



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y DE  
SUPERVIVENCIA DEL PÉNFIGO VULGAR Y FOLIÁCEO EN EL  
HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN, 2010-2019

PRESENTADO POR

KEVIN ARNOLD MIRANDA CÁRDENAS

ASESOR

JOSE LUIS PACHECO DE LA CRUZ

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO DE  
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN DERMATOLOGÍA

LIMA- PERÚ

2022



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual**  
**CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y DE  
SUPERVIVENCIA DEL PÉNFIGO VULGAR Y FOLIÁCEO EN EL  
HOSPITAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN, 2010-2019**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN  
DERMATOLOGÍA**

**PRESENTADO POR**

**KEVIN ARNOLD MIRANDA CÁRDENAS**

**ASESOR**

**DR. JOSE LUIS PACHECO DE LA CRUZ**

**LIMA, PERÚ**

**2022**

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Índice</b>	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>1</b>
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	3
1.3.1 Objetivo general	3
1.3.2 Objetivos específicos	3
1.4 Justificación	4
1.4.1 Importancia	4
1.4.2 Viabilidad y factibilidad	4
1.5 Limitaciones	5
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>6</b>
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	11
2.3 Definición de términos básicos	21
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b>	<b>22</b>
3.1 Formulación	22
3.2 Variables y su definición operacional	22
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	<b>25</b>
4.1 Diseño metodológico	25
4.2 Diseño muestral	25
4.3 Técnicas de recolección de datos	26
4.4 Procesamiento y análisis de datos	26
4.5 Aspectos éticos	26
<b>CRONOGRAMA</b>	<b>28</b>
<b>PRESUPUESTO</b>	<b>29</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	<b>30</b>
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción de la situación problemática**

El pénfigo es una enfermedad ampollar autoinmune crónica caracterizada por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra las proteínas desmosómicas responsables de la adhesión intercelular en la epidermis y epitelio mucoso (1). Su incidencia difiere considerablemente entre países y según el origen étnico, que varía de 0.6 por millón/año en Suiza y 0.8 en Finlandia, a 8 en Grecia y 10 en Irán; con la población judía presentando las más altas incidencias, 16.1 en los Estados Unidos y 32 en Israel (1). Por otro lado, su prevalencia ha sido estimada en 61 por millón de habitantes, aumenta conforme avanza la edad y predomina más en mujeres (2).

Existen diferentes subtipos de pénfigo, de los cuales dos son considerados mayores por ser los más frecuentes, el vulgar (PV) y el foliáceo (PF). En Sudamérica como en otros continentes, el PV es el más frecuente (60-70%), pero en ciertas regiones subtropicales y/o rurales de países como Brasil y Colombia la prevalencia del PF puede alcanzar el 3-5% de la población residente y representar una relación PF/PV como 17 a 1. Esto debido a una forma endémica de PF que también está latente en nuestro país, aunque sin datos sobre su prevalencia e incidencia a la fecha (3-6).

Los pénfigos en común manifiestan lesiones ampollares frágiles y erosiones en la piel con el signo clásico de Nikolsky positivo, aunque la presencia de afectación de mucosas y ciertas características de las lesiones cutáneas pueden orientar el diagnóstico hacia un subtipo (1). En el PV, la mucosa oral es la zona corporal más comprometida (80% a 90%), el sitio de comienzo de la enfermedad (50% a 70%) y, en ocasiones, el único lugar afectado (7). En el PF, la lesión inicial puede permanecer localizada por un año o extenderse de forma rápida y tiene mejor pronóstico (7).

El diagnóstico es clínico, histopatológico e inmunohistoquímico mediante el uso de la inmunofluorescencia directa e indirecta.

Múltiples enfermedades han sido asociadas al pénfigo. Destacan en varios estudios las enfermedades tiroideas autoinmunes (OR=3.6-6) y la artritis reumatoide (OR=2.8-9), y recientemente la psoriasis (OR=2.2-7.2) también ha sido detectada como nueva asociación. Otras patologías asociadas, también discutidas, son de índole psiquiátrica, neurológica y neoplásica. Además, secundario al tratamiento, se han reportado pacientes con osteoporosis, diabetes mellitus, y cataratas (4).

El manejo está basado en el uso de corticoides y fármacos coadyuvantes (inmunosupresores e inmunomoduladores), cuyos efectos colaterales son causa también de morbilidad y mortalidad. Los efectos adversos de los esteroides son dependientes del tiempo y las dosis empleadas; sin embargo, la administración en pulsos ocasiona una menor frecuencia de ellos: diabetes (23% a 45%), hipertensión arterial (32%), osteoporosis (29%), síndrome de Cushing (23% a 57%), infecciones (40%), entre otros (7). Los agentes coadyuvantes también poseen un perfil importante de efectos colaterales como mielosupresión, hepatotoxicidad, reacciones de hipersensibilidad, por citar otros (7). La letalidad se redujo del 75-100% al 30% con el advenimiento de los esteroides, y se redujo más con la llegada de los coadyuvantes, a casi el 5%, principalmente dentro de los cinco primeros años de enfermedad (4,7).

Entre los factores de mal pronóstico están la edad avanzada, la afectación extensa, el compromiso mucocutáneo, hipoalbuminemia, las enfermedades asociadas (neurológicas, respiratorias, cardiovasculares y endocrinológicas), la necesidad de dosis altas de glucocorticoides (con o sin otros inmunosupresores) y demora en el inicio de terapia esteroidea (4,7). La afectación exclusiva de piel y la corticoterapia sistémica dentro de los 6 a 12 meses de iniciado el pénfigo son factores de buen pronóstico (7).

La evolución del pénfigo es crónica y recidivante. Puede haber pausas en la evolución, pero, en general, si no se realiza un tratamiento correcto el pronóstico

es malo. No existe remisión espontánea. Las recaídas aparecen en un 86% de casos dentro de los dos años del diagnóstico y suelen presentarse en una intensidad menor respecto al inicio (7). En cuanto a mortalidad, el PV tiene peor pronóstico que el PF, cuyas tasas de supervivencia a los 20 años fueron estimadas en 65.3% y 81.2%, respectivamente (4). Las principales causas de muerte, en diferentes poblaciones, son la neumonía y la sepsis (60-100%), seguidos de las enfermedades cardiovasculares y enfermedad ulcero péptica (15-20%) (4).

Particularmente en Perú, existe insuficiente información sobre las características clínicas, epidemiológicas y de supervivencia del PV y PF, por ello, existe la necesidad de generar más evidencia acorde a nuestra población.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuáles son las características clínico-epidemiológicas y de supervivencia del pénfigo vulgar y foliáceo en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, 2010-2019?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Determinar las características clínico-epidemiológicas y de supervivencia del pénfigo vulgar y foliáceo en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2010 – 2019

### **1.3.2 Objetivos específicos**

Describir las características clínicas del pénfigo vulgar y foliáceo en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2010 – 2019.

Medir la frecuencia del pénfigo vulgar y foliáceo según determinadas características epidemiológicas en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2010 – 2019.

Identificar las características de supervivencia del pénfigo vulgar y foliáceo en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2010 – 2019.

## **1.4 Justificación**

### **1.4.1 Importancia**

El conocimiento de las características clínicas, epidemiológicas y de supervivencia del pénfigo vulgar y foliáceo, que son los subtipos de pénfigo más frecuentes, con información recabada de pacientes e instituciones peruanas contribuirá al desarrollo de guías o protocolos de manejo clínico de pénfigo nacionales.

Las condiciones o factores que conllevan a una mejor o peor sobrevida en nuestros compatriotas con pénfigo permitirá detectarlos tempranamente y estratificarlos en grupos de bajo y alto riesgo. Este último se beneficiaría con seguimientos y controles más frecuentes.

Este estudio además se convertirá en fuente de información y de comparación para futuros trabajos de investigación nacionales e internacionales.

### **1.4.2 Viabilidad y factibilidad**

El estudio es viable porque los datos necesarios están registrados en las historias clínicas del Servicio de Dermatología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, resguardadas y archivadas en Estadística del Hospital, teniendo entonces suficientes fuentes de información para la realización del mismo. Asimismo, este estudio cuenta con permiso de la institución de donde se tomarán los datos pertinentes para la investigación y hay aceptación del jefe y asistentes del servicio de Dermatología del Hospital.

