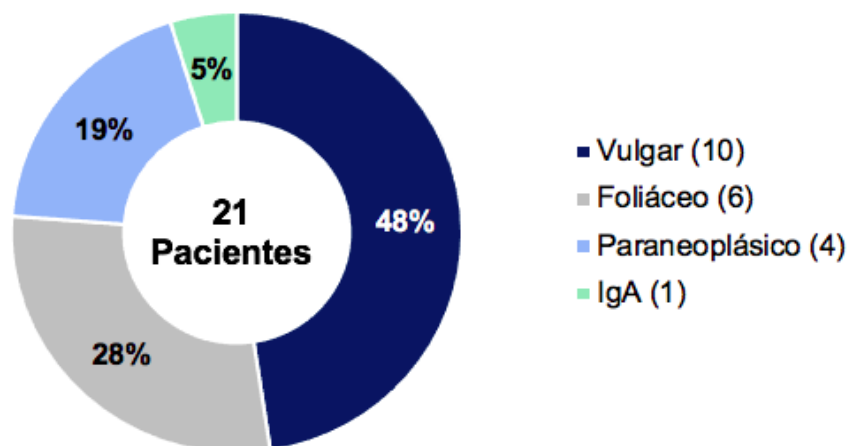
<b>Régimen de Afiliación</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Subsidiado	15	71,4
Contributivo	3	14,3
Particular	3	14,3
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100</b>
<b>EPS</b>		
Convida	6	28,5
Capital salud	2	9,5
Comparta	2	9,5
Mallamas	2	9,5
Particular	3	14,3
Cajacopi	1	4,8
Caprecom	1	4,8
Cruz blanca	1	4,8
Ecoopsos	1	4,8
Famisanar	1	4,8
Medimas	1	4,8
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100</b>
<b>Ciudad de Procedencia</b>		
Bogotá (Cund)	7	33,30%
Cumarebo (Vichada)	1	4,8
El Guamal (Magd)	1	4,8
Gachancipá (Cund)	1	4,8
La Guajira	1	4,8
Madrid (Cund)	2	9,52
Mariquita ( Tolima)	1	4,8
Pacho (Cund)	1	4,8
Paratebueno (Cund)	1	4,8
Paz de ariporo (Casanare)	1	4,8
San Francisco (Cund)	1	4,8
San Juan R.S (Cund)	1	4,8
Tibaná (Boyacá)	1	4,8
Vereda Ronda (Leticia)	1	4,8
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100</b>

Ocupación		
Cesante	10	47,6
Ama de casa	3	14,3
No reporta	2	9,52
Agricultor	2	9,52
Avicultor	1	4,8
Empleada doméstica	1	4,8
Ingeniero industrial	1	4,8
Estudiante	1	4,8
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100</b>
Año de Primer Ingreso		
2016	9	42,8
2017	4	19
2018	2	9,52
2019	3	14,3
2020	3	14,3
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100</b>

### Características clínicas:

La mediana de tiempo de evolución de las lesiones previo al diagnóstico fue de 7 meses (RIQ 9,5 meses), Q1 2,5 meses, Q3 12 meses, con un promedio de 12,83 meses y un tiempo de evolución mínimo de 1 mes y máximo de 72 meses. El tipo

Gráfico 2. Distribución por subtipo de Pénfigo





de pénfigo más frecuente fue vulgar con 47,61% (n=10), seguido de foliáceo con 28,5% (n=6) y paraneoplásico con 19% (n=4). Solo 1 paciente (4,76%) cursó con pénfigo por IgA. No se presentaron casos de pénfigo vegetante, de membranas mucosas, inducido por medicamentos ni pénfigo herpetiforme.

La media de superficie corporal afectada fue del 45,05% (DE 24,9%), un mínimo del 6% y un máximo del 90%, sin embargo no hubo reporte del compromiso en la historia clínica de 2 pacientes. El 71,42% (n=15) presentaba compromiso mayor al 20% de la superficie corporal total.

La región anatómica más comprometida por el pénfigo fue la cabeza con 90,47% (n=19), seguido de tronco con 85,71% (n=18) y miembros inferiores con 80,9%(n=17). Con respecto al compromiso de mucosas, la más frecuente fue la oral en el 71,42%(n=15), seguido de la anal y vulvo vaginal, cada una con 14,28% (n=3).

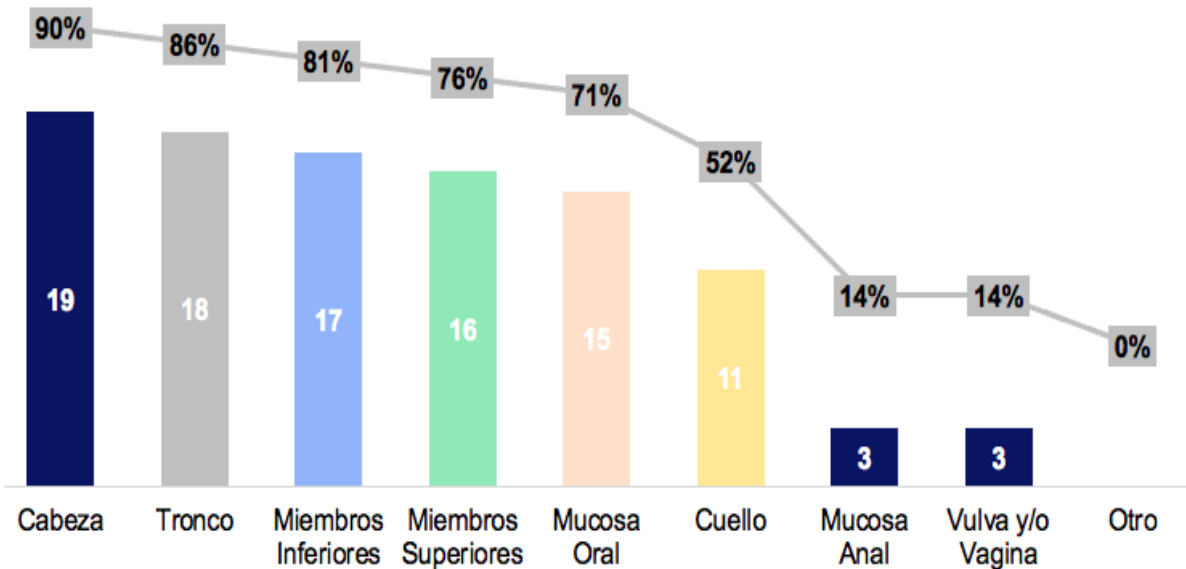
El 71,42% (n=15) presentaba compromiso mucocutáneo y el 28,5% (n=6) restante presentaba compromiso cutáneo exclusivo.

Cuando se desglosa por el subtipo de la enfermedad, se encontró que de los 10 pacientes con pénfigo vulgar, el compromiso de la mucosa oral se presentó en el 100%, mientras que el compromiso de la mucosa anal o vulvo-vaginal se evidenció en el 20% (n=2) en cada una respectivamente. De los 6 pacientes con pénfigo foliáceo ninguno tuvo compromiso de mucosas.

En los 4 pacientes con pénfigo paraneoplásico el 100% tuvo compromiso de mucosa oral, el 75% de la mucosa anal y el 25% de la vulvo-vaginal.

