



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

COMORBILIDADES ASOCIADAS AL PENFIGOIDE AMPOLLAR
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2012-
2017

PRESENTADA POR
RAMÍREZ CUETO DANIEL ALFREDO

ASESOR
DRA. GEZEL RAQUEL VASQUEZ JIMENEZ

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

LIMA – PERÚ
2018



Reconocimiento - No comercial
CC BY-NC

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**COMORBILIDADES ASOCIADAS AL PENFIGOIDE
AMPOLLAR
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI
MARTINS 2012-2017**

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

**PRESENTADO POR
RAMÍREZ CUETO DANIEL ALFREDO**

**ASESOR
DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

LIMA, PERÚ

2018

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	8
2.3 Definición de términos básicos	20
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	23
3.1 Formulación de la hipótesis	23
3.2 Variables y su operacionalización	24
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	27
4.1 Tipos y diseño	27
4.2 Diseño muestral	28
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	28
4.4 Procesamiento y análisis de datos	28
4.5 Aspectos éticos	29
CRONOGRAMA	30
PRESUPUESTO	31
FUENTES DE INFORMACIÓN	32
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	
3. Consentimiento informado	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

El penfigoide ampollar se considera en el mundo occidental, principalmente en países europeos como Suiza y Francia, la dermatosis immuno-ampollar más frecuente, siendo a pesar de ello, una enfermedad de presentación infrecuente, de la cual se conoce poco actualmente. Actualmente, se desconoce con certeza las posibles asociaciones y comorbilidades ligadas a esta enfermedad, al igual que los distintos patrones clínicos asociados a ellas.

Se describe que esta enfermedad se presenta con mayor frecuencia en adultos mayores y que podría asociarse a un mayor riesgo de enfermedades degenerativas del sistema nervioso central y accidente cerebrovascular, al igual que una posible presentación como una manifestación cutánea de una neoplasia oculta subyacente. Sin embargo, no está claro si estas asociaciones se consideran fortuitas al ser estas mismas condiciones más frecuentes en personas de edad avanzada, por lo que hoy en día existe controversia al respecto.

Estas condiciones a las que se asocia, se consideran muchas de ellas un problema de salud pública mundial, con mayor repercusión en la morbi-mortalidad de la población, por lo que la identificación del penfigoide ampollar, podría considerarse un signo de alarma para la prevención de otras enfermedades más prevalentes.

En Sudamérica, no se disponen de estudios actuales que describan la situación y la distribución epidemiológica local. Así mismo, y al igual que en países Europeos, se le considera a esta enfermedad rara e infrecuente, no descrita como un problema de salud pública actual por esta misma razón. A su vez, sería importante conocer las principales enfermedades sistémicas subyacentes asociadas al penfigoide ampollar a nivel de Sudamérica, puesto que la prevalencia de enfermedades crónicas es distinta a la observada en otros continentes y países desarrollados a nivel mundial.

No existen estudios a gran escala en el Perú que describan la situación epidemiológica, ni la morbi-mortalidad asociada a esta enfermedad, debido a que se considera una enfermedad rara, por lo que urgen estudios que describan la problemática nacional ligada a esta enfermedad.

Del mismo modo, se desconoce la situación clínico epidemiológica en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins hasta la fecha, que permita ser punto de partida para futuras investigaciones al respecto.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son las comorbilidades asociadas al penfigoide ampollar en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre 2012 - 2017?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Conocer las comorbilidades asociadas al penfigoide ampollar en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre 2012 – 2017.

Objetivos específicos

Describir las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con penfigoide ampollar en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre 2012 – 2017.

Determinar la prevalencia del penfigoide ampollar en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre 2012 – 2017.

Determinar el grupo etario y sexo de presentación predominante de pacientes con penfigoide ampollar en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre 2012 – 2017.

Identificar las comorbilidades asociadas más frecuentes de pacientes con penfigoide ampollar en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre 2012 – 2017.

1.4 Justificación

El penfigoide ampollar se considera una enfermedad relativamente rara en el Perú y el mundo, en donde existen muchos vacíos y controversias en la literatura actual en cuanto a la variabilidad de patrones de presentación clínica e histopatológica, debido a la baja incidencia de esta misma. Por esta razón, se requieren estudios que describan la situación clínico epidemiológico que ayuden a contribuir a una mejor comprensión de esta entidad.

A su vez, es importante mencionar la frecuencia de presentación de las enfermedades comórbidas asociadas al penfigoide ampollar, como es el caso de las enfermedades del sistema nervioso central y las neoplasias malignas subyacentes que determinan un peor pronóstico para estos pacientes, y así sugerir para estudios posteriores al respecto, la posibilidad de asociación con algunas de ellas.