Debido a que el hospital es de tercer nivel y de referencia nacional y porque el periodo de estudio retrospectivo es de 10 años, se espera contar con un número adecuado de pacientes con pénfigo.

De igual manera, es factible, ya que se cuenta con los recursos, el tiempo y la logística.

### **1.5 Limitaciones**

Una de las principales limitaciones de este trabajo de investigación es que no todos los pacientes cuentan con estudio de inmunofluorescencia directa que es el examen confirmatorio de pénfigo vulgar y foliáceo. Además, el laboratorio del Hospital no cuenta con reactivos para medir los títulos de anticuerpos antidesmogleínas 1 y 3, que son marcadores de respuesta al tratamiento.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

Cura MJ et al., en 2020, desarrollaron una investigación observacional de tipo cohorte retrospectivo para estudiar las características demográficas y clínicas de pacientes mayores de 18 años con PV confirmados por estudio microscópico con hematoxilina-eosina e inmunofluorescencia directa en el hospital Italiano de Buenos Aires (Argentina) durante el periodo 2005-2017, con un seguimiento mínimo de 6 meses. Se incluyeron 32 pacientes, en quienes la afectación de mucosas fue la forma de inicio más frecuente (63%), siendo la oral la más comprometida seguido de la genital, y el compromiso exclusivamente cutáneo fue la forma de inicio en 16%. Durante el seguimiento todos presentaron afectación mucosa y el 88%, compromiso cutáneo. Todos iniciaron glucocorticoides sistémicos, de los cuales en 81% se requirió aumentar dosis con una mediana de duración 35 meses, y el 25% fue corticodependiente. Se usó fármacos ahorradores de corticoides (FA) en 30 casos. En el 95% de pacientes se presentaron complicaciones atribuibles o no al tratamiento, siendo los más frecuentes, en orden, las infecciosas, endocrinológicas y músculoesqueléticas. Registraron recaídas, remisión con/sin tratamiento y muerte en el 81%, 47% y 6%, respectivamente. Concluyen que el inicio antes de los 40 años podría ser un factor de mal pronóstico, ya que observaron en este grupo una mayor probabilidad de presentar compromiso cutáneo generalizado, requerimiento de FA y refractariedad al tratamiento (8).

Mohammad AF et al., en 2019, realizaron un estudio retrospectivo y revisaron historias clínicas de 19 pacientes mayores de 18 años con PV en el hospital universitario de Aarhus (Dinamarca) entre el 2011 al 2018. Encontraron una edad media de inicio de 57.8 años y una razón mujer/hombre de 0.82. Independientemente de cómo haya comenzado, 14 pacientes tuvieron PV mucocutáneo y 4, PV cutáneo. Al diagnóstico del PV, nueve pacientes no tuvieron comorbilidades, pero dos desarrollaron osteopenia. Las comorbilidades prediagnóstico fueron hipertensión arterial, hipercolesterolemia, falla cardiaca crónica, insuficiencia aórtica, migraña, epilepsia, cáncer de mama y colorrectal. Diecisiete pacientes fueron tratados con prednisolona y adyuvantes, de los dos

restantes, uno recibió ciclosporina y el otro, azatioprina más corticoides tópicos. Un paciente tuvo pénfigo recalcitrante y no logró remisión pese al uso de plasmaféresis. Dieciséis pacientes lograron remisión en un tiempo promedio de 5 meses. La infección fue la complicación más común (63%), y la sepsis por neumonía ocasionó la única muerte durante un seguimiento de 12 meses (9).

Yavus IH et al., en 2019, hicieron un estudio retrospectivo con el objetivo de evaluar la incidencia del pénfigo en la región oriental de Turquía analizando además algunas características clínicas. Se incluyó 130 pacientes entre el 2005 al 2017. La incidencia en 12 años fue 12 por 100 mil habitantes (1/100 mil-año). El PV fue el más frecuente (94.5%) con predominio en mujeres, edad media de inicio de 51 años, duración promedio 6.93 años, tratamiento con solo corticoides en el 24% y con corticoides más algún adyuvante en el resto. El PF representó el 3.7% con predominio femenino, edad promedio de inicio a los 54 años, duración media 6.5 años, tratamiento con solo esteroides en el 100%. El diagnóstico del pénfigo tuvo un retardo de un tiempo medio de 4 meses, la dosis esteroidea media inicial fue 80 mg y el tiempo medio para controlar la enfermedad fue de 20 días. El efecto adverso al tratamiento más común fue candidiasis oral (77%), seguido por la apariencia cushingoide (68%) y ganancia de peso (54%) (10).

Altun E et al., en 2018, estudiaron a 49 pacientes con el diagnóstico de PV en el departamento de dermatología de la Universidad Técnica de Karadeniz (Turquía) y mostraron predominio en hombres (55%), lesión en boca como principal síntoma a la presentación (95%) seguido de ampolla o lesión en piel (79%), orofaringe como localización de inicio más frecuente (63%), primero la orofaringe y luego la piel como orden cronológico más encontrado (42%), compromiso simultáneo de mucosa y piel en el 77%, duración media de enfermedad de 44 meses y matrimonio consanguíneo en el 22% (11).

Kridin K et al., en 2018, elaboraron un estudio de cohorte retrospectivo con el objetivo de identificar factores de riesgo de letalidad en pacientes con pénfigo en un centro médico de Israel. Los pacientes tuvieron el diagnóstico nuevo de pénfigo entre los años 1990 y 2011, y fueron seguidos por al menos 5 años. Un total de 184

pacientes fueron incluidos (edad media: 52 años). Los factores de riesgo de letalidad a los 5 y 10 años después del diagnóstico fueron edad  $\geq$  65 años (HR=5.9 y 4.2, respectivamente) y enfermedad neurológica, ambas presentes al momento del diagnóstico. La diabetes mellitus (HR=3.8), la hipoalbuminemia ( $<$  3.5 g/dL, HR=3.3) y la enfermedad pulmonar al diagnóstico (HR=3.8) fueron asociados con un incremento en la mortalidad, la primera a los 5 años y las dos últimas a los 10 años del diagnóstico (12).

Kridin K et al., en 2017, determinaron la mortalidad específica de causa y general de pacientes con pénfigo en una localidad de Israel mediante un estudio de seguimiento desde que se realizó el diagnóstico entre 1990 y 2016. El número de pacientes recolectados fue 245. Observaron 48 muertes (19.7%) luego de un periodo de seguimiento de  $10.9 \pm 8.1$  años, de los cuales 10 (20.8%) murieron dentro del primer año de realizado el diagnóstico. Los que sobrevivieron menos fueron las mujeres (28/48) y los de edad avanzada al diagnóstico (al año:  $77.1 \pm 8.5$  vs.  $60.5 \pm 12.6$  años, y a los 10 años:  $70.8 \pm 11.8$  vs.  $58.7 \pm 12.7$  años). Las tasas de supervivencia global para el pénfigo en general al año, 5, 10, 15 y 20 años fueron 95.8%, 93.4%, 89.7%, 79.2% y 66.3%, respectivamente. El periodo de supervivencia global entre aquellos que eventualmente murieron fue 10.9 años (RI=0.2-35.5). Las causas de muerte más frecuentes fueron las infecciones (39.6%), en primer lugar, la neumonía y sepsis, y las enfermedades cardiovasculares comparadas con la población general (13).

Baum S et al., en 2016, generaron un estudio retrospectivo donde incluyeron a 290 pacientes con diagnóstico nuevo de PV entre 1980 al 2009 en un centro médico de tercer nivel en Israel y cuyo objetivo fue caracterizarlos clínica y epidemiológicamente, resultando que la enfermedad predominó en mujeres con una razón 1.54/1 respecto a hombres, que la edad promedio de inicio fue 49.7 años sin diferencia significativa entre sexos, que el inicio de las lesiones fueron en mucosas, piel y simultáneas en 42%, 20% y 38%, respectivamente, y que las dosis usadas de prednisona a la presentación de la enfermedad fueron las siguientes: 75% recibió  $\geq$  60 mg/día, 14% recibió 30-59 mg/día y 11% recibió  $<$  30 mg/día. Asimismo, documentaron las comorbilidades presentes al diagnóstico de pénfigo y

antes del inicio de la corticoterapia, las cuales, en orden descendente de frecuencia, fueron la hipertensión, osteoporosis, diabetes mellitus, hiperlipidemia, tiroidopatías, psoriasis, cardiopatía isquémica, artritis reumatoide, asma, fiebre reumática, hepatitis autoinmune y miastenia gravis. Durante 20 años de seguimiento retrospectivo tuvieron 20 muertes e identificaron como causas la enfermedad pulmonar, EPOC y neumonía, neoplasias malignas, cardiopatías, accidente cerebrovascular y otras (14).

