

Estudio retrospectivo clínico-epidemiológico de los pacientes con pénfigo y penfigoide ampuloso del Hospital Universitario San Vicente Fundación

Retrospective clinical-epidemiological study of patients with pemphigus and bullous pemphigoid University Hospital San Vicente Foundation

Diana Cristina Zuluaga¹, Delsy Yurledy del Río², Yuri Alexander Úsuga³, Daniel Camilo Aguirre-Acevedo⁴, Margarita María Velásquez⁵

1. Médica dermatóloga, Hospital Universitario de San Vicente Fundación; docente de cátedra, Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
2. Médica dermatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
3. Médico dermatólogo, Hospital Universitario San Vicente Fundación, sede Rionegro, Rionegro, Colombia
4. Estadístico, Ph.D. en Epidemiología; docente, Instituto de Investigaciones Médicas, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
5. Médica dermatóloga, Ph.D. en Ciencias Básicas Biomédicas; docente de Dermatología, Universidad de Antioquia; Centro de Investigaciones Dermatológicas CIDERM, Medellín, Colombia.

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes hospitalizados por pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo o penfigoide ampuloso, atendidos por la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia en el Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Se incluyeron 99 casos; la enfermedad más frecuente fue el pénfigo foliáceo. La mayoría de los casos se clasificaron como moderados a graves, y el tratamiento se basó en esteroides sistémicos y azatioprina como ahorrador de esteroides. El promedio de hospitalización fue de 50,8 días para pénfigo vulgar, de 48,4 días para pénfigo foliáceo y de 39,3 días para penfigoide ampuloso. Las complicaciones más frecuentes fueron las infecciones.

Estas enfermedades requieren un abordaje cuidadoso por las complicaciones inherentes a la enfermedad o a su tratamiento. Conllevan hospitalizaciones prolongadas y un apoyo terapéutico a largo plazo para evitar las recaídas y reingresos hospitalarios.

PALABRAS CLAVE: pénfigo, penfigoide ampuloso, epidemiología, tratamiento.

SUMMARY

In autoimmune diseases, there is loss of intercellular adhesion and alteration of the skin barrier, so that moderate to severe forms require hospital management. There are no reports on the characteristics of the patients hospitalized by these entities in the Colombian population.

Correspondencia:

Margarita María Velásquez

Email:

mmvelasquez@yahoo.com

Recibido: 16/11/2015

Aceptado: 13/08/2016

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

The objective of this study was to describe the epidemiological and clinical characteristics of patients hospitalized for pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus or bullous pemphigoid treated by the Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia at the Hospital Universitario San Vicente Fundación.

We included 99 cases, the most frequent disease being pemphigus foliaceus. Most cases were classified as moderate to severe and treatment was based on systemic steroids and azathioprine as a steroid saver. The mean hospitalization was 50.8 days for pemphigus vulgaris, 48.4 days for pemphigus foliaceus, and 39.3 days for pemphigoid blisters. The most frequent complications were infections.

These diseases require a careful approach to the complications inherent to the pathology or its treatment. They entail prolonged hospitalizations and long-term therapeutic support to avoid relapses and hospital readmissions.

KEY WORDS: Pemphigus; bullous pemphigoid; epidemiology; therapy.

"Antes del advenimiento del tratamiento con esteroides sistémicos en 1950, los pénfigos se consideraban mortales, por lo que el objetivo principal del tratamiento era preservar la vida.."

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades ampollas autoinmunitarias se caracterizan por la presencia de ampollas y erosiones en piel, en mucosas o en ambas. Se dividen en enfermedades intraepidérmicas o pénfigos, y subepidérmicas como el penfigoide ampolloso y la epidermolisis ampollosa adquirida. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, histopatológicos e inmunológicos^{1,2}.

Los pénfigos tienen una distribución mundial^{1,2} y su incidencia varía, de acuerdo con las poblaciones estudiadas, de 1:1'000.000 a 1:100.000. En judíos del Mediterráneo y sus descendientes, la incidencia es mayor que en otros grupos étnicos. En general, se describe una frecuencia de 0,1 a 0,5 casos por 100.000 habitantes por año, con variaciones que dependen del área geográfica y de la etnia; afecta a hombres y mujeres entre los 40 y los 60 años³.

Existen dos formas de pénfigo foliáceo, la esporádica y la endémica. De esta última se han descrito focos en Túnez, Brasil, Colombia y Perú, los cuales comparten algunas características clínicas, histológicas e inmunológicas, pero varían en su epidemiología³. El pénfigo foliáceo endémico del Brasil (fogo selvagem) afecta a niños y jóvenes de las zonas rurales; la mayoría vive cerca de los ríos y a una distancia no mayor de 10 a 15 km de donde habitan las moscas negras (*Simulium pruinosum*). En Colombia se han descrito varios focos, uno de ellos en el municipio de El Bagre, en el Bajo Cauca antioqueño, donde afecta al 2,3 % de la pobla-

ción rural; el 95% de los afectados son hombres mayores de 40 años, mineros, agricultores o indígenas de la región³. Otros focos están en la Amazonia y la Orinoquia⁴. No obstante, se desconoce la incidencia exacta del pénfigo foliáceo endémico y de otras formas de pénfigo y penfigoide ampolloso en Colombia³.

Antes del advenimiento del tratamiento con esteroides sistémicos en 1950, los pénfigos se consideraban mortales, por lo que el objetivo principal del tratamiento era preservar la vida. Con la introducción de los esteroides sistémicos, la mortalidad ha disminuido notablemente, alrededor del 10%, y el objetivo terapéutico actual es mantener el control de la enfermedad con menos complicaciones y secuelas debidas a los inmunosupresores⁵.