Es posible que conociendo profundamente la realidad epidemiológica local, y las enfermedades de origen sistémico con las que el penfigoide ampollar se pueda asociar, se pretenda la detección temprana de otras enfermedades con problemática de salud pública nacional, como lo son las enfermedades de origen cardiovascular, neurológicas, diabetes mellitus y neoplasias malignas subyacentes. Por esta razón sería primordial determinar la prevalencia de estas enfermedades en pacientes con diagnóstico de penfigoide ampollar que sirva como marcador predecesor sobre estas enfermedades más prevalentes.

Por último, no existen estudios en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins que describan el perfil epidemiológico de esta enfermedad en dicho nosocomio, por lo que urge la realización de un estudio que describa estas características.

1.5 Viabilidad y factibilidad

La investigación es viable ya que se cuenta con el apoyo del área de estadística y epidemiología, así como de los servicios de dermatología y anatomía patológica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Por último, se cuenta con la aprobación por parte del área de posgrado y capacitación de la Universidad de San Martín de Porres.

La investigación es factible debido a que se cuenta con los recursos humanos, materiales y financieros necesarios, así como acceso a las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de penfigoide ampollar en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins que permita hacer una búsqueda exhaustiva de la información requerida para la investigación.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 2017, se realizó una investigación en Suiza por los autores Thorslund K et al., de tipo observacional, cuyo diseño fue de una cohorte prospectiva, que buscaba determinar las características epidemiológicas locales del penfigoide ampollar o bulloso. Este incluyó una población del registro local, con diagnóstico de penfigoide bulloso entre 2005-2012. Determinaron la incidencia anual fue de 7,1 casos anuales por 100 000 habitantes, encontrando además un ligero predominio de este en el sexo masculino, y una edad de presentación promedio de 78,9 años. Interesantemente, observaron que la incidencia acumulada aumenta cuanto mayor edad presenta el paciente, siendo marcada esta tendencia en mayores de 90 años. Concluyeron que a pesar de que se trata de una enfermedad infrecuente, la incidencia fue mayor a la esperada⁽¹⁾.

Un estudio en 2017, realizado por los autores Bmedsci S et al., en Singapore, cuyo diseño correspondía a un estudio observacional de casos y controles, que pretendía como objetivo principal determinar las principales comorbilidades asociadas al penfigoide ampollar, determinaron que la presencia de enfermedades comórbidas fue tres veces más frecuente en el grupo de pacientes con penfigoide ampollar, en comparación con el grupo control sin la enfermedad. Así mismo, en este estudio determinaron que las comorbilidades más frecuentes en pacientes con penfigoide ampollar fueron las enfermedades neurológicas seguidas de la hipertensión arterial⁽²⁾.

Una investigación realizada recientemente en 2017 de tipo observacional transversal, por los autores Fania L et al., en Italia, buscaban determinar la prevalencia de diabetes mellitus, tanto tipo 1 como tipo 2, en la población local con diagnóstico de penfigoide ampollar. Los autores observaron que la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 fue de aproximadamente 13% en aquellos pacientes con penfigoide ampollar asociado, en comparación con la prevalencia local de pacientes con diabetes mellitus sin penfigoide ampollar asociado, la cual fue significativamente menor. Observaron además que la prevalencia fue mayor

en aquellos pacientes con diabetes mellitus en tratamiento con inhibidores de dipeptidil peptidasa IV, en comparación con otras terapias⁽³⁾.

En otro estudio observacional de cohorte prospectiva, realizado por los autores Kibsgaard L et al., en 2017 Dinamarca, basado en registros epidemiológicos locales de su población, tenía como objetivo principal determinar si las enfermedades neurológicas son más prevalentes en pacientes con diagnóstico de penfigoide ampollar. Observaron que dentro de este gran grupo de enfermedades neurológicas, la que se asociaba en mayor grado fue la esclerosis múltiple⁽⁴⁾.

De igual forma se realizó un estudio observacional de casos y controles retrospectivo en 2014 España, por los autores Ruano-Ruiz J et al., cuyo objetivo fue determinar si existía asociación entre las enfermedades neurológicas subyacentes y el penfigoide ampollar. Observaron que en la población con diagnóstico de penfigoide ampollar, las enfermedades neurológicas eran más prevalentes en comparación con la población en general, y dentro de este gran grupo, las que se observaron con mayor frecuencia fueron el accidente cerebrovascular, el ataque isquémico transitorio, la demencia y la enfermedad de Parkinson en ese orden⁽⁵⁾, en comparación con el estudio anteriormente mencionado por los autores Kibsgaard L et al., donde la esclerosis múltiple fue la más prevalente⁽⁴⁾.

Recientemente se publicó un estudio realizado por los autores Atzmony L et al., en 2017 Israel, el cual consistía en una revisión sistemática de diferentes estudios en la literatura actual, que buscaran una posible asociación entre el penfigoide ampollar y neoplasias malignas subyacentes. En esta revisión concluyeron que no existe asociación estadísticamente significativa que pudiera asociar ambas entidades. Sin embargo, se observó una relativa incidencia mayor de neoplasias malignas hematológicas en pacientes con diagnóstico de penfigoide ampollar, en comparación con otras formas de neoplasias⁽⁶⁾.