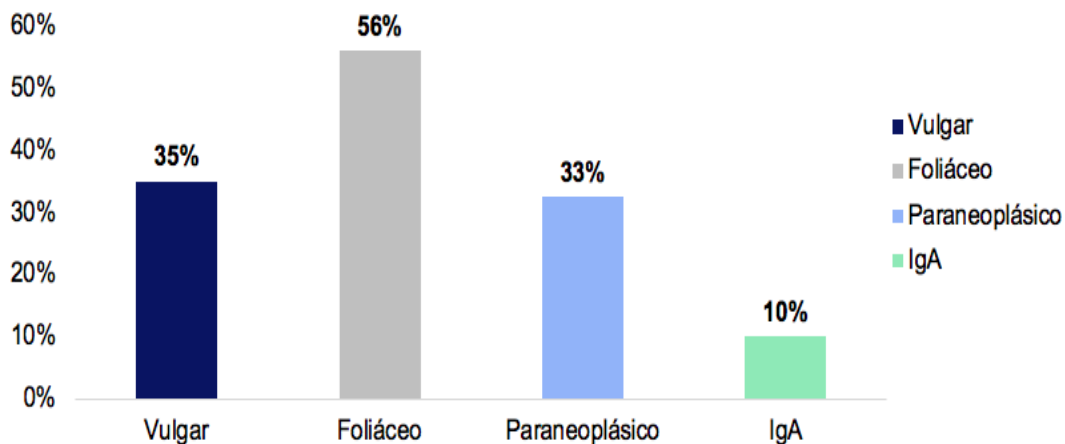
El único paciente que cursó con pénfigo por IgA tuvo compromiso de mucosa oral solamente.

Gráfico 3. Frecuencias por región anatómica.



En cuanto a la extensión del compromiso según el subtipo de pénfigo, se evidenció que en los pacientes con pénfigo vulgar la media de compromiso fue del 35% de la SCT, en pacientes con pénfigo foliáceo fue del 56% de la SCT y en los casos de pénfigo paraneoplásico fue de 32,5% de la SCT. En el caso de Pénfigo por IgA el compromiso fue del 10%.

Gráfico 4. Promedio de Superficie corporal afectada según subtipo de Pénfigo.



El tipo más frecuente de lesión al examen físico fue erosión en el 100% de los casos, seguido de costra con 80,95% y eritema en el 66,6%. En relación al signo de Nikolsky no se registró en el 47,6%, fue positivo en el 42,85% y negativo en el 9,52%. La tabla 5 describe los demás signos clínicos encontrados en los pacientes.

**Tabla 5. Signos clínicos de las lesiones en piel.**

<b>Tipo de Lesión</b>	<b>Frecuencia n=21</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Erosión</b>	21	100%
<b>Costra</b>	17	81,0%
<b>Eritema</b>	14	66,6%
<b>Ampolla</b>	13	61,9%
<b>Ulcera</b>	2	9,5%
<b>Vesícula</b>	2	9,5%
<b>Pápula</b>	1	4,8%
<b>Pústula</b>	1	4,8%
<b>Otra</b>	0	0,0%

#### **Biopsia de piel:**

En los 21 pacientes se realizó biopsia de piel, siendo concordante con el diagnóstico de pénfigo en el 95,23%. Los hallazgos en la biopsia más comunes fueron la acantolisis en el 71,42%, seguido de imagen en lapida en el 47,61% y presencia de hendidura suprabasal en el 57,14% de los casos. En la tabla 6 se describen los demás hallazgos histopatológicos encontrados.

**Tabla 6. Hallazgos en la biopsia de piel.**

<b>Hallazgos en la Biopsia</b>	<b>Frecuencia n=21</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Acantolisis</b>	15	71,4%
<b>Imagen en lapida</b>	10	47,6%
<b>Hendidura suprabasal</b>	12	57,1%
<b>Infiltrado de neutrófilos</b>	8	38,1%
<b>Hendidura subcórnea</b>	4	19,0%
<b>Infiltrado liquenoide</b>	4	19,0%
<b>Necrosis de queratinocitos</b>	2	9,5%
<b>Infiltrado de Eosinófilos</b>	2	9,5%
<b>Pústulas intracorneas</b>	1	4,8%
<b>Otros cambios</b>	0	0,0%

#### **Inmunofluorescencia directa:**

Se realizó en 20 pacientes lo cual corresponde al 95,23% de la muestra. Siendo en 17 pacientes (80,95%) compatible con el diagnóstico de pénfigo. En el total de pacientes con diagnóstico de pénfigo por inmunofluorescencia directa el 100% presento depósito de IgG y el 33,33% presento depósito de C3; no se observó depósito de IgM en ninguno de los casos. En el único caso de pénfigo IgA evidenció depósito de esta inmunoglobulina.

En 4 pacientes los hallazgos fueron inespecíficos.

En 1 paciente no se realizó por no autorización por parte de su asegurador en salud.

### Imunofluorescencia indirecta:

Debido a no encontrarse disponible en el país no se realizó en ningún paciente este método diagnóstico.

### Tratamiento:

20 de los 21 pacientes recibieron manejo combinado (tópico y sistémico), solo 1 paciente no recibió tratamiento tópico.

Del 95,23% que recibió manejo tópico, en el 71,42% se utilizó emoliente, corticoide en el 61,90%, antibiótico en el 9,52% y manejo combinado esteroide + emoliente en el 42,85% (Tabla. 7).

**Tabla 7. Tratamientos tópicos mas utilizados en pacientes con Pénfigos**

Tipo Pénfigo	Emoliente		Corticoide		Antibiotico		Emoliente + Corticoide		Otro		Sin Muestra	
	n=5		n=3		n=2		n=9		n=0		n=1	
Vulgar	2	20%	3	30%	1	10%	4	40%	0	0%	0	0%
Foliáceo	3	50%	1	17%	0	0%	1	17%	0	0%	1	17%
Paraneoplásico	0	0%	0	0%	0	0%	4	100%	0	0%	0	0%
IgA	0	0%	0	0%	1	100%	0	0%	0	0%	0	0%

Los 21 pacientes recibieron tratamiento sistémico; en el 100% de los casos se utilizó corticoide sistémico y Azatioprina en el 95,23%, siendo el principal ahorrador de esteroide utilizado, seguido de Rituximab con 42,85% e Inmunoglobulina IV con 23,8%. Con respecto al número de tratamientos recibidos, el 42,85% y 33,33% recibió 2 y 3 tratamientos respectivamente mientras que el 23,8% recibió 4 o más.

Al analizar los tratamientos sistémicos recibidos según cada subtipo de la enfermedad (Tabla. 8) se evidenció que de los 10 pacientes con penfigo vulgar el

100% recibió manejo combinado con Esteroide sistémico y Azatioprina, el 60%(n=6) recibió manejo con Rituximab, 30%(n=3) con Inmunoglobulina IV, 20% (n=2) con Mofetil micofenolato y 10% (n=1) con Metotrexate.

En el grupo de pénfigo foliáceo igualmente el 100% (n=6) recibió manejo con Esteroide sistémico y Azatioprina, el 33,33% (n=2) recibió Inmunoglobulina IV y otro 33,33% (n=2) Rituximab.

De los 4 pacientes con pénfigo paraneoplásico el 100% recibió manejo con esteroide y Azatioprina y solamente 1 paciente recibió Rituximab. En cuanto al paciente con pénfigo por IgA, recibió manejo con esteroide sistémico y fue el único en toda la serie en recibir Dapsona oral.

Con respecto a la dosis de esteroide recibida, el 71,42% (n=15) de los pacientes recibió metilprednisolona IV en bolos de 500 mg/día por 3 días y posteriormente continuaron con prednisolona oral 1 mg/kg/día asociado a un ahorrador de esteroide; el 28,57% (n=6) restante recibió manejo con prednisolona oral a dosis de 1 mg/kg/día asociado al ahorrador de esteroide. La decisión de administrar pulsos de esteroides sistémicos estuvo ligada a la extensión del compromiso cutáneo, siendo imperativa el uso de dicho esquema terapéutico en aquellos pacientes con compromiso > 20% SCT dado el riesgo de desarrollo de insuficiencia cutánea aguda.