Pires CA et al., en 2014, elaboraron un estudio retrospectivo de pacientes con PV y PF en un hospital al norte de Brasil entre el 2003 y 2010, planteándose analizar su perfil epidemiológico, el subtipo más común de pénfigo y su evolución clínica. Un total de 20 casos fueron obtenidos, de los cuales 12 fueron PV y 8, PF. Estos últimos tuvieron predominancia masculina (75%), mostraron una evolución clínica satisfactoria y no tuvieron ningún caso pediátrico; por otro lado, el PV afectó más a mujeres (66%), tuvo en la mitad una estancia hospitalaria de 1 a 3 meses y presentó 3 casos de muerte, todos debido a sepsis (15).

Quispetira JM, en 2013, realizó una tesis de corte descriptivo y retrospectivo que objetivó estudiar el perfil clínico epidemiológico de pacientes con pénfigo en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins entre el periodo 2006 a 2010. Halló igual número de casos de PV y PF, cada uno con 47.9%, el primero afectó más a mujeres (60%) y el último afectó más a varones (60%). Además, encontró que la presentación inicial para el PV fue en la piel (57%) y el tratamiento más usado en general fueron los corticoides; mientras que las infecciones y osteoporosis fueron las principales complicaciones (16).

Rojas-Plasencia P et al., en 2011, condujeron un estudio descriptivo en el Hospital Regional Docente de Trujillo revisando las historias clínicas de pacientes con pénfigo entre 1994 y 2006 con el objetivo de determinar las características clínicas, epidemiológicas y de supervivencia de dicha población. Treinta tres pacientes ingresaron al estudio. El PF (75,8%) predominó. Encontraron que el género masculino fue el más afectado (60%), la edad de presentación fue entre los 50-69 años (51%), además que las causas de no concurrencias a controles posteriores

fueron mejoría clínica (33%) y motivos económicos (29%). Los efectos adversos gastrointestinales (24.2%) fueron los más frecuentes entre los efectos secundarios al tratamiento. Solo 3 fallecieron, uno por infarto agudo de miocardio y dos por neumonía complicada. La supervivencia de los pacientes con pénfigo a los 10 años fue 68.4%, siendo mayor en los grupos de edad 30-49 años y 50-59 años, y en los que iniciaron tratamiento antes de los 6 meses de enfermedad (7).

Alcaide-Martin AJ et al., en 2010, estudiaron de manera retrospectiva 20 casos de pacientes con pénfigo en un hospital de Málaga, diagnosticados entre 1995 y 2008, con el objetivo de determinar sus características clínicas y epidemiológicas. Los subtipos de mayor frecuencia fueron el PV (80%), uno de ellos fue vegetante, y el PF (15%). Se realizó inmunofluorescencia directa en 90% y todos mostraron depósitos de IgG. El tiempo de evolución de la enfermedad hasta el diagnóstico osciló entre 1 a 18 meses. El síntoma más frecuente que los llevo a consultar fue el dolor y/o molestias ocasionadas por las lesiones (87%). El 60% tuvo afectación mucocutánea, frente al 30% y 10% que solo tenía compromiso cutáneo y mucoso, respectivamente. De las mucosas, la más frecuentemente afectada fue la oral (92.8%), y esta fue la localización de inicio más habitual (60%). Todos los pacientes usaron corticoides tópicos y orales, consiguiendo control de la enfermedad en el 40%. Para el resto que no controló se agregó inmunosupresores. Finalmente los pacientes que fueron refractarios a los tratamientos previos (5 en total) recibieron rituximab, logrando mejoría en el 100% (17).

Asilian A et al., en 2006, hicieron un estudio retrospectivo en un hospital de Irán que consistió en revisar los registros médicos de 188 pacientes con PV entre 1994 y 2004 con el objetivo de evaluar la incidencia y perfil clínico de la enfermedad. La tasa de incidencia anual del PV fue 5/100,000 con una razón de incidencia mujer/hombre de 1.6/1. La edad media de comienzo fue 41.1 años. El PV se manifestó inicialmente en la mucosa en 74% y en el 26% restante, lo presentó primero en la piel (18).

## **2.2 Bases teóricas**

### **Definición de Pénfigo**

El pénfigo es una palabra derivada del griego “pemphix” que significa ampolla. Abarca un grupo de enfermedades ampollares autoinmunes de curso crónico que pueden afectar la piel, los anexos cutáneos y las mucosas. Son infrecuentes, pero pueden tener un desenlace fatal. Histológicamente se caracterizan por acantólisis, que es la pérdida de la adhesión intercelular, y ocurre como consecuencia de la formación de autoanticuerpos dirigidos contra diferentes antígenos de los desmosomas (19).

Los subtipos clásicos de pénfigo se clasifican en 2 grandes grupos según el nivel de despegamiento ampollar: profundos y superficiales; mientras que el resto de subtipos son muy infrecuentes (19,20).

1. Pénfigo profundo:

1.1.1. Pénfigo vulgar (PV)

2. Pénfigo superficial:

2.1.1. Pénfigo foliáceo (PF)

3. Otros subtipos de pénfigo:

3.1.1. Pénfigo paraneoplásico

3.1.2. Pénfigo IgA

3.1.3. Pénfigo herpetiforme

3.1.4. Pénfigo inducido por fármacos

3.1.5. Pénfigo neonatal

### **Etiología**

El inicio del pénfigo depende de la interrelación entre los factores genéticos predisponentes y los factores desencadenantes del mismo, que conducen a una respuesta inmunológica.

### **Factores genéticos**

Los genes del HLA-II cumplen un papel importante. Se ha demostrado que en los pacientes con PV predominan diversos alelos como HLA-DR4, HLA-DR14, HLA-

DQ1, los cuales varían según diferentes etnias. Como ejemplo, en los judíos ashkenazi con pénfigo se ve que predomina el antígeno HLA-DR4, de los cuales 95% lleva el alelo DRB1\*0402. La presencia de estos HLA incrementa 14 veces el riesgo de desarrollar esta enfermedad (21).

### **Factores desencadenantes**

La piel, el sistema nervioso y el sistema inmune están interrelacionados, por esta razón un estrés emocional fuerte puede ser capaz de gatillar o empeorar cualquier enfermedad cutánea de origen autoinmune como el pénfigo.

Fármacos con grupo tiol en su estructura como la penicilamina y el captopril; o con un grupo amida como penicilina, cefalosporinas, enalapril y rifampicina. El tiempo entre la administración del fármaco y el inicio del pénfigo es variable, pudiendo ser semanas a meses. Los medicamentos con grupo tiol presentan un tiempo mayor de demora (21).

Los alimentos que presentan una estructura similar al grupo tiol como el puerro, la cebolla o el ajo podrían contribuir a la acantólisis. Asimismo, el fenol, presente en el benjuí; los isotiocianatos como la mostaza; el aspartamo empleado como edulcorante natural; los taninos contenidos en la mandioca y mango; y hierbas que contienen echinacea y espirulina han sido identificados como factores gatillantes, así también como la exposición a vapores de metales, materiales de jardinería y pesticidas. Los virus como el virus del Epstein-Barr, el Citomegalovirus y el Herpes humano tipo 8.

La exposición a la radiación ultravioleta desempeña un papel en el comienzo, curso y evolución del pénfigo. Por otro parte, las radiaciones ionizantes pueden ser también desencadenantes.

Las cirugías, procedimientos dermocosméticos como la dermoabrasión o los peelings químicos se consideran otros gatillantes.

### **Patogénesis**

El desmosoma es la estructura primaria comprometida en el pénfigo y su función principal es el mantenimiento de las uniones intercelulares dentro de la epidermis. Los desmosomas son estructuras formadas por tres clases de moléculas:

cadherinas, plaquinas y filamentos de queratina. En la familia de las cadherinas hay dos grupos distintos de proteínas transmembrana, las desmocolinas y desmogleínas (Dsg), cada una de ellas constituidas por tres isoformas. Dentro de las plaquinas se encuentran las desmoplaquinas, proteínas intracitoplasmáticas que junto con las placoglobinas conectan con la desmogleína y la desmocolina regulando la actividad adhesiva de estas moléculas.