De igual forma en 2016, se publicó una revisión sistemática de la literatura por los autores Balestri R et al., en Italia, donde no se pudo concluir que exista una

asociación estadísticamente significativa entre las neoplasias malignas, tanto las sólidas como las hematológicas, y el penfigoide ampollar, siendo controversial el planteamiento de una asociación entre estas entidades⁽⁷⁾.

En un estudio realizado por los autores Kridin K et al., en 2017 Israel, cuyo diseño correspondía a un estudio observacional de casos y controles retrospectivo, buscaban determinar si existía asociación entre psoriasis y penfigoide ampollar, donde determinaron que efectivamente existía una mayor prevalencia de psoriasis en pacientes con penfigoide ampollar en comparación a la población general sobre todo en pacientes menores de 80 años, y que en la mayoría de los casos la psoriasis precedía al desarrollo del penfigoide ampollar. Además observaron que en pacientes con psoriasis, se presentaba con mayor frecuencia el penfigoide ampollar con afectación de mucosa oral, la cual es considerada una manifestación clínica infrecuente de esta entidad⁽⁸⁾.

En 2017, se realizó una investigación por los autores Bienias A et al., el cual correspondía a un estudio de cohorte retrospectivo realizado en un hospital local de referencia para enfermedades ampollares autoinmunes de la Universidad de Poland, Alemania. Este estudio tenía como objetivo determinar factores pronósticos asociados a mayor mortalidad en pacientes con penfigoide ampollar, determinó que las comorbilidades neurológicas fueron las más frecuentes dentro de los pacientes con esta enfermedad, y que dentro de estas la enfermedad de Parkinson y la demencia se asociaron a una mayor mortalidad, seguido de las comorbilidades de origen cardiovascular, donde se encontró que las arritmias cardíacas se asociaron a un peor pronóstico⁽⁹⁾.

En contraste con estudios anteriormente presentados, donde se menciona que las principales comorbilidades asociadas en pacientes con penfigoide ampollar son aquellas de origen neurológico, un estudio realizado por los autores Kwa C et al., en 2017 Chicago, Estados Unidos, cuyo diseño corresponde a un estudio observacional transversal local, que buscaban determinar las principales comorbilidades asociadas al penfigoide ampollar, donde se observó que aquellas más frecuentemente halladas en esa población fueron las de origen cardiovascular, dentro de ellas la hipertensión arterial, enfermedad arterial

coronaria isquémica y la insuficiencia cardiaca congestiva, seguido por la diabetes mellitus no complicada, y en tercer lugar las enfermedades de origen neurológico, siendo dentro de este grupo el accidente cerebro vascular el más frecuente⁽¹⁰⁾.

En 2013, se realizó un estudio observacional de casos y controles retrospectivo por los autores Qiu-Ning S et al., en China, cuyo objetivo principal era determinar la prevalencia global de comorbilidades asociadas al penfigoide ampollar, donde determinaron que tanto las de origen neurológico como las cardiovasculares ocupaban el primer lugar en cuanto a frecuencia, seguido por la diabetes mellitus, las neoplasias malignas subyacentes y las enfermedades pulmonares crónicas en ese orden⁽¹¹⁾.

Así mismo, un estudio en 2017, realizado por los autores Försti A et al., que consistía en una revisión sistemática retrospectiva de la literatura en Finlandia, determinaron que también existe una mayor frecuencia de presentación de enfermedades neuropsiquiátricas en pacientes con diagnóstico de penfigoide ampollar, con una relación estadísticamente significativa. Estimaron que algunas enfermedades como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno de ideas delirantes y de la personalidad fueron más frecuentes en pacientes con penfigoide ampollar que en la población general⁽¹²⁾.

2.2 Bases teóricas

Definición

El penfigoide ampollar o buloso se define como una dermatosis ampollar de origen autoinmune con la formación de ampollas a nivel subepidérmico. Al considerarse una enfermedad autoinmune, es factible el hallazgo de anticuerpos dirigidos específicamente sobre algunos componentes de la membrana basal en la unión dermo epidérmica⁽¹³⁾.

Los principales autoantígenos contra los que son dirigidos los anticuerpos son el BP180 y BP230 (bullous pemphigoid antigen 180 y 230), los cuales se ubican en los hemidesmosomas de la unión dermo epidérmica, que tienen como función

principal la adherencia celular epidérmica basal al estroma dérmico subyacente, por tanto, la separación y por consiguiente la formación de ampollas cutáneas se encuentra graficado a este nivel. No se conoce la causa gatillante actualmente que desencadena la respuesta humoral autoinmune causante de esta enfermedad⁽¹⁴⁾.