**Tabla 8. Tratamientos sistémicos mas utilizados en pacientes con Pénfigos**

Tipo Pénfigo	Corticoide		Azatioprina		Micofelonato		Ig IV		Rituximab		Metotrexate		Ccf		Dapsona		Otro	
	n=21		n=20		n=2		n=5		n=9		n=1		n=0		n=1		n=0	
Vulgar	10	100%	10	100%	2	20%	3	30%	6	60%	1	10%	0	0%	0	0%	0	0%
Foliáceo	6	100%	6	100%	0	0%	2	33%	2	33%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Paraneoplásico	4	100%	4	100%	0	0%	0	0%	1	25%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

*Ig IV: Inmunoglobulina intravenosa. Ccf: ciclofosfamida*

### Complicaciones, recidiva y mortalidad:

El 85,71% (n=18) de los pacientes presentaron complicaciones, estando presentes en igual proporción en ambos sexos ( 9 hombres y 9 mujeres); siendo las más frecuentes las infecciosas, donde la bacteremia representaba el 44,44% de los casos, seguido de las complicaciones metabólicas, donde la hiperglicemia representó 27,77%; las demás complicaciones se describen en la Tabla 9.

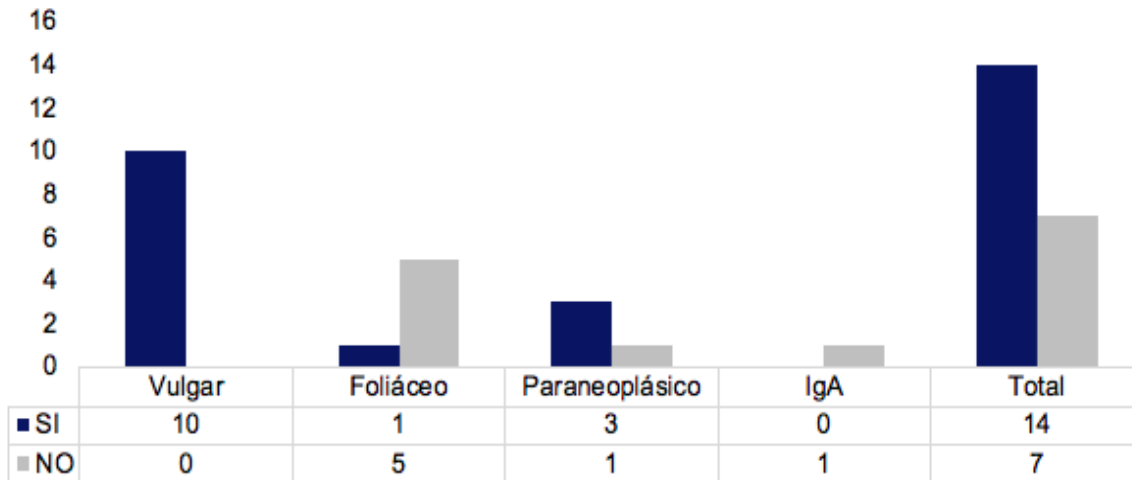
De los pacientes que presentaron complicaciones el 66,66% (n=14) cursó con compromiso cutáneo mayor al 20% y el 100% había recibido 2 o más terapias farmacológicas sistémicas.

**Tabla 9. Complicaciones**

<b>Complicaciones</b>	<b>Frecuencia n=21</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Bacteremia</b>	8	44,4%
<b>Hiperglicemia</b>	5	27,8%
<b>Desnutrición proteico-calórica</b>	3	16,7%
<b>Absceso de tejidos blandos</b>	3	16,7%
<b>Elevación de transaminasas</b>	3	16,7%
<b>Hipertensión arterial</b>	2	11,1%
<b>Síndrome de Cushing</b>	2	11,1%
<b>Alteración electrolítica</b>	2	11,1%
<b>Sobreinfección por Herpes Zoster</b>	2	11,1%
<b>Muerte intrahospitalaria</b>	2	11,1%
<b>Insuficiencia cutánea- eritrodermia</b>	2	11,1%
<b>Shock séptico</b>	2	11,1%
<b>Flebitis</b>	2	11,1%
<b>Neumonía</b>	2	11,1%
<b>Endocarditis</b>	1	5,6%
<b>Trombosis venosa profunda</b>	1	5,6%
<b>Compromiso esofágico por pénfigo</b>	1	5,6%

El gráfico 5 describe la frecuencia de complicaciones según subtipo de pénfigo

Gráfico 5. Complicaciones asociadas.



La remisión se observó en el 42,85% y la recidiva en el 57,14% de los casos.

Con respecto a los pacientes que presentaron recaída, el 66,66%(n=8) eran mujeres y el 33,33%(n=4) restante eran hombres; 41,6%(n=5) tenían diagnóstico de pénfigo vulgar, 33,33%(n=4) pénfigo paraneoplásico y 25%(n=3) pénfigo foliáceo. Esto se traduce en que el 100% de los pacientes con pénfigo paraneoplásico tuvo recaídas seguido del 50% en los grupos de pénfigo foliáceo y vulgar respectivamente.

El promedio de tratamientos sistémicos recibidos en los pacientes con recaídas fue de 3, con un mínimo de 2 grupos farmacológicos y un máximo de 4.



Gráfico 6.1 Frecuencia (n) Recidiva/Remisión según tipo de Pénfigo

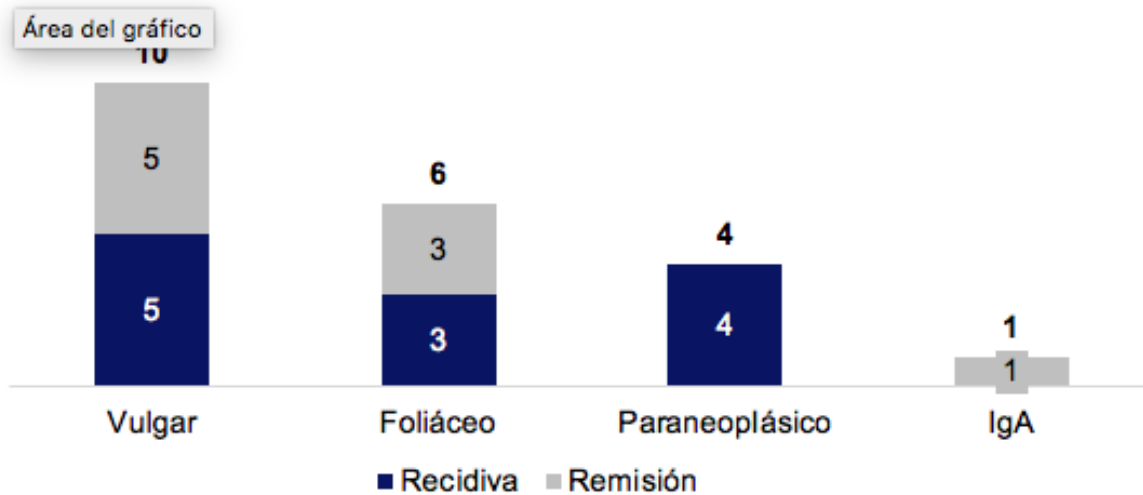
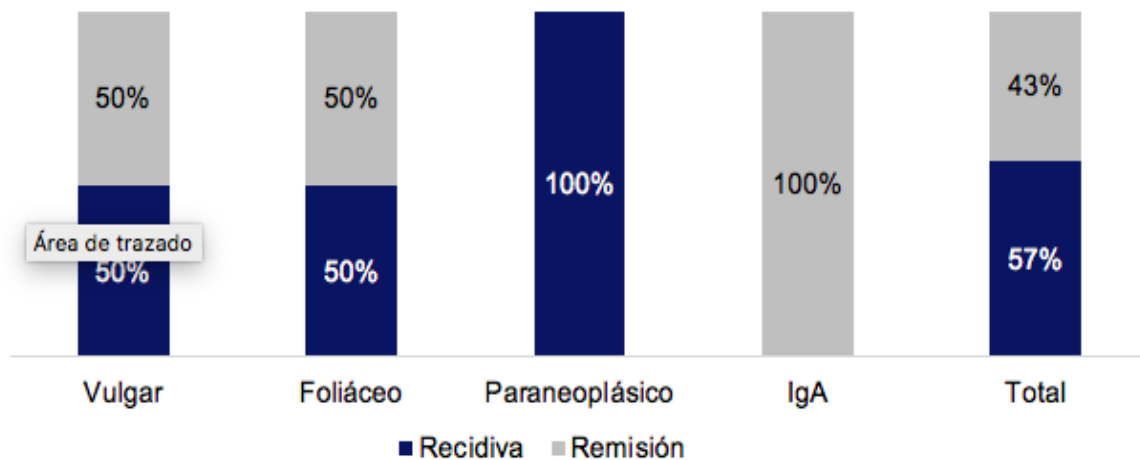