La desmoplaquina liga directamente los filamentos intermedios de queratina. La fisiopatología primordial del pénfigo es el bloqueo de la función del desmosoma, cuyas moléculas que la conforman son antígenos blancos para los autoanticuerpos, responsables de la separación de las células entre sí y finalmente de la formación de ampollas (19,22).

Los antígenos comprometidos en el PF y PV son las Dsg1 y Dsg 1 y 3, respectivamente, y los auto anticuerpos involucrados en ambos pénfigos son del tipo Ig G (23).

En 1999, Amagai y Stanley propusieron la teoría de compensación de la desmogleína que consiste en que la presencia de cualquier tipo de desmogleína es suficiente para mantener la integridad cutánea o mucosa. Su explicación está basada sobre la diferencia en la distribución de la Dsg 1 y Dsg 3; en la piel, Dsg 1 esta expresada en toda la epidermis, aunque más en las capas superficiales, mientras que la Dsg 3 se concentra en la epidermis inferior (capas basal y parabasal); en la mucosa ambas desmogleínas están expresadas pero la Dsg 1 en muy bajas concentraciones que Dsg 3 (19,22).

La Dsg 1 es el antígeno blanco del PF, cuya disfunción ocasiona en la piel un clivaje de las capas superficiales de la epidermis, no así de las profundas debido al efecto compensador de la Dsg 3. En la mucosa la disfunción de la Dsg 1 no provoca alteración en su estructura, la cual es debida a la coexpresión con Dsg 3 en todo el epitelio. Por lo tanto, el cuadro clínico predominante consiste en lesiones superficiales en la piel sin compromiso mucoso (23).

En la forma mucosa del PV, el antígeno blanco es la Dsg 3 y su inhibición conduce solo a la pérdida de integridad de mucosas, dado que en la piel coexiste con Dsg 1, la cual no se encuentra comprometida. En cuanto a la forma mucocutánea del PV, el bloqueo de función ocurre en la Dsg 1 y 3, provocando afectación tanto de piel como mucosas; sin embargo, aún se desconoce por qué el clivaje ocurre a nivel suprabasal y no en toda la epidermis (23).

Debido a que el presente proyecto de investigación se enfoca en el estudio de los subtipos de pénfigo más frecuentes, vulgar y foliáceo, se fundamentará sus bases teóricas según los objetivos propuestos.

### **Pénfigo Vulgar (PV)**

Es el subtipo de pénfigo más frecuente, aproximadamente 70% de los casos, y es considerado la forma más severa de la enfermedad (24). Consiste en la separación de la epidermis a nivel suprabasal ocasionado por autoanticuerpos IgG dirigidos contra la desmogleína 1 y 3, encontrada en la piel y mucosas (24).

### **Epidemiología**

A pesar de afectar a la población mundial, la distribución del pénfigo vulgar es étnica y geográficamente desigual. Su incidencia es baja en poblaciones como Finlandia y Japón, 0.76 y 3.5 nuevos casos por millón/año, respectivamente; mientras que en Jerusalén llega hasta 16.1 nuevos casos por millón/año, y es más alta en los judíos Ashkenazi de origen Mediterráneo (22). En la mayoría de países, en cuanto a prevalencia, el PV supera al PF; sin embargo, en países como Brasil, Tunisia, Colombia y Perú, existen áreas rurales endémicas de PF, que las hace más prevalentes que el PV (6,22,25).

Como otras enfermedades autoinmunes, el PV afecta más a mujeres que hombres; entre la cuarta y sexta décadas de la vida, pero se ha visto también en personas jóvenes (24). Llama la atención que el 17.7% de casos de PV en Brasil ocurre en menores de 30 años (22).

El pénfigo vegetante es considerado para muchos autores como una variante de PV. En un estudio en Argentina, se analizó 203 casos de pénfigo y se encontró que

3 (1,5%) presentaban esta variante. Esta frecuencia reportada se asemeja a la divulgada en la literatura científica internacional (1-2% de los casos) (19).

### **Manifestaciones clínicas**

Puede presentarse con solo compromiso mucoso, mucocutáneo o raramente solo cutáneo. Casi todos los pacientes tienen afectación mucosa, principalmente en la mucosa oral.

Las lesiones orales son la primera manifestación en 50-70% de los casos y ocurre en 90% de pacientes durante la evolución de la enfermedad. Pueden ser la única manifestación de la enfermedad. Está caracterizado por erosiones dolorosas y pocas veces ampollas, que por ser frágiles se rompen con facilidad. Las áreas más afectadas son la mucosa bucal y palatina, labios y gingiva. Estas lesiones dificultan la alimentación deteriorando el estado general y nutricional del paciente. Otras mucosas pueden estar comprometidas como la conjuntiva, mucosa nasal, faringe, laringe, esófago, vagina, pene y ano. El compromiso oral puede persistir por meses antes del compromiso cutáneo u otras mucosas (22).

La afectación cutánea puede ser localizada o generalizada. La mayoría de pacientes desarrolla ampollas flácidas de contenido claro sobre piel normal o eritematosa. Estas rompen fácilmente y dejan erosiones dolorosas que pueden sangrar. Pueden estar localizadas en cualquier región corporal, pero hay cierta predilección por tronco, muslos, brazos, cuero cabelludo y cara; las palmas y plantas son usualmente respetadas. Las lesiones se curan casi siempre sin cicatrices, pero pueden dejar hiper o hipopigmentación. El signo de Nikolsky, aunque no específico, consiste en el despegamiento cutáneo al roce o fricción con el dedo del examinador sobre piel perilesional; su positividad refleja acantólisis o pérdida de la adhesión celular (22).

Una variante vegetante está descrita y se manifiesta con placas vegetantes con excesivo tejido de granulación y costras, teniendo una predilección por áreas intertriginosas, cuero cabelludo y cara. El compromiso oral es común. Se han

reportado subtipos clínicos de pénfigo vegetante: tipo Neumann y tipo Hallopeau (24).

Otro tipo es el pénfigo neonatal que se da cuando una mujer con PV traspasa los autoanticuerpos Ig G al feto a través de la placenta. El neonato desarrolla vesículas, ampollas y erosiones al momento del nacimiento de corta duración con rara manifestación mucosa (19).

### **Enfermedades asociadas a PV**

Las enfermedades asociadas y encontradas con PV incluyen miastenia gravis, mucositis, insomnio, hidradenitis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, tiroiditis autoinmune, diabetes tipo 1, depresión, enfermedad de Parkinson, enfermedades cardiovasculares y neoplasias hematológicas más que neoplasias no hematológicas (22,26).

### **Pénfigo foliáceo**

Es un subtipo indolente y el 2do en frecuencia de los pénfigos en mayoría de países. Consiste en la separación de la epidermis a nivel subcorneal ocasionado por autoanticuerpos IgG dirigidos contra la desmogleína 1, encontrada en mayor proporción en piel, pero mucho menor en mucosas. Hay dos tipos predominantes: PF idiopático, encontrado universalmente y ocurre esporádicamente, y PF endémico (fogo selvagem), relacionado exclusivamente a ciertas áreas geográficas sobretodo de Sudamérica. Un tercer tipo más raro es el pénfigo eritematoso o síndrome de Senear-Usher (24,27).

### **Epidemiología**

La incidencia varía dependiendo de la población estudiada. Es rara y esporádica a nivel mundial. Su incidencia en Europa Occidental es 0.5-1 caso por millón por año, mientras que en Tunisia llega a ser tan alto como 6.7 nuevos casos por millón por año. En contraste a PV, no se ha encontrado predominancia en judíos ni en gente descendiente del Mediterráneo. La razón mujer/hombre en PF es igual, salvo en Tunisia donde predomina en el sexo femenino (24, 27).

El PF endémico se ha reportado en Brasil, Colombia y Perú. En el estado de Maso Grosso do Sul de Brasil la prevalencia de PF endémico alcanza el 3% de su población. En nuestro país, los reportes provienen de personas de la zona selvática y no hay una clara estimación de las cifras (6,27).