Además, se propone que el daño secundario a la unión y formación de complejos antígeno anticuerpo se presentaría por la magnificación de la respuesta inflamatoria generada por la activación de leucocitos polimorfonucleares debido a la unión de estos a la fracción común de las inmunoglobulinas, generando la liberación de diversas enzimas que desencadenarían el despegamiento dermoepidérmico localizado⁽¹³⁾.

Se presume que la mayoría de casos de penfigoide ampollar son esporádicos, es decir, sin una causa identificable subyacente. Se asoció al penfigoide ampollar con una serie de enfermedades sistémicas subyacentes, las que pueden preceder, acompañar al desarrollo de este, como son las neoplasias malignas, las enfermedades de origen cardiovascular y neurológico. Sin embargo, muchas de ellas son aún controversiales como es el caso de las neoplasias malignas, donde posiblemente sea únicamente una asociación estadística y muchas veces fortuita, debido a que muchas de ellas se presentan en pacientes de edad avanzada al igual que el penfigoide ampollar⁽¹³⁾.

La única excepción serían las enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple, el accidente cerebrovascular, la demencia, la enfermedad de Parkinson entre otras que estarían más fuertemente ligadas al desarrollo del penfigoide ampollar y su incidencia ha sido mucho mayor en estos pacientes en comparación con la población general. La mayoría de las veces estas enfermedades son precedidas por el penfigoide ampollar por meses antes de su desarrollo, e infrecuentemente estas pueden preceder a esta dermatosis. No se conoce la causa del porque estas enfermedades están ligadas al penfigoide ampollar. Se postula además que muchos fármacos como los diuréticos, analgésicos, D-penicilamina, captopril, inhibidores de dipeptidilpetidasa podrían funcionar como epítopes que desencadenen la enfermedad⁽¹⁵⁾.

El pénfigoide es una enfermedad que típicamente se presenta en personas mayores de sesenta años, con un incremento progresivo de la incidencia conforme mayor edad tenga el paciente. Puede presentarse ocasionalmente en menores de sesenta años, incluso en la población pediátrica, siendo más infrecuente su presentación en este grupo etario. Su incidencia es similar en ambos sexos, sin existir una predominancia marcada sobre las mujeres como en el caso de otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide⁽¹³⁾.

Su incidencia es mayor en países desarrollados Europeos principalmente United Kingdom que registra la mayor tasa de incidencia anual, llegando a alcanzar tasas tan altas como 42 casos por millón de habitantes anualmente seguido de países como Francia, Alemania, Suiza que registra tasas de incidencias ligeramente más bajas⁽¹⁵⁾.

Clínicamente se presenta como ampollas tensas de contenido seroso ó hemorrágico ubicadas predominantemente en tronco y extremidades, siendo rara su presentación en cabeza y cuello. A diferencia del otro gran grupo de enfermedades inmunoampollares como es el caso del pénfigo con sus diferentes variedades, al tratarse de lesiones ampollares tensas subepidérmicas y por tanto más profundas en el espesor de la piel, son clínicamente evidenciables al momento del examen físico, pudiendo dejar ocasionalmente grandes erosiones cutáneas al reventar y drenar su contenido producto de la fricción. Previo a la formación de ampollas, se suele presentar prurito intenso generalizado crónico, sin lesión primaria clínica evidenciable, con excepción de excoriaciones secundarias al rascado⁽¹⁴⁾.

Además se pueden presentar lesiones policíclicas de borde anular circinado, de aspecto urticariforme, pruriginosas, con lesiones vesiculares en su superficie las cuales pueden confluir formando las grandes ampollas descritas previamente. Es rara la afectación de mucosas. Las ampollas al remitir el cuadro clínico, no dejan cicatrices, a excepción de una hiperpigmentación posinflamatoria residual temporal. La erupción ampollar suele ser generalizada, pudiendo comprometer

más del 90% de la superficie corporal total, llegando entonces a la eritrodermia con cuadros más aparatosos y severos en cuanto a su pronóstico⁽¹⁴⁾.

Clasificación

El grupo de los penfigoides se puede clasificar en tres formas clínicas principales: penfigoide ampollar o bulloso, penfigoide cicatricial o de las mucosas y el penfigoide gestacional ó herpes gestacional. La forma ampollar en su forma clásica fue descrita anteriormente como la presencia de lesiones ampollares tensas sobre el tronco ó las extremidades predominantemente, las mismas que curan sin dejar cicatriz en personas de edad avanzada. El compromiso de mucosa oral es infrecuente y se describe que pueden afectarse en un 10-35% de los casos⁽¹⁶⁾.

Dentro de la forma bullosa clásica, pueden existir otras formas infrecuentes de presentación. Cabe mencionar la forma dishidrosiforme, caracterizada por afectación de exclusiva de palmas y plantas similar a la dishidrosis común. La forma vegetante se caracteriza por la presencia de placas exofíticas vegetantes en zonas intertriginosas. La forma nodular asemeja lesiones similares al prurigo nodular. El penfigoide vesicular se presenta como lesiones vesiculares pequeñas agrupadas en collarete sobre una base eritematosa que asemejan a la dermatitis herpetiforme⁽¹³⁾.