Se cuenta con algunas herramientas para valorar la actividad de las enfermedades ampollas autoinmunitarias; sin embargo, ninguna está completamente aceptada y, como consecuencia, la evaluación de los resultados del tratamiento, en la mayoría de publicaciones, se centra en el análisis de la mortalidad y de la remisión⁶.

El penfigoide ampolloso es la enfermedad ampollas subepidérmica autoinmunitaria más frecuente⁷, tiene una distribución mundial y es más común en los ancianos, aparece entre los 60 y los 80 años de edad. La incidencia anual se ha estimado en 6 a 7 por millón, con un incremento rápido directamente proporcional a la edad⁷. En las formas moderadas y graves, la mortalidad puede ir desde 11 hasta 40 % y es difícil establecer

si es a causa de la enfermedad o de las enfermedades concomitantes. Aproximadamente, la mitad de los pacientes alcanza la remisión entre los 2,5 y los 6 años de tratamiento, especialmente, si son menores de 65 años o cuentan con un buen estado de salud ⁸. El tipo de tratamiento es similar al de los pénfigos en cuanto al uso de esteroides sistémicos, pero se recomiendan dosis menores. También, se emplea doxiciclina por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador.

En el departamento de Antioquia (Colombia), se conoce muy poco sobre el comportamiento de este grupo de enfermedades ampulosas, a pesar de hacer parte de las afecciones dermatológicas de mayor complejidad y que acarrear riesgos para la vida del paciente.

Con el propósito de documentar el comportamiento local de este grupo de enfermedades y obtener información que permita mejorar la atención de los pacientes, se llevó a cabo un estudio descriptivo para evaluar las principales características demográficas y clínicas, y el abordaje terapéutico del pénfigo vulgar, el pénfigo foliáceo y el penfigoide ampuloso, en un hospital de cuarto nivel.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo, de pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo o penfigoide ampuloso hospitalizados en el Hospital Universitario San Vicente Fundación, en el periodo comprendido entre enero de 1995 y enero de 2011. Los datos de los estudios de histopatología e inmunofluorescencia fueron tomados del archivo del Laboratorio de Dermatopatología de la Sección de Dermatología de la Universidad de Antioquia y, los datos clínicos, de las historias del hospital. El estudio fue aprobado por el comité de investigaciones del Hospital Universitario San Vicente Fundación.

Para el análisis estadístico, y dada la naturaleza cualitativa de las variables, se utilizaron frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Se utilizó el software estadístico SPSS®, versión 19.0. Los pacientes se agruparon según el diagnóstico (pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo o penfigoide ampuloso) y se describieron las variables de sexo, edad, lugar de procedencia, antecedentes personales, manifestaciones clínicas, me-

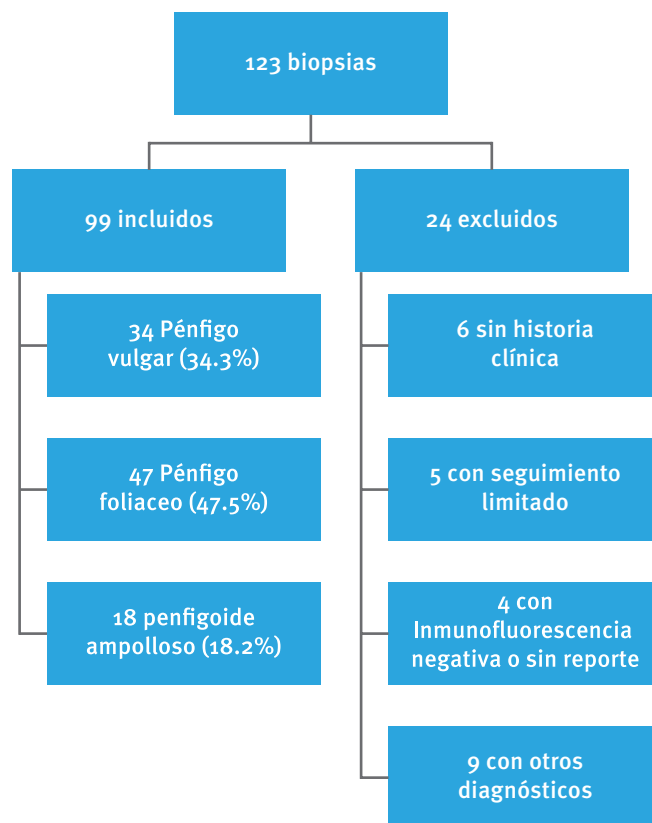


Figura 1. Distribución de pacientes incluidos en el estudio

SEXO	PÉNFIGO VULGAR (n = 34)		PÉNFIGO FOLIÁCEO (n = 47)		PENFIGOIDE AMPOLLOSO (n = 18)	
	n	%	n	%	n	%
Masculino	15	41.1	29	61.7	6	33.3
Femenino	19	55.9	18	38.3	12	66.7
EDAD (años)						
<17	0	0	3	6.4	0	0
18 a 40	9	26.5	10	21.3	1	5.6
41 a 70	22	64.7	28	59.6	5	27.8
>70	3	8.8	6	12.8	12	66.7
PROCEDENCIA						
Valle de aburrá	14	41.2	13	27.7	10	55.6
Urabá	0	0	6	12.8	1	5.6
Bajo cauca	3	8.8	8	17	1	5.6
Otras zonas	17	50	20	42.6	6	33.3
ENFERMEDADES CONCOMITANTES						
Diabetes	8	23.5	6	12.8	1	5.6
Hipertensión	13	38.2	20	42.6	12	66.7
Inmunosupresión farmacológica	0	0	0	0	1	5.6
Infección por HIV	0	0	0	0	0	0
Quimioterapia	0	0	0	0	0	0
Cáncer	0	0	1	2.1	1	5.6
Enfermedad reumatológica	1	2.9	0	0	3	16.7

Tabla 1. Características demográficas de pacientes con pénfigo o penfigoide ampolloso, Hospital Universitario San Vicente Fundación, 1995-2011

dicamentos utilizados al inicio de la hospitalización, medicamentos de mantenimiento (una vez obtenido el control de la enfermedad, definido como la ausencia de ampollas nuevas), medicamentos formulados al egreso hospitalario y las complicaciones.