### **Manifestaciones clínicas**

Presenta lesiones ampollares pequeñas, flácidas y dispersas sobre un fondo eritematoso, y la piel afectada está cubierta por escamas y costras; no hay afectación de mucosas. Generalmente sigue un patrón de distribución seborreica. Los sitios más afectados son el tronco, cuero cabelludo y la cara; sin embargo, en ocasiones puede manifestarse como una eritrodermia exfoliativa que afecta a toda la superficie cutánea. El dolor o sensación de ardor son síntomas frecuentes y por lo general no hay síntomas sistémicos.

El PF endémico presenta características clínicas similares a la forma idiopática de la enfermedad, lo que la hace indistinguible de la no endémica. Se ha hipotetizado que un disparador ambiental explica esta forma de la enfermedad. Las lesiones son placas eritematosas descamativas diseminadas en áreas seborreicas y zonas fotoexpuestas, que asemejan a una quemadura.

El pénfigo eritematoso o síndrome de Senear-Usher consiste en placas eritematosas descamativas y costrosas en la zona malar del rostro, las cuales se asemejan a las lesiones descritas en el lupus eritematoso cutáneo agudo (19,26)

### **Enfermedades asociadas a PF**

Un número creciente de enfermedades ha sido asociado a PF. Incluye el penfigoide ampolloso, miastenia gravis y otras enfermedades autoinmunes. Ciertas neoplasias han sido relacionadas al PF: linfoma de células B, linfoma de células T, cáncer de próstata y carcinoma espinocelular. Puede ocurrir una transición de PV a PF y viceversa; aunque rara, la primera es más común (26,27).

## **Diagnóstico de PV y PF**

### **Citodiagnóstico de Tzanck (19,22)**

En el pénfigo, es útil por la demostración rápida de queratinocitos acantolíticos (células epiteliales libres, grandes, redondeadas, de bordes desflecados con citoplasma eosinófilo abundante y núcleos redondos hipercromáticos grandes). Dado que esta técnica permite ver solo queratinocitos sueltos, no es posible determinar el nivel de la ampolla ni el tipo de pénfigo. Es preferible que la tinción sea con hematoxilina-eosina (HE).

### **Histopatología**

Para un correcto diagnóstico histopatológico con HE, se prefiere una biopsia de piel de una lesión reciente y pequeña que pueda ser extirpada en forma completa y sin romper la ampolla. Este examen determina el nivel del despegamiento de la ampolla y permite hacer la distinción entre las diferentes variedades de pénfigo.

En el PV, el despegamiento ocurre a nivel suprabasal en cuyo interior se encuentran queratinocitos acantolíticos. La capa basal epidérmica permanece unida a la membrana basal constituyendo el piso de la ampolla. La acantólisis puede extenderse a los anexos y ser extensa en el epitelio folicular.

En el PF, es característico la presencia de un despegamiento subcórneo con acantólisis. El infiltrado inflamatorio perivascular puede ser leve a moderado; algunas células inflamatorias pueden hallarse también en el interior de la ampolla. En estadios iniciales puede apreciarse espongiosis eosinofílica (19,22)

### **Inmunofluorescencia directa**

Este examen auxiliar tiene alta sensibilidad (98%) y especificidad, por lo que confirma el diagnóstico de pénfigo, pero no diferencia entre PV y PF. La muestra para IFD debe ser obtenida a partir de piel sana perilesional y se transporta en solución fisiológica, refrigerada. Tener en cuenta los falsos negativos cuando la muestra es obtenida de miembros inferiores. Se evidencia depósitos de IgG y C3 con patrón interqueratinocitos o “en panal de abejas” (19,24)

### **Técnica de ELISA**

Es un método serológico indirecto, que permite la detección de anticuerpos en una muestra de sangre. Al ser una técnica altamente sensible y específica podría llegar a ser de primera línea y sustituir en un futuro a otros métodos diagnósticos como la inmunofluorescencia. Según el tipo de pénfigo, y por ende al antígeno involucrado, se obtendrán autoanticuerpos contra Dsg1 en el PF y autoanticuerpos contra Dsg1 y/o 3 en el PV. En casos de compromiso mucocutáneo, ambos autoanticuerpos serán positivos; en cambio, en aquellos casos con compromiso exclusivamente mucoso se espera hallar solo autoanticuerpos contra Dsg3. Además, como los niveles de anticuerpos se reducen conforme mejora el paciente, esta técnica se puede utilizar para monitorizar la enfermedad y la respuesta al tratamiento ( 24,28).

### **Diagnóstico diferencial de PV y PF**

Impetigo ampollar

Síndrome de piel escaldada estafilocócica

Enfermedad de Hailey-Hailey

Dermatitis alérgica de contacto

Epidermolisis bulosa simple

Penfigoide ampollar

Penfigoide cicatrizal

Dermatitis herpetiforme

Eritema multiforme

Complejo SSJ/NET

Lupus eritematoso ampollar

Lesiones en mucosa oral: estomatitis aftosa, estomatitis herpética aguda, liquen plano, penfigoide de membranas mucosas. (22,24)

### **Tratamiento PV Y PF**

El tratamiento es similar en ambos tipos de pénfigo. El objetivo primordial del tratamiento inicial es controlar la enfermedad, curar las lesiones ampollares y erosiones mucosas y minimizar las complicaciones, el objetivo a largo plazo es prevenir las recaídas y evitar o disminuir el alcance de los efectos adversos de la terapéutica con corticoesteroides e inmunosupresores adyuvantes

(azatioprina, micofenolato, metotrexato, ciclofosfamida). Actualmente los tratamientos de primera línea incluyen a los corticoesteroides orales y al biológico antiCD20 rituximab, usado extraoficialmente en PF y aprobado recientemente para PV en la Unión Europea y Estados Unidos, que pueden administrarse en monoterapia o en conjunto. La terapia adyuvante consiste en agregar un medicamento inmunosupresor para lograr la disminución de la dosis de corticoesteroides y de sus efectos adversos, y se inicia además en pacientes que no logran el control o remisión de la enfermedad o en quienes sufren graves efectos adversos por el uso de los tratamientos iniciales(19, 29)

### **Pronóstico del pénfigo**

La letalidad se redujo del 75-100% al 30% con el advenimiento de los esteroides, y se redujo más con la llegada de los coadyuvantes, a casi el 5%, principalmente dentro de los cinco primeros años de enfermedad (4,7).

Entre los factores de mal pronóstico están la edad avanzada, la afectación extensa, el compromiso mucocutáneo, hipoalbuminemia, las enfermedades asociadas (neurológicas, respiratorias, cardiovasculares y endocrinológicas), la necesidad de dosis altas de glucocorticoides (con o sin otros inmunosupresores) y demora en el inicio de terapia esteroidea (4,7). La afectación exclusiva de piel y la corticoterapia sistémica dentro de los 6 a 12 meses de iniciado el pénfigo son factores de buen pronóstico (7).

La evolución del pénfigo es crónica y recidivante. Puede haber pausas en la evolución, pero, en general, si no se realiza un tratamiento correcto el pronóstico es malo. No existe remisión espontánea. Las recaídas aparecen en un 86% de casos dentro de los dos años del diagnóstico y suelen presentarse en una intensidad menor respecto al inicio (7). En cuanto a mortalidad, el pénfigo vulgar tiene peor pronóstico que el pénfigo foliáceo, cuyas tasas de supervivencia a los 20 años fueron estimadas en 65.3% y 81.2%, respectivamente (4). Las principales causas de muerte, en diferentes poblaciones, son la neumonía y la sepsis (60-100%), seguidos de las enfermedades cardiovasculares y enfermedad ulcero péptica (15-20%) (4).

### 2.3 Definición de términos básicos

**Control de la enfermedad:** Se refiere al inicio de la fase de consolidación. Momento en el que dejan de aparecer nuevas lesiones y las lesiones establecidas empiezan a curar.

**Fin de la fase de consolidación:** Situación en la cual no se observan lesiones nuevas por al menos 2 semanas y aproximadamente 80% de las lesiones establecidas se encuentran reepitelizadas. A partir de este momento se empieza a reducir la dosis de corticoides.