Gráfico 6.2 Frecuencia (%) Recidiva/Remisión según tipo de Pénfigo



La mortalidad se presentó en el 9,52%; de estos 2 pacientes, 1 cursaba con diagnóstico de pénfigo vulgar y otro con pénfigo paraneoplásico asociado a masa pulmonar en estudio; ambos tenían compromiso del 50% de la superficie corporal total y ambos recibieron tratamiento con corticoides sistémicos y Azatioprina, uno recibió adicionalmente manejo con Inmunoglobulina IV.

En uno de los casos el fallecimiento se debió al desarrollo de insuficiencia cutánea aguda asociado a shock séptico por *Pseudomona aureginosa* y endocarditis bacteriana y en el caso restante se presentó Shock séptico por *S. aureus*.

### Reingresos hospitalarios:

Los reingresos hospitalarios se presentaron en el 57,14% (n=12); un 28,57% presentó 1 reingreso y un 19,04% presentó 2 o 3 reingresos. En este análisis se excluyeron los 2 pacientes fallecidos.

**Tabla 10. Reingresos.**

<b>Número de Reingresos</b>	<b>Frecuencia n=21</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Cero</b>	9	42,9%
<b>Uno</b>	6	28,6%
<b>Dos</b>	2	9,5%
<b>Tres</b>	2	9,5%
<b>No aplica por mortalidad</b>	2	9,5%

La mediana de tiempo de seguimiento en meses fue de 12, RIQ 18 meses, Q1 6 meses, Q3 24 meses, con un seguimiento mínimo de 6 meses y máximo de 56 meses.

**Análisis en el grupo de Rituximab:**

9 pacientes fueron tratados con Rituximab, correspondientes al 42,85% de los casos, la media de edad fue de 52 años (DE 16,2 años), una edad mínima de 29 años y máxima de 79 años. El 66,66% (n=6) correspondían a pacientes con pénfigo vulgar, el 22,22% (n=2) a casos de pénfigo foliáceo y el 11,11% (n=1) a pénfigo paraneoplásico. El 100% de los pacientes recibieron previamente corticoide sistémico y Azatioprina, Inmunoglobulina IV en el 33,3% y Micofenolato en el 11,1%.

El esquema terapéutico utilizado en todos los pacientes fue de linfoma, correspondiente a 4 dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> cada una, administradas a intervalos de 1 semana.

El 100% de estos pacientes cursaban con compromiso > 30% SCT y el 66,6% presentaba compromiso en piel y mucosas.

El 100% había presentado recaída o falta de respuesta con los esquemas terapéuticos previos al Rituximab, con remisión del 100% en todos los casos posterior al inicio del mismo.

El 45% de los pacientes presentó complicaciones o reacciones asociadas al medicamento. Dentro de las complicaciones presentadas 1 paciente (11%) presentó reacción anafiláctica durante la administración del medicamento la cual resolvió con premedicación en las dosis subsecuentes, 1 paciente (11%) cursó con pancitopenia y 2 (22%) presentaron complicaciones infecciosas, 1 de ellos con bacteremia por *S. pyogenes* con subsecuente desarrollo de absceso de tejidos blandos que resolvió con antibioticoterapia y otro presentó múltiples infecciones sistémicas severas como urosepsis, artritis piógena de hombro derecho y sobreinfección por virus del herpes simple diseminado posterior a 2 dosis del medicamento, razón por la cual se suspendió la terapia biológica y se continuo manejo con ciclos de esteroide oral y azatioprina con 3 episodios de recidivas del pénfigo posterior al cese del Rituximab. No hubo ningún caso de mortalidad asociado al uso de este medicamento.

**Análisis en el grupo de pénfigo paraneoplásico:**

De los 21 pacientes, 4 (19%) tuvieron diagnóstico de pénfigo paraneoplásico confirmado por la presentación clínica, hallazgos histopatológicos y de inmunofluorescencia directa. En el 100% de los casos la manifestación clínica de pénfigo precedió al diagnóstico de neoplasia subyacente.

En este subgrupo 1 paciente ( 25%) tuvo diagnóstico de linfoma anaplásico y en 1 paciente (25%) se evidenció la presencia de masa pulmonar en quien no se llevó a cabo biopsia por fallecimiento días antes del procedimiento; el 50% restante ( 2 pacientes) no se había identificado la malignidad sistémica subyacente durante el seguimiento.

La presentación clínica en estos pacientes tuvo un compromiso de mucosa oral en el 100% de los casos.

## 11. DISCUSIÓN.

En este estudio se encontró que las variantes de pénfigo más frecuentes fueron el pénfigo vulgar (47,6%) seguido del pénfigo foliáceo (28,5%) y paraneoplásico (19%). Solo 1 paciente cursó con Pénfigo por IgA (4.76%) y no se encontraron casos de otras variantes como pénfigo de membranas mucosas o inducido por medicamentos. Estos hallazgos son similares a los encontrados en la literatura europea y norteamericana donde el pénfigo vulgar predomina sobre el foliáceo<sup>(4)</sup>, pero son discordantes a lo evidenciado en otras zonas geográficas como Túnez y países de suramérica como Brasil, Perú e incluso Colombia, donde predominan las formas endémicas de pénfigo foliáceo, llegando a tener una incidencia hasta del 3% en Brasil<sup>(56)</sup>. Esta diferencia puede ser debida a que el hospital donde se realizó el estudio se encuentra geográficamente distante a los focos reportados en estudios previos en Colombia, que incluyen El Bagre, Antioquia y poblaciones indígenas de la Amazonía y la Orinoquía<sup>(5,9)</sup> por lo que la mayoría de esos pacientes son probablemente remitidos a hospitales del suroriente del país para diagnóstico y tratamiento, y no a nuestra institución<sup>(6)</sup>.

La edad de inicio del pénfigo se ha establecido entre los 50 a 60 años, con una relación hombre mujer 1:1<sup>(8)</sup>, resultados que concuerdan con los hallazgos aquí descritos donde se observó una media de edad de 55 años y una frecuencia en el sexo masculino del 52,3% y son similares a los 3 estudios de enfermedades inmunoampollosas previamente realizados en Colombia en 1986, 2016 y 2017<sup>(5,6,57)</sup>.