Puede llegar a formas severas similares a la necrolisis epidérmica tóxica con gran compromiso de la superficie corporal al igual que la forma eritrodérmica con eritema generalizado que compromete más del 90% de la superficie corporal. Existen otras formas más infrecuentes como la variante eccematosa, papular y liquen plano like⁽¹⁴⁾.

El penfigoide cicatricial o de las mucosas se caracteriza por la afectación predominante de las mucosas como su nombre lo dice, generando la formación de cicatrices y sinequias generando verdaderas adherencias mucosas. Al igual que en la forma bullosa, esta también se presenta predominantemente en personas de edad avanzada, pero con discreto predominio sobre el sexo femenino. Se afectan predominantemente la mucosa oral y conjuntival, en forma

de pequeñas ampollas tensas que dejan erosiones dolorosas las cuales dejan cicatrices posteriormente teniendo un curso crónico, a diferencia de la forma bullosa o ampollar⁽¹³⁾.

El compromiso cutáneo se restringe a las áreas mucosas afectadas y no tiende a ser generalizado. En la mucosa oral suelen afectarse principalmente la mucosa gingival y yugal. En la mucosa ocular es frecuente la formación de cicatrices que inmovilizan el globo ocular, llegando a presentarse incluso úlceras y opacidades corneales que terminarían en ceguera. La mucosa genital se ve afectada infrecuentemente, y cuando esto se da se forman adherencias balano prepuciales en el pene, y entre los labios mayores y menores vulvares⁽¹⁶⁾.

El penfigoide gestacional o herpes gestacional, se presenta exclusivamente durante la gestación o el puerperio. Se ha descrito que también podría asociarse a la presencia de algunos tumores trofoblásticos. Se considera una dermatosis immunoampollar rara durante el embarazo, que se postula sería originada por diferencias en el HLA materno y fetal que generarían la producción de anticuerpos en la madre dirigidos contra los mismos antígenos del penfigoide ampollar o bulloso, aunque también se presume un origen hormonal como en el caso de los casos asociados a tumores de origen trofoblásticos⁽¹³⁾.

Puede presentarse desde el primer embarazo, principalmente durante el segundo trimestre de la gestación. Se presenta inicialmente como placas urticariformes edematosas, pruriginosas, ubicadas predominantemente en el tronco, típicamente observada en la región periumbilical abdominal. Posteriormente sobre estas placas, aparecen las lesiones ampollares tensas que pueden dejar erosiones dolorosas, que curan posteriormente sin dejar cicatriz. Suele autolimitarse durante el puerperio, pudiendo repetirse el cuadro clínico en embarazos posteriores, por lo que su curso es recurrente. Los recién nacidos pueden presentar lesiones ampollares transitorias, debido al paso de anticuerpos de origen maternos, que no requieren más que tratamiento de soporte⁽¹⁷⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico del penfigoide ampollar o bulloso, y en general de todos los grupos de penfigoides se basa en cuatro pilares fundamentales: la clínica, la histopatología, la inmunofluorescencia directa, indirecta, o en su defecto las técnicas de inmunoensayo ELISA. Todos los tipos de penfigoide comparten similares patrones de histopatología e inmunopatología, difiriendo únicamente en los criterios clínicos diagnósticos referidos anteriormente⁽¹⁶⁾.

Las características clínicas típicas del penfigoide ampollar ya fueron descritas en la sección anterior. En muchos casos es difícil el diagnóstico basándose en la presencia de lesiones ampollares intactas, puesto que en un tercio de los casos estas terminan erosionándose, dificultando el diagnóstico. La sensibilidad y especificidad en el diagnóstico clínico aumentan si se encuentran al menos tres de los siguientes cuatro criterios: ausencia de cicatrices atróficas, no compromiso del área de cabeza y cuello, ausencia de compromiso mucoso, y una edad mayor de 70 años⁽¹³⁾.

El compromiso mucoso se puede observar hasta en un tercio de los pacientes con penfigoide bulloso, aunque no es lo usual, por lo que este criterio no es definitivo. Importante mencionar que el signo de Nikolsky, es decir la realización de una leve presión que genere fricción sobre la piel sana ocasionaría el despegamiento cutáneo localizado, es negativo en esta entidad⁽¹⁴⁾.

La biopsia cutánea usualmente debe abarcar toda la extensión de una ampolla de ser posible, obviamente tomando en consideración la más pequeña, para evitar mayor compromiso de la barrera cutánea. Usualmente lo más característico es observar la presencia de una ampolla subepidérmica con un infiltrado de células polimorfonucleares, incluidos los neutrófilos y eosinófilos en cantidad variable alrededor de la dermis subyacente. En el interior de la ampolla se suele encontrar material fibrinoide residual⁽¹³⁾.