**Remisión completa:** Ausencia de lesiones nuevas o establecidas por al menos 2 meses.

a) Sin tratamiento: Pacientes que no reciben un tratamiento sistémico.

b) Con tratamiento: Pacientes que reciben un mínimo tratamiento, que equivale a una dosis igual o menor a 10 mg/día de prednisona (o equivalentes) y/o mínimo tratamiento adyuvante (la mitad de la dosis requerida para definir falla de tratamiento).

**Remisión parcial:** Presencia de lesiones nuevas y transitorias que curan en el lapso de una semana. a) Sin tratamiento: Pacientes que no reciben tratamiento sistémico. b) Con tratamiento: Pacientes que reciben mínimo tratamiento, incluye a los corticoides tópicos

**Recaída/Brote:** Aparición de 3 o más lesiones nuevas por mes que no curan espontáneamente en el lapso de una semana o la extensión de lesiones establecidas en un paciente que previamente alcanzó el control de la enfermedad.

**Falla de tratamiento:** Incapacidad de alcanzar el control de la enfermedad (y/o la presencia de recaída) a pesar del tratamiento sistémico, en dosis adecuadas.

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Hipótesis

El presente estudio de investigación será descriptivo, por lo que no precisa de formulación de hipótesis.

### 3.2 Variables y su definición operacional

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
<b>Variables epidemiológicas</b>						
Sexo	Característica biológica e inherente en cada individuo	Cualitativo	Género	Nominal dicotómica	Femenino Masculino	Historia clínica
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento al diagnóstico	Cualitativo	Años	Ordinal	< 40 años 40-60 años > 60 años	Historia clínica
Ocupación	Actividad laboral desempeñada por el individuo	Cualitativo	Nombre del trabajo desempeñado	Nominal politómica	Empleo u oficio al momento del diagnóstico	Historia clínica
Área de residencia	Nivel de desarrollo de lugar de residencia	Cualitativo	Zona residencial	Nominal dicotómica	Urbano Rural	Historia clínica
Procedencia	Departamento de procedencia	Cualitativo	Nombre del departamento	Nominal politómico	Lima y Callao Ancash Ica ...	Historia clínica
Estado civil	Situación de relación con pareja	Cualitativo	Condición civil	Nominal politómica	Soltero Casado Viudo Divorciado Conviviente	Historia clínica
Grado de instrucción	Nivel de estudios alcanzado	Cualitativo	Estado de escolaridad	Ordinal	Primaria Secundaria Superior Ninguno	Historia clínica
<b>Variables clínicas</b>						
Presentación clínica	Principal síntoma que motiva al paciente a buscar atención médica	Cualitativa	Principal síntoma motivo de consulta	Nominal politómica	Lesión mucocutánea Dolor Ojo rojo Prurito Sangrado Otros	Historia clínica
Localización de inicio	Región corporal donde inicia enfermedad	Cualitativa	Parte del cuerpo	Nominal politómica	Mucosa orofaríngea Mucosa genital Mucosa anal Mucosa conjuntival Piel Simultaneo mucosas Simultaneo mucosas y piel	Historia clínica
Orden cronológico de lesiones	Orden de aparición de lesiones en el cuerpo	Cualitativa	Partes del cuerpo en orden según aparición de lesiones	Nominal politómica	1ero mucosa orofaríngea, luego piel 1ero mucosa orofaríngea, luego otras mucosas	Historia clínica

					1ero piel, luego mucosa orofaríngea Piel y mucosas simultáneo Mucosa orofaríngea y otras mucosas simultáneo Confinado a piel Confinado a mucosa orofaríngea Confinado a otras mucosas no orofaríngea	
Tipo clínico	Tipo clínico al momento de revisión de HCl	Cualitativo	Región o regiones comprometidas	Nominal tricotómico	Mucoso Mucocutáneo Cutáneo	Historia clínica
Duración de la enfermedad	Tiempo transcurrido desde inicio de enfermedad	Cuantitativo	Años	De razón	Nº de años	Historia clínica
Tiempo hasta diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad	Cuantitativo	Meses	De razón	Nº de meses	Historia clínica
Superficie corporal comprometida	Área del cuerpo comprometida por la enfermedad al momento del diagnóstico	Cualitativo	Porcentaje de la superficie corporal comprometida	Ordinal	<10% 10-30% 31-50% >50%	Historia clínica
Inmunofluorescencia directa	Utilización de este método para confirmar el diagnóstico	Cualitativo	Ausencia o presencia de IFD	Nominal dicotómico	Ausencia Presencia	Archivos de Patología Quirúrgica
Tratamiento tópico vs sistémico	Modalidades de tratamiento utilizados	Cualitativo	Tipo de tratamiento	Nominal	Tópica Sistémica Combinada	Historia clínica
Tratamiento sistémico	Fármacos sistémicos empleados en la actualidad	Cualitativo	Nombre de fármacos	Nominal	Corticoides Rituximab Azatioprina Micofenolato Metotrexato IGIV Ciclofosfamida Dapsona Colchicina	Historia clínica
Número de agentes sistémicos utilizados	Cantidad de agentes sistémicos que emplea en la actualidad	Cuantitativo	Número de agentes sistémicos utilizados	Discreta	Nº de agentes sistémicos usados	Historia clínica
Control de la enfermedad	Momento en el cual dejan de aparecer lesiones nuevas y las lesiones establecidas comienzan a curar	Cualitativo	Porcentaje	Nominal	Si No	Historia clínica
Fin de la fase consolidación	Momento en el cual no se observan lesiones nuevas por al menos 2 semanas y la mayoría de las lesiones establecidas (aproximadamente un 80%) se encuentran curadas	Cualitativo	Porcentaje	Nominal	Si No	Historia clínica

Remisión completa	Ausencia de lesiones nuevas o establecidas por al menos 2 meses	Cualitativo	Porcentaje	Nominal	Si No	Historia clínica
Remisión parcial	Presencia de lesiones nuevas y transitorias que curan en el lapso de una semana.	Cualitativo	Porcentaje	Nominal	Si No	Historia clínica
<b>Variables de supervivencia</b>						
Complicaciones asociadas	Complicaciones asociadas a la enfermedad de fondo o al tratamiento	Cualitativo	Porcentaje según el tipo de complicación asociada	Nominal politómica	Infecciosa Cardiovascular Metabólica Hematológica Neurológica Renal Hepática Músculo-esquelética Ninguna	Historia clínica
Causa de mortalidad	Condición que provoca la muerte directamente	Cualitativa	Porcentaje según la causa directa de muerte	Nominal politómica	Neumonía Úlcera péptica Infarto miocardio Otros	Historia clínica
Recaídas/año	Cantidad de veces que se hospitaliza para controlar enfermedad	Cuantitativa	Número de exacerbaciones por año	Discreta	Nº exacerbaciones /año	Historia clínica
Inicio de tratamiento	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta comenzar el tratamiento	Cualitativa	Porcentaje que comienza antes y después de 6 meses del diagnóstico	Nominal dicotómica	<6 meses >6 meses	Historia clínica

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Diseño metodológico**

El presente proyecto de investigación es de tipo observacional porque el investigador no manipula las variables, descriptivo porque no existe grupo de comparación, transversal y retrospectivo porque se revisará y recabarán los datos de cada paciente a través de sus historias clínicas tomando la información desde el inicio de la enfermedad en un solo momento.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **Población universo**

Población total de pacientes con el diagnóstico de pénfigo vulgar y foliáceo del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen. Los asegurados adscritos a la Red Prestacional Almenara a diciembre del 2018 fueron 1,612,098 personas.

#### **Población de estudio**

Los pacientes con diagnóstico nuevo de pénfigo vulgar y foliáceo entre enero del 2010 a diciembre del 2019 que acuden al servicio de Dermatología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

#### **Criterios de inclusión**

Pacientes mayores de 18 años al momento del diagnóstico de PV y PF.

Pacientes diagnosticados de PV y PF mediante el examen clínico e histopatológico con hematoxilina-eosina, ambos valorados por un médico dermatólogo colegiado de la institución; independientemente si se le realizó o no la técnica de inmunofluorescencia directa.

#### **Criterios de exclusión**

Pacientes con antecedente de neoplasia maligna antes del inicio de la enfermedad  
Pacientes cuyas historias clínicas registren información incompleta, dudosa e ilegible en relación a las variables de estudio.