En cuanto al compromiso anatómico por la enfermedad, se ha descrito que el pénfigo afecta con mayor frecuencia a la cabeza y al tronco y la semiología de las lesiones suelen ser ampollas y vesículas en la mayoría de los casos<sup>(17)</sup>; en los resultados de este estudio se observó a la cabeza y el tronco como las regiones anatómicas de mayor compromiso con 90,47 % y 85,41% respectivamente, pero el tipo de lesiones más observadas fueron erosión y costra con 100% y 80,95% respectivamente, las ampollas solo se observaron en el 61,9 % de los pacientes; esto podría explicarse por la fisiopatogenia de la enfermedad, que a diferencia de

otras enfermedades inmunoampollas, en el pénfigo las ampollas van a encontrarse de forma intraepidérmica, afectando las regiones suprabasales en el pénfigo vulgar y subcórnea en el pénfigo foliáceo, lo que genera ampollas frágiles y de fácil ruptura<sup>(17,27,28)</sup>. Es importante tener estos datos en cuenta, si bien la literatura describe la lesión primarias de la enfermedad como ampollas, en la práctica diaria es frecuente encontrar simplemente erosiones y costras, lo cual podría confundir a los clínicos con menos experticia en el tema y llevar a diagnósticos tardíos y enfoques inapropiados de estos pacientes. Aquí se hace hincapié en la semiología dermatológica y la importancia de referenciar signos clínicos que orientan sobre la etiología de las lesiones y la actividad de la enfermedad, como son el signo de Hasboe Hansen y Nikolsky<sup>(8)</sup>; en este estudio se econtró que solo en el 52,37% de los casos fue registrado este último en la historia clínica, encontrándose positivo en el en el 42,85% y negativo en el 9,52%, sin embargo es de anotar que no hubo un consenso previo a la realización del estudio con los dermatólogos de la institución sobre realizar estos signos clínicos en todo paciente con sospecha de enfermedad inmunoampollosa, así como tampoco en unificar la técnica de realización de los mismos.

En cuanto al compromiso de mucosas, la más frecuente fue la oral en el 71,42% seguido de la anal y vulvo vaginal, cada una con 14,28%, valores mucho mayores a los encontrados en el estudio de Medellín en el 2017<sup>(57)</sup>; así mismo en dicho estudio el 6.4% de los pacientes con pénfigo foliáceo tuvo compromiso de mucosas, a diferencia de nuestro estudio en donde ninguno lo presentó.

Otro punto importante a mencionar es que la superficie corporal afectada constituye el principal determinante de severidad de la enfermedad; considerándose una enfermedad extensa o severa cuando afecta más del 20% debido el alto riesgo de desarrollo de insuficiencia cutánea aguda con las subsecuentes complicaciones a nivel hidroelectrolítico, renal y metabólico, así como el incremento en el riesgo de complicaciones infecciosas<sup>(58)</sup>; a su vez la cuantificación seriada de la superficie corporal afectada sirve para evidenciar la respuesta terapéutica en nuestro medio, ya que en la actualidad no se encuentran disponibles otros métodos como son las

mediciones séricas de autoanticuerpos circulantes así como tampoco se han validado escalas de severidad internacionales como el ABSIS o PDAI<sup>(59)</sup>.

En este estudio se encontró que la media de superficie corporal afectada fue del 45,05% (DE 24,9%), sin embargo no hubo reporte del compromiso en la historia clínica de 2 pacientes. El 71,42% (n=15) de los pacientes tenían compromiso > 20% SCT y un 33,33% (n=7) presentó complicaciones infecciosas de tipo bacteremia o shock séptico, lo que evidencia la importancia de brindar una atención multidisciplinaria a los pacientes que se presenten con un compromiso cutáneo extenso, en quienes se deben maximizar los esfuerzos en la pronta reconstitución de la barrera cutánea para evitar el desarrollo de complicaciones potencialmente mortales; la mayoría de los pacientes con enfermedad extensa necesitarán manejo intrahospitalario en salas de cuidado intensivo o unidad de quemados<sup>(58)</sup> por lo que se recalca la importancia del diagnóstico oportuno que disminuya la morbimortalidad de estos pacientes así como los costos asociados a la atención en centros de alta complejidad.

Vale la pena aclarar que los pacientes con pénfigo foliáceo tuvieron un porcentaje de superficie corporal afectado mucho mayor al de aquellos con pénfigo vulgar (56% vs 35%), obligando al grupo tratante a prestar mayor atención a aquellos pacientes con pénfigo foliáceo que ingresen con enfermedad extensa dado el posible riesgo de desarrollo de eritrodermia e insuficiencia cutánea aguda con las subsecuentes complicaciones ya mencionadas.

La biopsia se practicó en el 100% de los pacientes siendo concordante con el diagnóstico de pénfigo en el 95,23%. Los hallazgos más comunes fueron acantolisis en el 71,42%, seguido de imagen en lápida en el 47,61% y presencia de hendidura suprabasal en el 57,14% de los casos. Además se realizó inmunofluorescencia directa en el 95,23% (n=20) de los pacientes, solamente en 1 paciente no se realizó dicho estudio y fue debido a no autorización por parte de su asegurador en salud; en el 80,95% de los casos la inmunofluorescencia directa fue compatible con el diagnóstico de pénfigo.

En el total de pacientes con diagnóstico de pénfigo por inmunofluorescencia directa el 100 % presento depósito de IgG y el 33,33% presento depósito de C3; no se observó depósito de IgM en ninguno de los casos. Sólo 1 caso de pénfigo IgA evidenció depósito de esta inmunoglobulina.

En 4 pacientes los hallazgos fueron inespecíficos, esto posiblemente asociado a que todos los pacientes fueron remitidos de otros centros asistenciales, lo que conlleva a retrasos en los tiempos de toma de las biopsias de piel o al hecho de haber recibido manejo inmunosupresor previo a la valoración por dermatología, situaciones que incrementan los falsos negativos de la inmunofluorescencia directa<sup>(36,60)</sup>. En otros países también se utilizan pruebas diagnósticas adicionales como son la detección de anticuerpos circulantes contra las desmogleínas 1 y 3 por medio de inmunofluorescencia indirecta, ELISA e inmunoprecipitación<sup>(58,61)</sup>, sin embargo dichos estudios no están disponibles en nuestro medio.

La oportunidad diagnóstica en este estudio estuvo en promedio en 12.83 meses, con una mediana de tiempo de evolución de las lesiones previo al diagnóstico de 7 meses (RIQ 9,5 meses), Q1 2,5 meses, Q3 12 meses y un tiempo de evolución mínimo de 1 mes y máximo de 72 meses; se encontró que el 52,38% de los casos se diagnosticaron después de 6 meses de padecer la enfermedad. Esto podría deberse a la falta de formación de los médicos generales en el campo de la dermatología, el pobre acceso a las redes de salud y a la centralización de las especialidades médicas en las grandes ciudades lo que dificulta el acceso al dermatólogo. Por lo tanto, es importante asegurar una adecuada formación académica en los estudiantes de medicina, lograr una cobertura adecuada y atención oportuna en todo el territorio nacional, especialmente en regiones vulnerables del país<sup>(6)</sup>.

En cuanto al tratamiento del pénfigo, en el presente estudio el 100% de los pacientes recibieron tratamiento sistémico con esteroide (oral y bolos) seguido de Azatioprina en el 95,23% y Rituximab en el 42,85%.

Otros agentes como la Inmunoglobulina IV y el mofetil micofenolato fueron recibidos en el 23,8% y 9,52% de los casos respectivamente. El poco uso de estos



medicamentos al compararse con otras series internacionales posiblemente se encuentra asociado a sus altos costos en nuestro país, lo que ha llevado a su reemplazo por medicamentos como la azatioprina que tienen mejor perfil de costo-efectividad. En solo 1 caso se utilizó Dapsona como agente ahorrador de esteroide ya que el paciente cursaba con diagnóstico de Pénfigo IgA y en esta entidad dicho fármaco es considerado manejo de primera línea a diferencia de los demás subtipos de pénfigo <sup>(25,62)</sup>.