En aquellos casos donde la biopsia cutánea se toma de una lesión urticariforme incipiente, no es usual observar la presencia de una ampolla en la histopatología, observándose únicamente la presencia de un infiltrado

polimorfonuclear inespecífico. Esto mismo se suele observar en las presentaciones atípicas del penfigoide ampollar, donde se dificulta aún más el diagnóstico histopatológico⁽¹⁸⁾.

En cuanto a la inmunofluorescencia directa, la mejor localización para la toma de biopsia sería de piel perilesional a la ampolla clínicamente evidenciable. Esta prueba permite la observación directa en la piel del individuo afecto, el depósito de complejos inmunes a nivel cutáneo, para el diagnóstico de diversas patologías que tienen como base fundamental un origen autoinmune. Es típico la observación del depósito lineal continuo en la membrana basal, de complemento C3 e inmunoglobulina G, principalmente el isotipo cuatro, en la superficie cutánea aparentemente sana⁽¹⁶⁾.

En cambio la inmunofluorescencia indirecta, permite la detección de anticuerpos detectados de forma indirecta, al cultivar el suero del paciente afectado, donde se encuentran los anticuerpos circulantes, en piel sana extraída de un individuo sano, reproduciendo el patrón de la enfermedad de forma in-vitro. Al igual que en la inmunofluorescencia directa, se observan los depósitos de complemento e inmunoglobulina G a lo largo de la membrana basal. Esta es una prueba menos invasiva, sin embargo es una prueba mucho más costosa, y que no se encuentra disponible en muchos hospitales. La sensibilidad y especificidad para la inmunofluorescencia directa e indirecta son muy similares, con discreto mejor rendimiento la indirecta sobre la directa⁽¹⁸⁾.

Por último, cabe mencionar las pruebas inmunológicas séricas como el ELISA que permite la detección de anticuerpos séricos de tipo inmunoglobulinas G dirigidos contra los antígenos BP180 y BP230. Esta es una técnica con mayor sensibilidad y especificidad que la inmunofluorescencia tanto directa como indirecta. Se puede utilizar entonces como una prueba confirmatoria en muchos casos de duda diagnóstica, como en las formas atípicas de presentación donde tanto la clínica como la histopatología no son contributorias. Sin embargo, como en el caso de la inmunofluorescencia indirecta, esta prueba es más costosa y no está disponible en todos los hospitales⁽¹⁴⁾.

En la experiencia del autor, en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins el diagnóstico de penfigoide ampollar se basa principalmente en la clínica, la histopatología y la inmunofluorescencia directa, cuando está disponible, puesto que no se cuenta en este nosocomio con pruebas más específicas o confirmatorias como es el caso de la inmunofluorescencia indirecta o el ELISA. Esto dificulta en muchos casos el diagnóstico definitivo en casos de presentación atípicos, o donde no es posible observar la presencia clínica de lesiones ampollares, puesto que en muchos casos están ausentes al momento de realizar el examen físico.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con otras dermatosis ampollares, principalmente con el grupo de los pénfigos, del cual se diferencia por presentar en este último, ampollas flácidas, que en la mayoría de los casos están ausentes al momento del examen físico, además de presentar signo de nikolsky positivo y un compromiso más importante y casi constante de la mucosa oral en el pénfigo vulgar. En la histopatología las diferencias son más claras, debido a que en los pénfigos las lesiones ampollares son intraepidérmicas al igual que el depósito de complemento e inmunoglobulinas cuyo depósito es a nivel de los queratinocitos epidérmicos⁽¹³⁾.

El otro gran grupo con los que debe diferenciarse es con aquellas enfermedades ampollares subepidérmicas como es el caso de la epidermólisis ampollar adquirida, la dermatitis herpetiforme, dermatitis IgA lineal, los que se diferencian principalmente en la presentación clínica y las variaciones en la inmunofluorescencia. Además, en aquellos casos de presentación incipiente donde la lesión inicial, generalmente urticariforme debe diferenciarse de la urticaria, eccema, vasculitis cutáneas, eritema multiforme, síndrome de Steven Jhonson y la necrolisis epidérmica tóxica en casos severos⁽¹³⁾.

Pronóstico

El penfigoide ampollar suele tener un curso remitente espontáneamente, a diferencia de lo ocurrido en el penfigoide cicatricial o de las mucosas que suele presentar un curso crónico, o el penfigoide gestacional donde se observa un curso episódico, pudiendo repetirse en embarazos posteriores. La forma

ampollar suele durar en promedio alrededor de cinco años, en el peor de los casos, con remisión completa transcurrido ese tiempo. Actualmente y con el advenimiento de la corticoterapia, la mortalidad no supera el 10% al año. Sin embargo existen casos más severos, donde se observa un mayor compromiso cutáneo con complicaciones secundarias al fallo de la barrera epidérmica, llegando a alcanzar tasas de mortalidad cercanas al 40%⁽¹⁸⁾.