#### **Tamaño de la muestra**

Todos los pacientes con diagnóstico nuevo de pénfigo vulgar y foliáceo entre enero del 2010 a diciembre del 2019 que acuden al servicio de Dermatología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

### **Muestreo o selección de la muestra**

El muestreo será de tipo no probabilístico por conveniencia para abarcar el mayor número de casos posibles de pénfigo vulgar y foliáceo

### **4.3 Técnicas de recolección de datos**

La información de cada variable será recabada de la historia clínica de los pacientes con diagnóstico nuevo de pénfigo vulgar y foliáceo entre enero del 2010 a diciembre del 2019. Para ello se solicitará a la jefatura del servicio de Dermatología el acceso a sus archivos de estadística y se buscará los CIE-10 relacionados al pénfigo vulgar (L10.0, L10.1) y pénfigo foliáceo (L10.2, L10.3, L10.4); además de pénfigo en general (L10.8, L10.9) para verificar el diagnóstico directamente en la historia clínica. Luego, se enviará una solicitud de préstamo de las historias clínicas de los pacientes con los CIE-10 previamente descritos a la Unidad de Archivos del hospital. Finalmente, mediante una ficha de recolección de datos (ver Anexo 2) se irán registrando las variables de interés de cada paciente para su posterior análisis.

### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Los datos obtenidos para cada variable del estudio serán ordenados, clasificados y codificados en una base de datos, según las escalas de medición definidas en la operacionalización de variables. Para ello se empleará el software IBM SPSS statistics versión 25 ®.

Se realizará la descripción mediante cuadros de distribución de frecuencia y porcentajes para las variables cualitativas, y media y desviación estándar para las variables cuantitativas.

### **4.5 Aspectos éticos**

El trabajo de investigación no tendrá contacto directo con pacientes, pues la unidad muestral son las historias clínicas. Por tanto, no habrá un proceso de consentimiento informado.

Se respetará la confidencialidad de los participantes al no mostrar datos que puedan revelar su identidad al público; tampoco se trasladarán los datos obtenidos a terceros ajenos a la investigación.

Asimismo, se respetará la privacidad del paciente al mantenerlos anónimos, ya que se eliminará el nombre, número de historia clínica, DNI o cualquier otro dato que pueda revelar su identidad antes, durante y después del proyecto.

La garantía de resguardar la confidencialidad y privacidad de los datos es el Comité de ética en investigación. En este sentido, se solicitará la evaluación y aprobación del protocolo por el comité de ética de la facultad de Medicina de la Universidad San Martín de Porres y el respectivo comité del Hospital Guillermo Almenara donde se ejecutará el estudio.

El investigador declara no presentar ningún conflicto de intereses.

Se plantea difundir los resultados obtenidos mediante la publicación en una revista científica.

## CRONOGRAMA

Fases	2020 - 2021											Responsable	
	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo		
Redacción final del proyecto de investigación	X	X											Autor
Aprobación del proyecto de investigación			X										Asesor Facultad
Recolección de datos				X	X	X							Autor
Procesamiento y análisis de datos							X						Autor
Elaboración del informe								X					Autor
Correcciones del trabajo de investigación									X				Asesor Autor
Aprobación del trabajo de investigación										X			Asesor Facultad
Publicación del artículo											X		Autor

## PRESUPUESTO

<b>SUBTIPO</b>	<b>PRESUPUESTO</b>	<b>COSTOS</b>	<b>COSTO TOTAL</b>
<b>Personal</b>			
Digitador		200	
Analista estadístico		500	<b>700</b>
<b>Servicios</b>			
Movilidad		200	
Alimentación (refrigerio)		100	
Fotocopias, impresiones, anillado, empastado		300	
Internet		150	<b>750</b>
<b>Suministros e insumos</b>			
Papel, lapiceros, lápices		70	
Folder, archivador, sobres manila		50	
CD, USB		50	<b>170</b>
<b>Otros</b>		100	<b>100</b>
<b>TOTAL</b>			<b>1720</b>

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet*. 2019;394:882–94.
2. Wertenteil S, Garg A, Strunk A, Allo A. Prevalence estimates for pemphigus in the United States: a sex- and age-adjusted population analysis. *JAMA Dermatology*. 2019;155(5):627–9.
3. Hübner F, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Prevalence and Age Distribution of Pemphigus and Pemphigoid Diseases in Germany. *J Invest Dermatol*. 2016;136(12):2495–8.
4. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018;66(2):255–70.
5. Warren SJP, Lin M-S, Giudice GJ, Hoffmann RG, Hans-Filho G, Aoki V, et al. The Prevalence of Antibodies against Desmoglein 1 in Endemic Pemphigus Foliaceus in Brazil. *N Engl J Med*. 2000 Jul 6;343(1):23–30.
6. Ramos W, Gutiérrez E, Galarza C, Jiménez G, Ortega-Loayza A. Pénfigo foliáceo endémico en Perú: una enfermedad autoinmune olvidada en la Amazonía. *Dermatol Perú*. 2014;24(1):7–12.
7. Rojas-Plasencia P, Vásquez-Núñez K. Características epidemiológicas, clínicas y supervivencia de pacientes con diagnóstico de pénfigo atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo. Período 1994-2006. *Rev Soc Peru Dermatología*. 2011;21(4):148–53.
8. Cura MJ, Torre AC, Cueto Sarmiento KY, Bollea Garlatti ML, Riganti J, Puga MC, et al. Pemphigus Vulgaris: A Retrospective Cohort Study of Clinical Features, Treatments, and Outcomes. *Actas Dermosifiliogr*. 2020;111(5):398–407.
9. Mohamad AF, Iversen L, Bech R. Pemphigus Vulgaris: Short Time to Relapse in Patients Treated in a Danish Tertiary Referral Center. *Front Med*. 2019 Nov 29;6.
10. Yavuz I, Yavuz G, Bayram I, Bilgili S. Pemphigus in the eastern region of Turkey. *Adv Dermatology Allergol*. 2019;36(4):455–60.
11. Altun E, Yaylı S, Selçuk LB, Arıca DA, Bahadır S. Clinical and demographic characteristics of pemphigus vulgaris patients. *Acta Dermatovenerologica Croat*. 2018;26(2):119–24.
12. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Risk factors for lethal outcome in patients with pemphigus: a retrospective cohort study. *Eur J Dermatology*. 2018;28(1):26–37.
13. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Mortality and cause of death in patients

- with pemphigus. *Acta Derm Venereol.* 2017;97(5):607–11.
14. Baum S, Astman N, Berco E, Solomon M, Trau H, Barzilai A. Epidemiological data of 290 pemphigus vulgaris patients: a 29-year retrospective study. *Eur J Dermatology.* 2016 Jul;26(4):382–7.
  15. Pires CAA, Viana VB, Araújo FC, Müller SFR, Oliveira MS de, Carneiro FRO, et al. Evaluation of cases of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus from a reference service in Pará state, Brazil. *An Bras Dermatol.* 2014 Jul;89(4):556–61.
  16. Quispetira Mosqueira JM. Estudio clínico epidemiológico del pénfigo en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (2006-2010). Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2013.
  17. Alcaide-Martín AJ, Gallardo-Pérez MA, Castillo-Muñoz R, Mendiola Fernández M V., Herrera-Ceballos E. Estudio epidemiológico de 20 casos de pénfigo en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101(6):524–33.
  18. Asilian A, Yoosefi A, Faghihi G. Pemphigus Vulgaris in Iran: Epidemiology and Clinical Profile. *Skinmed.* 2006;5(2):69–71.
  19. Di Milia MB, Dickson C, Candiz ME, Forero OL, Riganti J, Torre AC, et al. Guías de Manejo de los Pénfigos. *Soc Argentina Dermatología.* 2020;1(1):1–54.
  20. Costan VV, Popa C, Hâncu MF, Andrese EP, Toader MP. Comprehensive review on the pathophysiology , clinical variants and management of pemphigus ( Review ). *Exp Ther Med.* 2021;22(5):1335.
  21. Sánchez-Pérez J, García-Díez A. Pemphigus. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96(6):329–56.
  22. Porro AM, Seque CA, Corsi Ferreira MC, Simoes MM, Enokihara S. Pemphigus vulgaris. *An Bras Dermatol.* 2019;94(3):264–78.
  23. Wang G, Sawamura D, Amagai M, Zillikens D. The pathogeneses of pemphigus and pemphigoid diseases. *J Dermatol Sci.* 2021;104(3):154–63.
  24. Carvajal Elizondo M, Jiménez Tung I, Francesa Blanco G. Pénfigo vulgar y foliáceo: una revisión bibliográfica. *Rev Clínica la Esc Med UCR-HSJD.* 2019;9(1):48–55.
  25. Kridin K, Schmidt E. Epidemiology of Pemphigus. *JID Innov.* 2021;1(1):100004.
  26. Malik AM, Tupchong S, Huang S, Are A, Hsu S, Motaparathi K. An Updated Review of Pemphigus Diseases. *Med.* 2021;57(10):1080.