En lo referente al número de terapias sistémicas recibidas, el 42,85% y 33,33% recibió 2 y 3 tratamientos respectivamente mientras que el 23,8% recibió 4 o más. Esto concuerda con lo encontrado en estudios latinoamericanos (Colombia, Perú y Argentina), en donde el entre el 46 y el 54% de los pacientes recibieron tratamiento con corticoides sistémicos solos, y entre el 33 y el 43% recibieron corticoides asociados a otros inmunosupresores <sup>(6,57,62)</sup>. Al igual que lo reportando en Perú y Argentina, la combinación de agentes sistémicos más frecuente fue corticoide + Azatioprina <sup>(6)</sup>.

Hasta el 2017 la primera línea terapéutica de los pénfigos consistía en el uso de corticoides sistémicos asociado a diferentes agentes ahorradores de esteroides como azatioprina, metotrexate, dapsona, etc; sin embargo desde el 2018 se demostró que el uso de anticuerpos monoclonales anti CD20 como el Rituximab podrían considerarse primera línea dado sus mayores tasas de respuesta <sup>(42-44,61)</sup>. De acuerdo a la búsqueda realizada por los autores, este es el 2do estudio observacional retrospectivo realizado en Colombia y el 3ero realizado en Latinoamérica que incluye pacientes con diagnóstico de pénfigo tratados con Rituximab <sup>(6,63)</sup>, en el cual el 42,85% (n=9) de los casos fue manejado con dicho medicamento, dentro de los cuales 6 correspondían a casos de pénfigo vulgar, 2 a pénfigo foliáceo y 1 a pénfigo paraneoplásico; la media de edad fue de 52 años, con una edad mínima de 29 años y máxima de 79 años. El 100% de estos pacientes cursaban con compromiso > 30% SCT y el 66,6% presentaba compromiso en piel y mucosas.

Los 9 pacientes recibieron previamente corticoide sistémico y Azatioprina, mientras que el 33,3% (n=3) y el 11,1% (n=1) recibieron Inmunoglobulina IV y Mofetil micofenolato respectivamente. El 100% había presentado recaída o falta de respuesta con los esquemas terapéuticos previos al Rituximab, con remisión del 100% en todos los casos posterior al inicio del mismo, con una media de seguimiento de 22 meses; estos hallazgos son discordantes a los encontrados en el estudio Argentino del 2020 donde el 42% de los pacientes tratados con Rituximab presentó recaídas<sup>(63)</sup>.

El 55% de los pacientes de nuestro estudio no presentó complicaciones o reacciones asociadas al medicamento.

Dentro de las complicaciones evidenciadas 1 paciente (11%) presentó reacción anafiláctica durante la administración del medicamento la cual resolvió con premedicación en las dosis subsecuentes, 1 paciente (11%) cursó con pancitopenia y 2 (22%) presentaron complicaciones infecciosas, 1 de ellos con bacteremia por *S. Pyogenes* con subsecuente desarrollo de absceso de tejidos blandos que resolvió con antibioticoterapia y otro presentó infecciones sistémicas severas como urosepsis, artritis piógena de hombro derecho y sobreinfección por virus del herpes simple diseminado posterior a 2 dosis del medicamento, razón por la cual se suspendió y se continuo manejo con ciclos de esteroide oral y azatioprina con múltiples episodios de recidivas posterior al cese del anticuerpo monoclonal. No hubo ningún caso de mortalidad asociado al uso del Rituximab y todos estos efectos adversos presentados ya han sido ampliamente reportados en la literatura y son esperables con este tipo de terapia biológica<sup>(54)</sup>.

Con respecto a la dosis utilizada, el 100% de los pacientes recibió un esquema de 4 dosis, cada una de 375 mg/m<sup>2</sup>/dosis, con intervalos de 1 semana, conocido también como protocolo de linfoma; existe otro protocolo de Artritis reumatoide, que consiste en la administración de 1000 mg en los días 1 y 15<sup>(6,63,64)</sup>; la presencia de estos 2 esquemas terapéuticos ha llevado a falta de estandarización en los ensayos clínicos en cuanto a la dosis de inicio y de mantenimiento en los pacientes con pénfigos<sup>(63)</sup>; sin embargo en el estudio RITUX 3 realizado por *Joly et al* en el 2017 y por el cual el Rituximab fue aprobado como primera línea de manejo en este grupo

de enfermedades, los autores utilizaron una dosis inicial con esquema de Artritis reumatoide, así como también plantearon una primera dosis de mantenimiento de 500 mg a los 6 meses del primer esquema terapéutico para disminuir las recaídas<sup>(64)</sup>; a la fecha faltan más estudios que avalen esta teoría y no se ha evidenciado superioridad en cuanto a un esquema terapéutico u otro. Es de aclarar que en nuestro servicio se utiliza de preferencia el protocolo de linfoma debido a facilidades administrativas para la consecución y administración del medicamento biológico.

Otro hallazgo importante de mencionar en nuestro estudio fueron los 4 pacientes con diagnóstico de pénfigo paraneoplásico, en donde el 100% tenían compromiso de mucosa oral, el cual es el síntoma característico de esta variante de pénfigo, descrito en la literatura como mucositis recalcitrante. El hallazgo histopatológico más frecuente es encontrar la presencia de acantolisis asociada a un infiltrado inflamatorio de tipo liquenoide<sup>(65)</sup>, el cual se evidenció también en el 100% de nuestros pacientes.

Es importante hacer énfasis que hasta un tercio de los pacientes pueden debutar con compromiso mucoso previo al diagnóstico de la neoplasia<sup>(22,66)</sup>, también puede aparecer durante o posterior al tratamiento de la misma y la severidad de las lesiones cutáneas no es directamente proporcional al compromiso sistémico de la neoplasia subyacente<sup>(67)</sup>. En nuestro estudio el 100% de los pacientes debutó con las manifestaciones cutáneas previo al diagnóstico de patología neoplásica sistémica y esto llevó al diagnóstico en 2 de ellos de malignidad subyacente, en 1 caso se confirmó la presencia de linfoma anaplásico que requirió manejo por hematología y en otro los estudios de extensión evidenciaron una masa pulmonar sin embargo no se pudo caracterizar por fallecimiento del paciente previo a la toma de la biopsia, en los 2 dos pacientes restantes no se habían evidenciado malignidad subyacente durante el seguimiento, sin embargo la literatura recomienda continuar con tamizajes según la edad y los hallazgos a la revisión por sistemas dado el riesgo de desarrollo de malignidad . Las neoplasias principalmente asociadas al pénfigo paraneoplásico son de tipo hematológico, siendo el linfoma no-Hodgkin el más

frecuente, otros grupos de neoplasias relacionados son los timomas, sarcomas, melanoma maligno y los carcinomas<sup>(65)</sup>.

La presencia de pénfigo paraneoplásico es un factor de mal pronóstico, presentando una mortalidad entre el 70 al 90%, posiblemente secundaria al diagnóstico tardío y a una alta frecuencia de compromiso pulmonar manifestado como bronquiolitis obliterante y falla respiratoria<sup>(22,68)</sup>.

Para finalizar, en este estudio el 85,71% de los pacientes presentaron complicaciones, estando distribuidas en igual proporción según el género. Las más frecuentes fueron las de origen infeccioso, siendo la principal la bacteremia, seguido en frecuencia de complicaciones metabólicas como la hiperglicemia, hallazgos que están acorde a un estudio Peruano en el cual se hace referencia a las complicaciones asociadas al pénfigo, en donde el 83.7% de los pacientes presentaron complicaciones asociadas al tratamiento, siendo la complicación más frecuente el síndrome de Cushing en el 28.6% de los casos, seguido de las infecciosas en el 18.3%, la osteoporosis en el 7.1% y la diabetes mellitus en el 6.1%, en donde la sepsis fue la principal causa de mortalidad<sup>(69)</sup>. Otro estudio realizado en Chicago evidenció que los pacientes hospitalizados con diagnóstico de pénfigo presentaban complicaciones infecciosas en el 50.4% de los casos vs 25.4% de los pacientes sin este diagnóstico; también se demostró que estos pacientes cursaban con mayor riesgo de infecciones cutáneas, óseas, en tracto gastrointestinal y pulmonar y el riesgo incrementaba en pacientes con edad avanzada, bajo estrato socioeconómico y mayor número de comorbilidades de base<sup>(70)</sup>, sin embargo, se debe recalcar que en nuestro estudio no se discriminó si las complicaciones presentadas eran derivadas de la enfermedad o de su tratamiento, sin embargo podría inferirse que el riesgo de sobreinfección se incrementa de manera exponencial a mayor compromiso de la superficie corporal afectada.