En muchos casos y siendo controversial muchas asociaciones con enfermedades sistémicas subyacentes, el pronóstico empeora cuando se presenta asociado a enfermedades degenerativas de origen neurológico que se presentan en el contexto de un paciente postrado crónico, o las de origen cardiovascular y metabólico como es el caso de la diabetes mellitus que genera un estado de inmunosupresión asociado al fallo de barrera cutánea, siendo propensos a infecciones de origen bacteriano y una posterior sepsis, en cuyo caso el pronóstico es desfavorable. Al margen de que exista o no asociaciones verdaderas con múltiples enfermedades sistémicas y el penfigoide ampollar, la coexistencia de ambas genera un empeoramiento en cuanto a su pronóstico⁽¹⁸⁾.

Por otra parte, en muchos casos, previo al desarrollo de la enfermedad ampollar, se puede presentar un síndrome pruriginoso generalizado, que puede ser tan severo que interrumpa el sueño, afectando la calidad de vida del paciente. Además las grandes áreas esfaceladas producto de la erosión ampollar, sería una puerta de entrada de infecciones oportunistas, asociadas a una inmunosupresión natural del adulto mayor, donde es más frecuente en cuanto a su epidemiología esta enfermedad, empeorando aún más el pronóstico. De igual forma en las presentaciones eritrodérmicas, con un compromiso mayor al 90% de la superficie corporal, las complicaciones secundarias son similares a los pacientes con grandes quemaduras corporales, generando estados de deshidratación e hipoalbuminemias severas⁽¹³⁾.

En pacientes jóvenes, siendo rara su presentación en este grupo etario, es muy frecuente la afectación de la esfera psicosocial, que en muchos casos puede asociarse a estados de depresión mayor severos con distorsión de la imagen corporal y riesgo de suicidio inminente. Un diagnóstico y tratamiento oportuno

disminuirían las complicaciones secundarias, mejorando el pronóstico de estos pacientes⁽¹³⁾.

Tratamiento

En la práctica diaria el tratamiento de la enfermedad depende del grado de severidad clínica de la enfermedad principalmente y el número de exacerbaciones presentadas durante el tratamiento, a pesar de que el penfigoide ampollar tiene un curso autolimitado, pero el cual puede durar varios años. Además de ellos es importante tener en cuenta las enfermedades comórbidas asociadas, ya que se presenta en pacientes adultos mayores principalmente, lo que puede contraindicar muchas opciones terapéuticas de primera línea, siendo en estos casos un paciente considerado complejo para el manejo⁽¹⁴⁾.

Lamentablemente no existen ensayos clínicos controlados a gran escala que permita elaborar un protocolo elaborado y estandarizado que permitan un manejo similar en los distintos nosocomios⁽¹⁹⁾, pues el manejo se basa principalmente de forma empírica y considerando la experiencia del médico tratante. No se estableció la duración mínima del tratamiento para reducir el número de brotes y exacerbaciones, pero se postula que la duración mínima debe ser entre seis a 12 meses, excepto en aquellos casos de corticodependencia, es decir la recidiva al suspender la corticoterapia, o aquellos casos refractarios a los corticoides sistémicos, en cuyo caso el tratamiento se puede extender aún por más tiempo para evitar las recidivas⁽¹⁶⁾.

El tratamiento se basa en cuatro pilares fundamentales: Anti-inflamatorios, inmunosupresores, inmunomoduladores y aquellos procedimientos que remuevan anticuerpos circulantes séricos patológicos. El manejo incluye una combinación de los diferentes tipos de tratamiento mencionados anteriormente para lograr un control óptimo libre de enfermedad, y mejorar la calidad de vida del paciente, teniendo en consideración una visión personalizada durante la elección de la terapia, basándose en una revisión exhaustiva de la historia clínica disponible, antes de iniciar un tratamiento⁽¹⁴⁾.

Los corticosteroides tanto tópicos como sistémicos, se consideran la piedra angular en el tratamiento del grupo de los penfigoides al considerarse drogas anti-inflamatorias e inmunosupresoras, teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad inmunomediada. En las formas generalizadas y extensas, definidas por algunos autores como la aparición de 10 nuevas ampollas en promedio al día ó la presencia de un compromiso erosivo importante de la superficie corporal con afectación mucosa,²⁰ se considera el uso de corticoterapia sistémica y en los casos de compromiso ampollar y erosivo localizado se prefieren los corticoides tópicos para evitar los efectos adversos de los corticoides sistémicos. Dentro de las opciones de terapia sistémica se prefiere la prednisona vía oral en dosis iniciales de 0,5 a 1 mg/kg/día, por su amplia disponibilidad farmacéutica y económica⁽¹³⁾.