27. James KA, Culton DA, Diaz LA. Diagnosis and Clinical Features of Pemphigus Foliaceus. *Dermatol Clin*. 2011 Jul;29(3):405–12.
28. Solimani F, Meier K, Zimmer CL, Hashimoto T. Immune serological diagnosis of pemphigus. *Ital J Dermatol Venerol*. 2021;156(2):151–60.
29. Frampton JE. Rituximab : A Review in Pemphigus Vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(1):149–56.
30. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Mar;82(3):575-585.e1.

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Pregunta de Investigación	Objetivos	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>¿Cuáles son las características clínico-epidemiológicas y de supervivencia del pénfigo vulgar y foliáceo en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, 2010-2019?</p>	<p><b>Objetivo general</b>            Determinar las características clínico-epidemiológicas y de supervivencia del pénfigo vulgar y foliáceo en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2010 – 2019</p> <p><b>Objetivos específicos</b>            Describir las características clínicas del pénfigo vulgar y foliáceo en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2010 – 2019</p> <p>Medir la frecuencia del pénfigo vulgar y foliáceo según determinadas características epidemiológicas en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2010 – 2019</p> <p>Identificar las características de supervivencia del pénfigo vulgar y foliáceo en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen durante el periodo 2010 – 2019</p>	<p>Observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo</p>	<p>Pacientes con diagnóstico nuevo de pénfigo vulgar y foliáceo entre enero del 2010 a diciembre del 2019 que acuden al servicio de Dermatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, cuyas historias clínicas serán revisadas para la recolección de información según diferentes variables de estudio, las cuales serán resumidas en frecuencia y porcentaje para variables cualitativas y en media y desviación estándar para variables cuantitativas usando un software estadístico.</p>	<p>Ficha de recolección de datos (Ver Anexo 2)</p>

## 2. Instrumento de recolección de datos

**Título del trabajo:** Características clínico-epidemiológicas y de supervivencia del pénfigo vulgar y foliáceo en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, 2010-2019

### Características epidemiológicas

Sexo: Masculino ..... Femenino .....

Edad al diagnóstico (en años):

Ocupación al momento del diagnóstico:

Área de residencia: Urbano ( ) Rural ( )

Departamento de procedencia: Lima y Callao ( ) Otro (especificar): .....

Estado civil: Soltero/a ( ) Casado/a ( ) Viudo/a ( ) Divorciado/a ( ) Conviviente ( )

Grado de instrucción: Primaria ( ) Secundaria ( ) Superior ( ) Ninguno ( )

### Características clínicas

Presentación clínica (según como esté descrito en la historia):

- Lesión mucocutánea
- Dolor
- Ojo rojo
- Sangrado
- Otros  (especificar): .....

Localización de inicio:

- Mucosa orofaríngea
- Mucosa genital
- Mucosa anal
- Mucosa conjuntival
- Piel
- Simultáneo mucosas
- Simultáneo piel y mucosas

Orden cronológico de lesiones:

- Primero mucosa orofaríngea, luego piel
- Primero mucosa orofaríngea, luego otras mucosas
- Primero piel, luego mucosa orofaríngea
- Piel y mucosas simultáneo

Mucosa orofaríngea y otras mucosas simultáneo

Confinado a piel

Confinado a mucosa orofaríngea

Confinado a otras mucosas no orofaríngea

Tipo clínico: Mucosa ( ) Mucocutáneo ( ) Cutáneo ( )

Tiempo hasta diagnóstico (en meses):

Duración de la enfermedad (en años):

Superficie corporal comprometida al diagnóstico:

< 10% .....

10-30% .....

31-50% .....

> 50% .....

Inmunofluorescencia directa: Presencia ( ) Ausencia ( )

Tratamiento tópico vs sistémico: Tópica ( ) Sistémico ( ) Combinado ( )

Tratamiento sistémico:

Corticoides

Rituximab

Azatioprina

Micofenolato

Metotrexate

IGIV

Ciclofosfamida

Dapsona

Colchicina

Número de agentes sistémicos utilizados: .....

Control de enfermedad: Si ( ) No ( )

Fin de la fase de consolidación: Si ( ) No ( )

Remisión completa: Si ( ) No ( )

Remisión parcial: Si ( ) No ( )

### **Características de supervivencia**

Complicaciones asociadas:

Infeciosa

- Cardiovascular
- Metabólica
- Hematológica
- Neurológica
- Renal
- Hepática
- Musculo-esquelética
- Ninguna

Causa de mortalidad:

- Neumonía
- Úlcera péptica
- Infarto miocardio
- Otros (especificar): .....

Número de recaídas por año (o necesidad de hospitalización por año):

Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento:

- < 6 meses
- > 6 meses

<b>Matriz de codificación de variables</b>		
<b>Variables</b>	<b>Categorías</b>	<b>Códigos</b>
<b>Características epidemiológicas</b>		
Sexo	Femenino Masculino	1 2
Edad al diagnóstico	<40 años 40-60 años >60 años	1 2 3
Ocupación	Empleo u oficio al momento del diagnóstico	
Área de residencia	Urbano Rural	1 2
Departamento de procedencia	Departamento de procedencia	
Estado civil	Soltero Casado Viudo Divorciado Conviviente	1 2 3 4 5
Grado de instrucción	Primaria Secundaria Superior Ninguno	1 2 3 4
<b>Características clínicas</b>		
Presentación clínica	Lesión mucocutanea Dolor Ojo rojo	1 2 3

	Prurito	4
	Sangrado	5
	Otros	6
Localización de inicio	Mucosa orofaríngea	1
	Mucosa genital	2
	Mucosa anal	3
	Mucosa conjuntival	4
	Piel	5
	Simultaneo mucosas	6
	Simultaneo mucosas y piel	7
Orden cronológico de lesiones	1ero mucosa orofaríngea, luego piel	1
	1ero mucosa orofaríngea, luego otras mucosas	2
	1ero piel, luego mucosa orofaríngea	3
	Piel y mucosas simultáneo	4
	Mucosa orofaríngea y otras mucosas simultáneo	5
	Confinado a piel	6
	Confinado a mucosa orofaríngea	7
	Confinado a otras mucosas no orofaríngea	8
Tipo clínico	Mucoso	1
	Mucocutáneo	2
	Cutánea	3
Tiempo hasta diagnóstico (meses)	Meses	1-50
Duración de la enfermedad (años)	Años	1-50
Superficie corporal comprometida al diagnóstico	<10%	1
	10-30%	2
	31-50%	3
	>50%	4
Inmunofluorescencia directa	Ausencia	1
	Presencia	2
Tratamiento tópico vs sistémico	Tópica	1
	Sistémica	2
	Combinada	3
Tratamiento sistémico	Corticoides	1
	Rituximab	2
	Azatioprina	3
	Micofenolato	4
	Metotrexato	5
	IGIV	6
	Ciclofosfamida	7
	Dapsona	8
	Colchicina	9
Número de agentes sistémicos utilizados	Cantidad de agentes sistemicos usados	1-9
Control de enfermedad	Si	1
	No	2
Fin de fase de consolidación	Si	1
	No	2
Remisión completa	Si	1
	No	2
Remisión parcial	Si	1
	No	2
<b>Características de supervivencia</b>		
Complicaciones asociadas	Infecciosa	1

	Cardiovascular	2
	Metabólica	3
	Hematológica	4
	Neurológica	5
	Renal	6
	Hepática	7
	Músculo-esquelética	8
	Ninguna	9
Causa de mortalidad	Neumonía	1
	Úlcera péptica	2
	Infarto miocardio	3
	Otros	4
Número de recaídas por año (o necesidad de hospitalización por año)	Número de recaídas por año	1 a 6
Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento	<6 meses	1
	>6 meses	2