RESULTADOS

Entre enero de 1995 y enero de 2011, se detectaron 123 pacientes con pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo o penfigoide ampolloso. Se excluyeron 24 por falta de historia clínica, datos incompletos de seguimiento, falta de inmunofluorescencia o cambio del diagnóstico durante la hospitalización. Los 99 casos incluidos se dividieron en tres grupos según el diagnóstico: pénfigo vulgar (n=34), pénfigo foliáceo (n=47) y penfigoide ampolloso (n=18) (**figura 1**).

Características demográficas

En el grupo de pénfigo vulgar (n=34), había 15 (41,1%) hombres y 19 (55,9%) mujeres; en el grupo de pénfigo foliáceo (n=47), 29 (61,7%) hombres y 18 (38,3%) mujeres, y en el grupo de penfigoide ampolloso (n=18), 6 (33,3%) hombres y 12 (66,7%) mujeres (**tabla 1**).

Los pacientes se agruparon en cuatro grupos etarios: menores de 17 años, de 18 a 40, de 41 a 70 y mayores de 70 años. Entre los mayores de 70 años, predominó el penfigoide ampolloso. Solo 3 (6,4%) pacientes eran menores de 18 años, todos con pénfigo foliáceo. Con edad entre 18 y 40 años, hubo 9 (26,5%) con pénfigo vulgar, 10 (21,3%) con pénfigo foliáceo y 1 (5,6%) con penfigoide ampolloso. Entre 41 y 70 años, hubo 22 (64,7%) con pénfigo vulgar, 28 (59,6%) con pénfigo foliáceo y 5 (27,8%) con penfigoide ampolloso. Con más de 70 años, hubo 3 (8,8%) con pénfigo vulgar, 6 (12,8%) con

pénfigo foliáceo y 12 (66,7%) con penfigoide ampoloso (tabla 1).

Se discriminaron, también, según los antecedentes clínicos y las enfermedades concomitantes. Las variantes clínicas de los pénfigos fueron muy poco frecuentes, solo un paciente tenía pénfigo vulgar vegetante y, dos, pénfigo foliáceo eritematoso.

Hallazgos histopatológicos e inmunohistológicos

En las biopsias de los 34 casos de pénfigo vulgar, se observó acantólisis intraepidérmica suprabasal; en 33 (97,1%), el diagnóstico se confirmó mediante inmunofluorescencia directa, la cual demostró depósitos de IgG en el estrato de Malpighi, y en dos (5,8%), depósitos de IgG y C3 en la epidermis.

En los 47 casos de pénfigo foliáceo, las biopsias mostraron acantólisis subcórnea. La inmunofluorescencia

	PÉNFIGO VULGAR (n = 34)		PÉNFIGO FOLIÁCEO (n = 47)		PENFIGOIDE AMPOLOSO (n = 18)	
	n	%	n	%	n	%
COMPROMISO DE MUCOSAS	17	50	3	6.4	3	16.7
Oral	15	44.1	1	2.1	3	16.7
Conjuntival	1	2.9	2	4.3	0	0
Nasal	1	2.9	0	0	0	0
Genital	1	2.9	0	0	0	0
COMPROMISO CUTÁNEO	34	100	47	100	18	100
SEGMENTO CORPORAL COMPROMETIDO						
Cabeza	24	70.6	33	70.2	11	61.1
Tronco	34	100	47	100	18	100
Extremidades superiores	33	97.1	44	93.6	18	100
Extremidades inferiores	29	85.3	39	83	17	94.4
HOSPITALIZACIÓN (días)						
1 a 30	6	17.6	13	27.6	8	44.4
31 a 60	20	58.8	25	53.2	8	44.4
61 a 90	6	17.6	5	10.6	1	5.6
91 a 120	1	2.9	2	4.3	1	5.6
Más de 120	1	2.9	2	4.3	0	0
MEJORÍA CLÍNICA						
Buena	18	52.9	27	57.4	12	66.7
Regular	10	29.4	13	27.7	4	22.2
Mala	6	17.6	7	14.9	2	11.1
INTENSIDAD						
Leve	0	0	7	14.9	2	11.1
Moderada	28	82.4	31	66	14	77.8
Grave	6	17.6	9	19.1	2	11.1

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de los pacientes con pénfigo o penfigoide ampoloso, Hospital Universitario San Vicente Fundación, 1995-2011

directa, practicada en todos, demostró depósitos de IgG en el estrato de Malpighi en 38 (80,8%), depósitos de IgG y C3 en 5 (10,6%), depósitos de IgG e IgM en 2 (4,2%), depósitos de IgG, IgM y C3 en 1 (2,1%).

A todos los 18 pacientes con penfigoide ampuloso se les practicó inmunofluorescencia directa, la cual demostró depósitos lineales de IgG y C3 en la membrana basal epidérmica en 11 (61,1%), depósitos de C3 en 5 (27,7%) y depósitos de IgG en 2 (11,1%).