La mortalidad se presentó en el 9,52% de los casos, siendo las infecciones severas la causa de muerte en ambos pacientes, de los cuales 1 cursaba con diagnóstico de pénfigo vulgar y otro con pénfigo paraneoplásico asociado a masa pulmonar en

estudio, ambos tenían compromiso del 50% de la superficie corporal total y ambos recibieron tratamiento con corticoides sistémicos y azatioprina; uno recibió adicionalmente manejo con Inmunoglobulina IV. Los estudios de mortalidad en pénfigo han demostrado que las principales causas son la sepsis de origen cutáneo y/o pulmonar que representa del 60 al 100% de los casos, seguida de la hemorragia de vías digestivas en el 20% de los casos cardiovascular<sup>(6,10,71)</sup>, datos que son similares a lo encontrado en nuestro estudio.

## 12. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Se debe tener en cuenta que el presente trabajo de investigación corresponde a un diseño observacional, descriptivo y retrospectivo, sin seguimiento longitudinal ni de carácter experimental por lo cual los datos relacionados con la eficacia de los tratamientos no puede extrapolarse a la práctica clínica y esta debe ser basada en ensayos clínicos; así mismo debido al diseño, tiene el riesgo inherente de presentar sesgos de selección, sobre todo porque fue realizado en un centro de referencia de alta complejidad para enfermedades dermatológicas, lo que podría resultar en una interpretación inadecuada de los resultados.

Cabe anotar que la mayoría de los resultados de esta investigación con respecto a características epidemiológicas, clínicas y tipo de tratamientos son acordes a la literatura.

Otra limitación de este trabajo fue el bajo número de pacientes incluidos y algunos datos faltantes en ciertas variables como presencia de nikolsky, porcentaje de superficie corporal afectada y reporte de inmunofluorescencia directa, las cuales no estuvieron disponibles en todos los pacientes incluidos en el estudio.

Por otra parte, como fortalezas de este estudio debemos destacar que es uno de los 3 estudios realizados en Colombia que caracteriza a los pacientes con pénfigo, lo que nos permite empezar a conocer las características de estos pacientes permitiendo así lograr un diagnóstico y tratamiento oportuno que mejore la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes. Del mismo modo, es el 2do estudio realizado a nivel nacional en donde se evalúa el uso de Rituximab en esta patología, lo cual nos abre las puertas a nuevas terapias farmacológicas que se utilizan a nivel mundial, mejorando la calidad y expectativa de vida de estos pacientes.

### 13. CONCLUSIONES

- Las características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de pénfigo son similares a lo encontrado en estudios realizados en nuestro continente.
- Las variantes clínicas más frecuentes estuvieron acordes a la población latinoamericana, pero a diferencia de países de la región como Perú y Brasil, en donde es más frecuente es el Pénfigo foliáceo, en este estudio fue más frecuente el Pénfigo Vulgar.
- El largo tiempo de evolución de las lesiones previo al diagnóstico evidencia una atención tardía, lo que nos debe llevar a plantear planes de mejora con el fin de poder proporcionar un diagnóstico oportuno, que se traducirá en una mejoría en la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes.
- Las complicaciones más frecuentes son las infecciosas y metabólicas y de estas se derivan la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de pénfigo, por lo que es de gran importancia enfatizar en la prevención de las mismas, con un adecuado manejo intrahospitalario, un tratamiento precoz, educación al paciente y su familia, y reforzando la importancia de la adherencia al tratamiento.
- Los pacientes tratados con Rituximab tuvieron una alta respuesta terapéutica, al igual que lo evidenciado en la literatura mundial, así como que no hubo grandes complicaciones asociadas al uso de este medicamento.
- Se deben realizar más estudios con diseños apropiados para evaluar adecuadamente la relación entre los diferentes tratamientos, incluyendo la terapia biológica como el Rituximab el cual hoy en día constituye un manejo de primera línea según las guías internacionales.

## 14. BIBLIOGRAFÍA

1. Ocampo-Valencia OJ, Velásquez-Lopera MM. Inmunopatogenia del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo. *Iatreia*. 2011;24(3):272-286.
2. García-Briz MI, Moneva-Léniz LM, Santos-Alarcón S, Prats-Máñez A, García-Ruiz R, Mateu-Puchades A. Pénfigo: tratamiento y evolución en nuestros pacientes. *Piel (Barc., Internet)*.2019;34(6):344-346.
3. Ujiie I, Ujiie H, Iwata H, Shimizu H. Clinical and immunological features of pemphigus relapse. *Br J Dermatol*. 2019;180(6):1498-1505.
4. Kidrin K . Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018;66(2):255-270.
5. Robledo MA, Prada S, Jaramillo D, Leon W. South American pemphigus foliaceus: study of an epidemic in El Bagre and Nechi, Colombia 1982 to 1986. *Br J Dermatol*. 1988;118(6):737-744.
6. Pinilla García, Ximena Alexandra, et al. Estudio de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con Enfermedades ampollas autoinmunes en un hospital de tercer nivel de Bogotá. Tesis Doctoral. Universidad Nacional de Colombia-Sede Bogotá, 2016.
7. Santoro FA, Stoopler ET, Werth VP. Pemphigus. *Dent Clin N Am*. 2013;57(4):597-610.
8. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4-5):477-481.
9. Meyer N, Misery L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A379-A382.
10. Alpsy E, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res*. 2015; 307(4):291-298.
11. Scully C, Mignogna M. Oral mucosal disease: pemphigus. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008;46(4):272-277.
12. Bystryn JC, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet*. 2005;366(9479):61-73.
13. Ruocco V, Ruocco E, Schiavo AL, Brunetti G, Guerrera LP, Wolf R. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31(4):374-381.



14. Baroni A, Lanza A, Cirillo N, Brunetti G, Ruocco E, Ruocco V. Vesicular and bullous disorders: pemphigus. *Dermatol Clin*. 2007;25(4):597-603
15. Tula M. Penfigoide de las mucosas. *Dermatol Argent*. 2012;18(2):16-23.
16. Aldama A, Aquino N. Pénfigo. *Tendencias en Medicina*. 2016;11:102-106.
17. Noursari HC, Anhalt GJ. Pemphigus and bullous pemphigoid. *Lancet*. 1999;354(9179):667-672.
18. James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and clinical features of pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin*. 2011;29(3):405-412.
19. Peñas PF, Buezo GF, Carvajal I, Daudén E, López A, Díaz LA. D-Penicillamine-induced pemphigus foliaceus with autoantibodies to desmoglein-1 in a patient with mixed connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(1):121-123.
20. Patterson CRS, Davies MG. Pemphigus foliaceus: an adverse reaction to lisinopril. *J Dermatolog Treat*. 2004;15(1):60-62.
21. Moraes ME, Fernandez-Vina M, Lazaro A, Diaz LA, Filho GH, Friedman H, Rivitti E, et al. An epitope in the third hypervariable region of the DRB1 gene is involved in the susceptibility to endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) in three different Brazilian populations. *Tissue antigens*. 1997;49(1):35-40.
22. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9(1):29-33.
23. Marini MA, Parra LS, Casas JG. Pénfigo herpetiforme: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Arch Argent Dermatol*. 2004;54(3):103-108.
24. Kasperkiewicz M, Kowalewski C, Jabłońska S. Pemphigus herpetiformis: from first description until now. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(4):780-787.
25. Tsuruta D, Ishii N, Hamada T, Ohyama B, Fukuda S, Koga H, Imamura K, et al. IgA pemphigus. *Clin Dermatol*. 2011;29(4):437-442.
26. Bahamonde H, Délano PH, Albertz N, Valdés C. Penfigoide cicatricial, causa poco común de estenosis supraglótica. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2008;68(3):288-294.
27. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zilikens D, Payne A, Amagai M. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17026.