Manifestaciones clínicas y gravedad de la enfermedad

La gravedad de la enfermedad se estableció según el porcentaje de superficie corporal comprometida, mediante la regla de los 9 utilizada en las quemaduras, la presencia de enfermedades concomitantes que atentan contra la vida (sepsis, desequilibrio hidroelectrolítico, diabetes descompensada, hipertensión arterial sistémica descompensada o afectación de mucosas) y el número de segmentos anatómicos comprometidos. Se consideró leve a moderada, con menos de tres segmentos afectados, y grave, con tres o más segmentos (**tabla 2**).

El compromiso mucoso en los casos de pénfigo vulgar se limitó a la mucosa oral en 13 (76,5%) y a la conjuntival en 1 (5,9%); en uno hubo compromiso nasal y oral, y en otro, genital y oral. En un caso se describió compromiso mucoso, pero en la historia clínica no se registró de cuál mucosa. Solo 3 (16,7%) pacientes con penfigoide ampuloso presentaron compromiso de la mucosa oral.

Todos los pacientes con pénfigo vulgar presentaron compromiso cutáneo, pero solo se documentó el porcentaje de la superficie corporal comprometida en 8, distribuidos de la siguiente manera: 2 (5,9%) con el 30% o menos, 4 (11,8%) entre el 31 y el 60 %, y 2 (5,9%) con más del 61%. En 26 (76,5%) casos no se registró esta información, pero sí los segmentos corporales comprometidos.

Todos los pacientes con pénfigo foliáceo presentaron afectación cutánea, pero solo se documentó el porcentaje de superficie corporal comprometida en 13, distribuidos de la siguiente manera: 5 (10,7%) con 30% o menos, 4 (8,6%) con 31 a 60%, y 4 (8,6%) con más del 61%. En 34 (72,3%) no se registró el porcentaje de superficie corporal afectada. Sin embargo, en todos se documentaron los segmentos corporales comprometidos.

El porcentaje de compromiso cutáneo por penfigoide ampuloso solo se documentó en dos casos, 30% y

70%, sin embargo, sí se documentaron los segmentos corporales afectados.

Manejo hospitalario y respuesta terapéutica

Se cuantificaron los días de hospitalización en períodos de 30 días, como se muestra en la tabla 2.

El promedio de la hospitalización por pénfigo vulgar fue de 50,8 días, por pénfigo foliáceo, de 48,4 días, y por penfigoide ampuloso, de 39,3 días. Los casos de menor estancia hospitalaria fueron los que fallecieron. Del grupo de pacientes con pénfigo vulgar, 26 (76,5%) requirieron una única hospitalización, 7 (20,6%) fueron hospitalizados en dos ocasiones y en uno no se registró el número total de hospitalizaciones. De los 8 reingresos, 6 se debieron a suspensión de la medicación, uno, a infección secundaria, y en otro no se registró la causa. El tiempo libre de recaída fue de 1 a 6 meses en tres (37,5%) casos y, de más de 6 meses, en otros 5 (62,5%).

De los pacientes con pénfigo foliáceo, 39 (83%) requirieron una única hospitalización, 6 (12,8%) fueron hospitalizados en dos ocasiones, uno (2,1%) requirió cuatro hospitalizaciones y en otro (2,1%) no se documentó el número total de hospitalizaciones. De los 8 (87,5%) reingresos, 7 se debieron a suspensión de la medicación y en otro caso, con dos hospitalizaciones, no se supo la causa. El tiempo libre de recaída entre la primera y la segunda hospitalización fue menor de un mes en un (12,5%) caso, de 1 a 6 meses en 4 (50%) y de más de 6 meses en 3 (37,5%).

De los pacientes con penfigoide ampuloso, 17 (94,4%) requirieron una única hospitalización y uno (5,6%) fue hospitalizado en dos ocasiones, con un intervalo de más de seis meses; el motivo del reingreso fue la suspensión del tratamiento.

La mejoría clínica se evaluó según la aparición de lesiones nuevas, considerándola: buena, si se controlaba la enfermedad y no aparecían lesiones nuevas en los primeros 14 días de tratamiento; regular, cuando dejaban de aparecer lesiones nuevas entre los 15 y los 30 días de iniciado el tratamiento, y mala, si aparecían lesiones nuevas después de 31 días de tratamiento o si el paciente fallecía. Después de iniciado el tratamiento, el tiempo promedio en el que dejaron de aparecer ampollas nuevas fue de 14,2 días en el pénfigo vulgar, de 11,5 días en el pénfigo foliáceo y de 8 días en el penfigoide ampuloso (**tabla 2**).

	PÉNFIGO VULGAR (n = 34)		PÉNFIGO FOLIÁCEO (n = 47)		PENFIGOIDE AMPOLLOSO (n = 18)	
	n	%	n	%	n	%
TRATAMIENTO INICIAL						
Esteroides tópicos	5	14.7	12	25.5	10	55.6
Esteroides orales	33	97.1	46	97.9	18	100
Esteroides en bolos	1	2.9	4 ^a	8.5	0	0
Azatioprina	28	82.4	23	48.9	5	27.8
Micofenolato	0	0	2	4.3	0	0
Ciclofosfamida	2	5.9	1	2.1	0	0
Doxiciclina	0	0	3	6.4	3	16.7
Inmunoglobulina intravenosa	1	2.9	0	0	0	0
Más de dos medicamentos	1	2.9	2	4.3	0	0
TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO						
Esteroides tópicos	6	17.6	12	25.5	10	55.6
Esteroides orales	32	94.1	45	95.7	17	94.4
Azatioprina	28	82.4	24	51.1	5	27.8
Micofenolato	0	0	2	4.3	0	0
Ciclofosfamida	2	5.9	3	6.4	0	0
Doxiciclina	0	0	4	8.5	3	16.7
Más de dos medicamentos	0	0	0	0	0	0
TRATAMIENTO AL EGRESO						
Esteroides tópicos	5	14.7	11	23.4	8	44.4
Esteroides orales	30	88.2	43	91.5	16	88.9
Azatioprina	26	76.5	25	53.2	5	27.8
Micofenolato	0	0	2	4.3	0	0
Ciclofosfamida	2	5.9	2	4.3	0	0
Doxiciclina	0	0	4	8.5	3	16.7
Más de dos medicamentos	0	0	0	0	0	0

Tabla 3. Medicamentos orales y tópicos utilizados en el tratamiento de pacientes con pénfigo o penfigoide ampolloso, Hospital Universitario San Vicente Fundación, 1995-2011

Tratamiento inicial

En la tabla 3 se muestra el tratamiento inicial y el número de pacientes que lo recibieron en cada uno de los grupos.

En todos los grupos el esteroide oral administrado fue prednisolona. En los casos de pénfigo vulgar, la dosis total promedio fue de 80,3mg diarios. La azatioprina fue el principal agente ahorrador de esteroides, fue

bien tolerado y no fue necesario suspenderlo en ningún caso. Solo un paciente con pénfigo vulgar grave recibió gammaglobulina y falleció a causa de la actividad de la enfermedad.

Los bolos de metilprednisolona se emplearon en 4 pacientes con pénfigo foliáceo grave, tres de ellos luego de usar prednisolona oral, y uno los recibió como monoterapia al inicio del tratamiento. La dosis pro-

medio de esteroides orales en el pénfigo foliáceo fue de 72,8mg diarios.

Todos los pacientes con penfigoide ampuloso recibieron esteroides orales, a una dosis promedio de 55,5mg diarios.

Tratamiento de mantenimiento

El tratamiento de mantenimiento, con disminución de la dosis de prednisolona, se inició al controlarse la enfermedad, dos a cuatro semanas después de que dejaran de aparecer lesiones nuevas.

En el pénfigo vulgar, la prednisolona oral se disminuyó a una dosis diaria promedio de 53,7mg, usando un esteroide tópico en forma complementaria. En el pénfigo foliáceo, la dosis promedio fue de 48,2mg/día y, en el penfigoide ampuloso, de 38,8mg diarios (tabla 3).

Tratamiento al egreso

En el pénfigo vulgar, se administró prednisolona oral a una dosis diaria promedio de 34,6 mg, especialmente, en combinación con azatioprina. En el penfigoide ampuloso, la dosis diaria promedio de prednisolona oral fue de 26,8 mg.

Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes fueron las infecciosas. También se presentaron complicaciones hematológicas, como anemia, trombocitopenia, neutropenia y linfopenia, y alteraciones psiquiátricas, como depresión y psicosis. Fallecieron 10 pacientes con enfermedad grave, 4 de estos con pénfigo vulgar, 4 con pénfigo foliáceo y 2 con penfigoide ampuloso.

DISCUSIÓN

Las enfermedades ampulosas autoinmunitarias atentan contra la vida de los pacientes, dado que afectan la barrera cutánea y predisponen a complicaciones infecciosas y al desequilibrio hidroelectrolítico, entre otras. Los esteroides sistémicos han sido el pilar del tratamiento, solos o asociados con otros inmunosupresores con efecto ahorrador de esteroides⁹. Los casos moderados a graves deben manejarse hospitalariamente por un grupo de profesionales que incluya Dermatología, Medicina Interna, Rehabilitación Física, Nutrición, Psiquiatría, Dolor y Cuidado Paliativo.

En la mayoría de los países, el pénfigo vulgar es más común que el pénfigo foliáceo, con excepción de Finlandia, Túnez, Brasil y Perú¹⁰⁻¹². Los datos epidemiológicos en países en desarrollo, son limitados. En este estudio, al igual que en China, Malasia y Túnez, es mayor la frecuencia de los pénfigos, mientras que en Estados Unidos, Francia, Alemania y Singapur, es el penfigoide ampuloso¹¹. Se ha propuesto que la diferencia se debe a la presencia o ausencia de factores ambientales o infecciosos inductores de la autoinmunidad. Otra posible explicación es que el penfigoide ampuloso, al ser una enfermedad de adultos mayores, puede ser más prevalente en los países con mayor expectativa de vida¹¹.

En este estudio, en un periodo de 16 años, se encontraron 81 casos de pénfigo, 34 de pénfigo vulgar y 47 de pénfigo foliáceo, incluyendo casos de pénfigo foliáceo esporádico y epidémico. En el pénfigo foliáceo, la mayoría fueron casos esporádicos y solo 17% provenían de la subregión del Bajo Cauca, donde se ha descrito un foco de pénfigo foliáceo endémico. En esta zona, muchos pacientes presentan formas limitadas a algunas lesiones en la piel de la cara y el tronco, que son atendidas en la unidad local de salud.