28. Joly Pascal, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol*. 2011;29(4):432-436.
29. Chan MH, Wolf JC. Biopsy techniques and diagnoses and treatment of mucocutaneous lesions. *Dent Clin N Am*. 2012;56(1):43-73.
30. Matos-Cruz R, Bascones-Martínez A. Pénfigo: Una revisión de la literatura. *Av Odontoestomatol*. 2009;25(2):67-82.
31. Schmidt E, Zillikens D. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. *Autoimmun Rev*. 2010;10(2):84-89.
32. Rashid H, Lamberts A, Diercks GFH, Pas HH, Meijer JM, Bolling MC, Horváth B. Oral Lesions in Autoimmune Bullous Diseases: An Overview of Clinical Characteristics and Diagnostic Algorithm. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(6):847-861.
33. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain C. Patología inmunológica de localización bucal. *Med Clin (Barc)*. 2013;140(2):88-92.
34. Leuci S, Ruoppo E, Adamo D, Calabria E, Mignogna MD. Oral autoimmune vesicobullous diseases: Classification, clinical presentations, molecular mechanisms, diagnostic algorithms, and management. *Periodontol 2000*. 2019;80(1):77-88.
35. Witte M, Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of Autoimmune Blistering Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:296.
36. Shetty VM, Subramaniam K, Rao R. Utility of immunofluorescence in dermatology. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8(1):1-8.
37. Pohla-Gubo G, Hintner H. Direct and indirect immunofluorescence for the diagnosis of bullous autoimmune diseases. *Dermatol Clin*. 2011;29(3):365-372.
38. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Zillikens D. Current therapy of the pemphigus group. *Clin Dermatol*. 2012;30(1):84-94.
39. Tanikawa A, Amagai M. Pemphigus treatment in Japan. *Dermatol Clin*. 2011;29(4):685-686.
40. Parker SRS, Mackelfresh J. Autoimmune blistering diseases in the elderly. *Clin Dermatol*. 2011;29(1):69-79.

41. Suárez-Fernández R, España-Alonso A, Herrero-González J, Mascaró-Galy J. Manejo práctico de las enfermedades ampollosas autoinmunes más frecuentes. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99(6):441-455.
42. Meyer V, Beissert S. Azathioprine in the treatment of autoimmune blistering diseases. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2012;32(2):295-307.
43. Frew JW, Martin LK, Murrell DF. Evidence-based treatments in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin.* 2011;29,(4):599-606.
44. Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. *Front Immunol.* 2019;10:1418.
45. Tavakolpour S. Current and future treatment options for pemphigus: Is it time to move towards more effective treatments?. *Int Immunopharmacol.* 2017;53:133-142.
46. Sinha AA, Hoffman MB, Janicke EC. Pemphigus vulgaris: approach to treatment. *Eur J Dermatol.* 2015;25(2):103-113.
47. Gürçan HM, Razzaque AA. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):723-731.
48. Tóth GG, Jonkman MF. Therapy of pemphigus. *Clin Dermatol.* 2001;19(6):761-767.
49. Hoffmann JHO, Enk AH. High-Dose Intravenous Immunoglobulin in Skin Autoimmune Disease. *Front Immunol.* 2019;10:1090.
50. Feldman RJ, Ahmed AR. Relevance of rituximab therapy in pemphigus vulgaris: analysis of current data and the immunologic basis for its observed responses. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7(4):529-541.
51. Kridin K, Ahn C, Huang WC, Ansari A, Sami N. Treatment Update of Autoimmune Blistering Diseases. *Dermatol Clin.* 2019;37(2):215-228.
52. Temel AB, Murrell DF. Pharmacological advances in pemphigus. *Curr Opin Pharmacol.* 2019;46:44-49.
53. Horváth B, Huizinga J, Pas HH, Mulder AB, Jonkman MF. Low-dose rituximab is effective in pemphigus. *Br J Dermatol.* 2012;166(2):405-412.
54. Heelan K, Al-Mohammed F, Smith MJ, Knowles S, Lansang P, Walsh S, Shear N. Durable remission of pemphigus with a fixed-dose rituximab protocol. *JAMA Dermatol.* 2014;150(7):703-708.

55. Huan A, Madan RK, Levitt J. Future therapies for pemphigus vulgaris: Rituximab and beyond. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(4):746-753.
56. Culton D.A, 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;31:311-324.
57. Zuluaga DC, Del Río DY, Úsuga YA, Aguirre-Acevedo DC, Velásquez MM. Estudio retrospectivo clínico-epidemiológico de los pacientes con pénfigo y penfigoide ampolloso del Hospital Universitario San Vicente Fundación. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2017;25(2):118-129.
58. Porro AM, Filho GH, Santi CG. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus- Brazilian society of dermatology. *An Bras Dermatol.* 2019;94(2 suppl 1):S20.32.
59. Hebert V, Boulard C, Houivet E, Duvert-Lehembre S, Borradori L, Della Torre R, Feliciani C, Fania L, Zambruno G, Camaioni DB, et al. Large international validation of ABSIS and PDAI pemphigus severity scores. *J Invert Dermatol.* 2019; 139(1):31-37.
60. Diercks GF, Pas HH, Jonkman MF. Immunofluorescence of autoimmune bullous diseases. *Surg Pathol Clin.* 2017;10(2):505-512.
61. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, Sinha AA. Diagnosis and management of pemphigus: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(3):575-585.e1
62. Kridin K, Patel PM, Jones VA, Cordova A, Amber KT. IgA Pemphigus: a systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(6):1386-1392.
63. Cura MJ, Torre AC, Cueto-Sarmiento KY, Bollea-Garlatti ML, Riganti J, Puga MC, Mazzuocolo LD. Pénfigo vulgar: estudio de cohorte retrospectiva de sus características clínicas, tratamientos empleados y evolución. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(5):398-407.
64. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houviet E, Calbo S, Caillot F, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): A prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomized trial. *Lancet.* 2017;389:2031-2040.

65. Kim JH, Kim SC. Paraneoplastic pemphigus: Paraneoplastic autoimmune disease of the skin and mucosa. *Front Immunol.* 2019;10:1259.
66. Mimouni D, Anhalt GJ, Lazarova Z, et al. Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents. *Br J Dermatol.* 2002;147(4):725–32.
67. Marathe K, Lu J, Morel KD. Bullous diseases: Kids are not just little people. *Clin Dermatol.* 2015;33(6):644–56.
68. Schultz B, Hook K. Bullous Diseases in Children: A Review of Clinical Features and Treatment Options. *Pediatr Drugs.* 2019;21(5):345–56.
69. Ñahui-Conza M. Características clínico epidemiológicas de las enfermedades ampollares autoinmunes en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen- EsSalud, durante el periodo comprendido de junio de 1999 a mayo de 2009. Trabajo de investigación Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
70. Ren Z, Narla S, Hsu DY, Silverberg JI. Association of serious infections with pemphigus and pemphigoid: analysis of the Nationwide inpatient sample. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(10):1768-1776.
71. Sobhan M, Farshchian M, Tamimi M. Spectrum of autoimmune vesicobullous diseases in Iran: a 13-year retrospective study. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2016; 9: 15-20.