"En este estudio, en un periodo de 16 años, se encontraron 81 casos de pénfigo, 34 de pénfigo vulgar y 47 de pénfigo foliáceo, incluyendo casos de pénfigo foliáceo esporádico y epidémico"

COMPLICACIONES	PÉNFIGO VULGAR (n = 34)		PÉNFIGO FOLIÁCEO (n = 47)		PENFIGOIDE AMPOLOSO (n = 18)	
	n	%	n	%	n	%
Infecciones de piel y tejidos blandos	17	50	16	34	6	33.3
Herpes simple	8	23.5	10	21.3	0	0
Neumonía	2	5.9	4	8.5	1	5.6
Infección urinaria	11	32.4	9	19.1	6	33.3
Bacteriemia	6	17.6	6	12.8	1	5.6
Sepsis	4	11.8	7	14.9	0	0
Alteraciones hidroelectrolíticas	9	26.5	11	23.4	4	22.2
Alteraciones hepáticas	4	11.8	4	8.5	1	5.6
Alteraciones hematológicas	6	17.6	9	19.1	6	33.3
Anemia	6	17.6	8	17	6	33.3
Trombocitopenia	4	11.8	4	8.5	6	33.3
Neutropenia	4	11.8	5	10.6	2	11.1
Linfopenia	0	0	2	4.3	2	11.1
Fenómenos tromboembólicos	1	2.9	0	0	0	0
Arritmias	0	0	0	0	1	5.6
Miopatía	0	0	1	2.1	0	0
Alteraciones psiquiátricas	4	11.8	5	10.6	3	16.6
Depresión	3	5.9	1	2.1	2	11.1
Psicosis	1	2.9	4	6.4	1	5.6
Muerte	4	11.8	4	8.5	2	11.1

Tabla 4. Principales complicaciones de pacientes con pénfigo o penfigoide ampoloso, Hospital Universitario San Vicente Fundación, 1995-2011

La distribución por sexos en el pénfigo vulgar y el foliáceo es similar, según la literatura revisada; sin embargo, en el Perú hay un ligero predominio masculino con una relación de 3 a 1 para el pénfigo vulgar y de 3 a 2 para el pénfigo foliáceo¹³. En el presente estudio, hay un ligero predominio de las mujeres en el pénfigo vulgar, con una relación de 1,2 a 1, y un ligero predominio de los hombres en el pénfigo foliáceo, con una relación de 1,7 a 1.

La media de la edad de aparición de la enfermedad es de 50 a 60 años. En Perú, en adultos jóvenes se ha reportado una mayor incidencia de pénfigo foliáceo y, en adultos mayores, de pénfigo vulgar¹⁴. En el presente estudio, el 64,7% de los pacientes con pénfigo vulgar y el 59,6% de aquellos con pénfigo foliáceo tenían entre 40 y 70 años, cifras que concuerdan con los datos internacionales.

En este estudio se encontró que en el 50% de los casos de pénfigo vulgar, había compromiso de las mucosas; la más afectada fue la oral (44,1%) y, en menor proporción, la conjuntival, la nasal y la genital. La afectación de mucosas altera la calidad de vida y, en el caso de la mucosa oral, impide la adecuada alimentación. Los cuidados de la mucosa oral y los ajustes de la alimentación con dieta blanda e hiperproteica son primordiales para mantener una adecuada concentración de albúmina que ayude a la epitelización de las lesiones en piel y a la biodisponibilidad de los medicamentos. Estrategias tales como los enjuagues orales con agua bicarbonatada después de ingerir alimentos, y las soluciones combinadas con esteroides, protectores de mucosa y analgésicos, contribuyen al cuidado oral.

De los casos de pénfigo foliáceo, en tres se encontró compromiso discreto de las mucosas, uno de ellos con

afectación oral y los otros dos, conjuntival. Aunque clásicamente el pénfigo foliáceo no presenta ampollas en las mucosas, explicado por la compensación de la adhesión dada por la distribución de la desmogleína³, las manifestaciones en mucosas podrían deberse al depósito de autoanticuerpos, a infecciones concomitantes, a la superposición de diferentes tipos de pénfigo o al posible viraje del pénfigo foliáceo al vulgar.

La asociación de penfigoide ampolloso con neoplasias malignas se ha reportado hasta en 5,8% de los casos, bien sea como un síndrome paraneoplásico debido a que ambas condiciones se presenten por la edad de los pacientes, generalmente mayores de 60 años. Se describe aumento de la frecuencia de neoplasias malignas del tubo digestivo, el pulmón, la vejiga y la mama; sin embargo, la asociación de cáncer y penfigoide es controversial¹⁵.

El penfigoide ampolloso también se ha descrito en pacientes con HIV y otras enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, vitiligo, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, dermatomiositis, polimiositis, neutropenia y trombocitopenia, glomerulonefritis por complejos inmunitarios, miastenia gravis y diabetes mellitus. Sin embargo, en un estudio de casos y controles no se encontró aumento en el riesgo de enfermedades autoinmunitarias; es probable que haya una relación fortuita o una predisposición genética al desarrollo de dichas condiciones¹⁵.

Los pacientes con pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo o penfigoide ampolloso del presente estudio, presentaron condiciones asociadas, principalmente diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica. En el grupo de penfigoide ampolloso, se encontraron tres casos de enfermedades reumatológicas. En cuanto a las neoplasias, hubo un caso de cáncer de cuello uterino en una paciente con pénfigo foliáceo y uno de leucemia linfocítica crónica en un paciente con penfigoide ampolloso.

Las enfermedades ampollosas autoinmunitarias moderadas a graves, requieren hospitalizaciones largas; en nuestro estudio, la mayoría de los casos estuvieron hospitalizados más de un mes; en pénfigo vulgar, el promedio fue de 50,8 días, en pénfigo foliáceo, de 48,4 días, y en penfigoide ampolloso, de 39,3 días. En la revisión bibliográfica no se encontró el promedio de días de la estancia hospitalaria para poder comparar los datos. Algunos de estos pacientes debieron ser hospitalizados en varias oportunidades, en su mayoría, por recaídas relacionadas con la suspensión del tratamiento, lo que se traduce en hospitalizaciones prolongadas que aumentan el riesgo de infecciones hospitalarias,

trombosis venosa profunda y desacondicionamiento físico; además, generan una gran carga económica para el sistema de seguridad social en salud. La discontinuación de la terapia, más que por indicación médica, se debe en su mayoría a decisión del paciente o a dificultades en la adquisición o despacho oportuno de los medicamentos.

El pilar del tratamiento de estas enfermedades han sido los esteroides sistémicos y otros inmunosupresores, los cuales han cambiado el curso clínico y han disminuido la mortalidad; sin embargo, el tratamiento basado en la 'evidencia' continúa siendo un problema, porque los estudios prospectivos y controlados son limitados⁹. Los esteroides se han usado como piedra angular del tratamiento del pénfigo desde los años 50. Aunque su eficacia, en comparación con no realizar ninguna intervención, no tiene discusión, el esquema óptimo no está establecido¹⁶⁻¹⁹.

En el estudio controlado y de asignación aleatoria de Ratnam, et al., se compararon dosis altas de prednisona (120-180 mg/día) con dosis bajas (40-60 mg/día) en pénfigo, y no se demostraron diferencias en ningún resultado, incluyendo el tiempo del control de la enfermedad y las tasas de recaída. Todos los pacientes alcanzaron la remisión de la enfermedad. Los expertos sugieren una dosis inicial de prednisolona de 1mg/kg/día^{16,17,20}.

En el presente estudio se encontró que, en el manejo inicial de los pacientes con pénfigo vulgar, la dosis total promedio de esteroides orales administrados fue de 80,3mg diarios que, en un paciente colombiano promedio de 70 kg, correspondería a 1,1mg/kg diarios, dosis muy cercana a la recomendada en la literatura científica.

En los casos de pénfigo foliáceo, la dosis inicial promedio de prednisolona fue de 72,8mg diarios que, en un paciente colombiano promedio equivale a 1 mg/kg/día, dosis, que también está en concordancia con lo reportado en la literatura científica. Infortunadamente, en varias historias clínicas no se consignó la dosis por kilogramo ni el peso del paciente.

La monoterapia con esteroides orales aumenta los efectos secundarios, incluyendo infecciones sistémicas (70%), de las cuales el 25% son letales, diabetes mellitus (45%), osteoporosis (30%), trombosis (15%) y úlceras gastrointestinales (15%)¹⁶. Por lo tanto, los esteroides se utilizan casi siempre en combinación con otro agente inmunosupresor con efecto ahorrador de esteroides; el más utilizado en los tres grupos de este estudio fue la azatioprina.

En general, la elección del segundo inmunosupresor debe hacerse teniendo en cuenta las comorbilidades

"Las enfermedades ampollosas autoinmunitarias moderadas a graves, requieren hospitalizaciones largas; en nuestro estudio, la mayoría de los casos estuvieron hospitalizados más de un mes; en pénfigo vulgar, el promedio fue de 50,8 días, en pénfigo foliáceo, de 48,4 días, y en penfigoide ampolloso, de 39,3 días."

del paciente y la cuantificación de la enzima tiopurina-metiltransferasa (TPMT), cuando se considera el uso de azatioprina^{9,18}. La medición de TPMT no estuvo disponible para la prescripción de azatiopina; en lugar de esto, se inició con dosis bajas del medicamento, aumentándola según los resultados de los exámenes de laboratorio; en ninguno de los pacientes del presente estudio se observaron reacciones de toxicidad hepática o hematológica que contraindicaran su uso. La dosis recomendada es 1 a 3 mg/kg/día²¹.

En el presente estudio, a la mayoría de los pacientes con pénfigo vulgar o pénfigo foliáceo se les administró azatioprina desde el inicio del tratamiento. Se usó en combinación en 84,4% de los casos de pénfigo vulgar y en 48,3% de los de pénfigo foliáceo. Esto está en concordancia con los estudios previos, en los cuales se prefiere la azatioprina por sus resultados clínicos, perfil de seguridad y costos.

Una vez se obtuvo el control de la enfermedad, se disminuyó la dosis de los corticoesteroides. En 32 (94,1%) de los casos de pénfigo vulgar, el esteroide oral se continuó como mantenimiento a una dosis menor de la inicial; algunos de estos pacientes recibieron tratamiento combinado con otros inmunosupresores. Al momento del egreso hospitalario, también se disminuyó la dosis de los esteroideos orales, llegando a un promedio de 34,6 mg/día de prednisolona. En las pautas de manejo de la Sección de Dermatología, se procura que los pacientes con pénfigo egresen con 40 mg/día de prednisolona o menos.

En el presente estudio se registró el uso de la gammaglobulina intravenosa en un paciente con pénfigo vulgar grave, que falleció durante la hospitalización. En estudios clínicos controlados y de asignación aleatoria, la gammaglobulina ha demostrado ser eficaz para el pénfigo vulgar y el foliáceo rápidamente progresivos, con sepsis, resistentes a esteroideos o cuando están contraindicados los esteroideos³. Ninguno de los pacientes del estudio recibió rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, dado que, en el periodo de estudio, los datos sobre su uso en enfermedades ampo-

llosas eran pocos³.

En este estudio, a todos los pacientes con penfigoide ampolloso se les administraron esteroideos orales a una dosis promedio de 55,5 mg/día de prednisolona y a cerca de la mitad de los pacientes, se les adicionó esteroide tópico. Se usaron dosis totales de esteroideos sistémicos menores que en los casos de pénfigo y más esteroideos tópicos. El segundo inmunosupresor más empleado fue azatioprina y, en segundo lugar, doxiciclina.

Las principales complicaciones hospitalarias en los pacientes con penfigoide ampolloso fueron las infecciones de tejidos blandos y las urinarias, y alteraciones hidroelectrolíticas, hematológicas y psiquiátricas. Se documentó un caso de neumonía y uno de bacteriemia. En comparación con los casos de pénfigo, hubo menos complicaciones infecciosas, posiblemente, debido a que la dosis total de esteroideos en este grupo fue menor.

La gravedad de los pénfigos puede determinarse según el porcentaje de superficie corporal afectada, el compromiso de las mucosas, el número de segmentos corporales afectados, las comorbilidades y los desenlaces fatales. En los últimos años, se han descrito herramientas como el Pemphigus Disease Area Index (PDAI) y el Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS), que parecen ser promisorias para valorar la actividad de la enfermedad²²; no obstante, se requieren más estudios para validarlas.

La mortalidad puede considerarse una indicación de la gravedad del pénfigo vulgar y el foliáceo, no así del penfigoide ampolloso, debido a la dificultad para establecer si la causa de la muerte es la enfermedad ampollosa o las enfermedades concomitantes relacionadas con la edad.

La evaluación objetiva de la actividad de las enfermedades es importante para el enfoque clínico de los pacientes y para evaluar los resultados en los ensayos clínicos.

CONCLUSIONES

Se presenta una serie de 99 pacientes con enfermedades ampollosas autoinmunitarias, hospitalizados entre 1995 y 2011, cuyo manejo hospitalario se hizo especialmente con prednisolona y azatioprina como segundo inmunosupresor. El promedio de estancia hospitalaria fue mayor de 30 días. Durante la hospitalización, se encontraron diferentes complicaciones, siendo las más frecuentes las de tipo infeccioso. Se presentaron 10 muertes. El manejo de estas enfermedades sigue siendo un reto terapéutico, que requiere de seguimiento médico y soporte administrativo para mantener el acceso a los medicamentos, dado que se presentaron reingresos hospitalarios relacionados con la suspensión de los tratamientos por causas ajenas a la indicación médica.

Lineamientos del estudio

Los datos fueron obtenidos de forma retrospectiva de las historias clínicas, electrónicas o en papel.

El estudio se llevó a cabo en pacientes hospitalizados y los datos no deben extrapolarse a los pacientes ambulatorios.

Agradecimientos

A Jesús Alberto Plata Contreras, Fisiatra, magíster en Epidemiología y Ciencias Clínicas, y a Rafael Manotas, pediatra, ambos docentes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

REFERENCIAS

- Amagay M. Pénfigo. En: Bologna, J. Dermatología. Primera edición. Madrid, España: Elsevier; 2004. p. 449-62.
- Monshi B, Marker M, Feichtinger H, Schmid G, Kriehuber E, Födinger D, et al. Pemphigus vegetans--immunopathological findings in a rare variant of pemphigus vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:179-83.
- Valencia OJ, Velásquez MM. Inmunopatogenia del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo. *Iatreia.* 2011;24:272-86.
- Abreu AM. Pénfigo foliáceo endémico. Situación en Colombia. *Acta Med Colomb.* 1996;21:27-34.
- Diab M, Bechtel M, Coloe J, Kurtz E, Ranalli M. Treatment of refractory pemphigus erythematosus with rituximab. *Int J Dermatol.* 2008;47:1317-8.
- Bystryn JC, Habib N. Treatment options in pemphigus. *G Ital Dermatol Venereol.* 2009;144:351-61.
- Patricio P, Ferreira C, Gomez MM, Filipe P. Autoimmune bullous dermatoses: A review. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;173:203-10.
- Rojas- Plasencia P, Vásquez-Nuñez K. Características epidemiológicas, clínicas y supervivencia de pacientes con diagnóstico de pénfigo atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo. Periodo 1994-2006. *Revista de la Sociedad Peruana de Dermatología.* 2011; 21: 48-53.
- Schmidt E, Zillikens D. The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108:399-405.
- Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJ, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris – incidence and mortality in the UK: Population based cohort study. *BMJ.* 2008;337:151-63.
- Zaraa I, Kerkeni N, Ishak F, Zribi H, El Euch D, Mokni M, et al. Spectrum of autoimmune blistering dermatoses in Tunisia: An 11-year study and a review of the literature. *Int J Dermatol.* 2011;50:939-44.
- Groves RW. Pemphigus: A brief review. *Clin Med.* 2009;9:371-5.
- Markopoulos AK, Antoniadis DZ, Zaraboukas T. Pemphigus vegetans of the oral cavity. *Int J Dermatol.* 2006;45:425-8.
- Torpoco D, Ramos W, Galarza C, Gutiérrez E, González S, Cerrillo G. Pénfigo en un hospital general de Lima: experiencia de 10 años (1998-2007). *Dermatol Perú.* 2008;18:332-9.
- Ljubojevic S, Lipozenčić J. Autoimmune bullous diseases associations. *Clin Dermatol.* 2012;30:17-33.
- Frew JW, Martin LK, Murrell DF. Evidence-based treatments in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Dermatol Clin.* 2011;29:599-606.
- Singh S. Evidence-based treatments for pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, and bullous pemphigoid: A systematic review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011;77:456-69.
- Kasperkiewicz M, Schmidt E. Current treatment of autoimmune blistering diseases. *Curr Drug Discov Technol.* 2009;6:270-80.
- Martin LK, Agero AL, Werth V. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD006263.
- Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study. *Int J Dermatol.* 1990;29:363-7.
- Schiavo AL, Puca RV, Ruocco V, Ruocco E. Adjuvant drugs in autoimmune bullous diseases, efficacy versus safety: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:337-43.
- Sebaratnam DF, Murrell DF. Objective scoring systems for disease activity in autoimmune bullous disease. *Dermatol Clin.* 2011;29:515-20.