La dosis inicial debe disminuirse paulatinamente cada 15 días en promedio según el control de la enfermedad, hasta alcanzar una dosis mínima de mantenimiento con la que se evite la aparición de nuevas lesiones ampollares, que permita minimizar los efectos adversos a largo plazo. En muchos pacientes que tienen de fondo osteoporosis, se prefiere el uso de deflazacort, donde 6 mg de este equivalen a 5 mg de prednisona. De esta forma se previene la resorción ósea en aquellos pacientes con factores de riesgo o que tengan una osteoporosis de fondo ya diagnosticada⁽¹⁶⁾.

En cuanto a la corticoterapia tópica, se prefiere el uso de propionato de clobetasol al 0,05%, el cual se considera un corticoide de potencia elevada, siendo la dosis máxima en promedio 40 g de ungüento diario. Tener en cuenta que si la superficie cutánea comprometida es extensa, la absorción cutánea será elevada, llegando a tener los mismos efectos adversos que los corticoides sistémicos, incluso podrían producir un síndrome de Cushing iatrogénico exógeno. En casos de penfigoide eritrodérmico o aquellos que asemejan un síndrome de Steven Johnson o una necrolisis epidérmica tóxica, se prefiere el uso de corticoides sistémicos en forma de pulsoterapia a altas dosis. Esto es haciendo uso de metilprednisolona endovenosa en dosis máxima de 1 g diarios por tres a cinco días, pudiendo asociarse a otro inmunosupresor endovenoso

como es el caso de la ciclofosfamida, o con inmunoglobulina humana endovenosa⁽¹⁷⁾.

La terapia inmunosupresora de segunda línea incluye fármacos como la azatioprina, el micofenolato mofetilo, metotrexato y el clorambucilo. No se toma en cuenta la ciclosporina, debido a que no se encontró una respuesta alentadora en pacientes con penfigoide ampollar y a su estrecho perfil de seguridad. Estos fármacos deben siempre asociarse a la corticoterapia sistémica y nunca deben ser utilizados de forma individual. El objetivo de esta asociación es el ahorro y disminución progresiva en la dosis de los corticoides con el fin de disminuir los efectos adversos sin que exista riesgo de exacerbación al utilizar dosis bajas de estos últimos⁽¹³⁾.

La dosis recomendada de azatioprina por vía oral es de 1 a 3 mg/kg/día. Debido a que el micofenolato mofetilo presenta un mejor perfil de seguridad puede utilizarse en dosis de hasta 2 g al día. En cuanto a la ciclofosfamida se recomiendan dosis de 1 a 3 mg/kg/día. La dosis de clorambucilo es de 0,1 mg/kg7día. Se han visto buenos resultados y tolerabilidad aceptable por la facilidad de administración de metotrexato en dosis de 15 mg semanales, teniendo en cuenta su potencial hepatotoxicidad⁽²⁰⁾.

Una buena alternativa en pacientes con enfermedad leve a moderada, donde se prefiera evitar el uso de corticoterapia sistémica por sus efectos adversos, es la asociación de nicotinamida vía oral en dosis de 500-2500 mg/día asociado a doxiciclina en dosis de 200 mg/día, los cuales se consideran medicamentos con efecto anti-inflamatorio, con buen perfil de seguridad. Así mismo por su gran efecto anti-inflamatorio se propuso el uso de dapsona vía oral, sin embargo por su estrecho perfil de seguridad en pacientes ancianos, se prefiere evitar⁽¹⁹⁾.

En cuanto a la terapia inmunomoduladora tópica, se prefiere el uso de inhibidores de calcineurina como es el caso del tacrolimus al 0,1%, siendo una alternativa para zonas de piel delgada como es la cara o para zonas intertriginosas, evitándose la aparición de estrías y atrofia cutánea secundaria al uso de corticoides tópicos de larga data. Por último, se dispone de terapias

capaces de remover o disminuir los anticuerpos séricos patológicos, los cuales son responsables del despegamiento dermoepidérmico característico de esta enfermedad⁽¹³⁾.

Dentro de ellas, la plasmaféresis o la inmunoadsorción se utilizan en casos de compromiso cutáneo extenso agudo y persistente que ponen en peligro la vida del paciente. De igual forma, se ha utilizado con éxito la terapia biológica como la inmunoglobulina humana endovenosa asociada a pulsoterapia, para casos refractarios y severos, que no respondan a corticoterapia sistémica. Por último, el rituximab que es un biológico anti CD20, reduce la carga de inmunoglobulinas séricas, sin embargo, no existen muchos casos reportados donde esta haya sido usada con éxito⁽¹⁴⁾.

2.3 Definición de términos básicos

Penfigoide ampollar: Dermatitis immuno-ampollar más frecuente, caracterizada por presentar ampollas tensas de gran tamaño que dejan grandes áreas erosivas y esfaceladas en la superficie corporal con afectación predominante de tronco y extremidades, de curso autolimitado. Es raro el compromiso de mucosas. El diagnóstico se basa en la clínica característica, la biopsia cutánea y los estudios de inmunofluorescencia⁽¹³⁾.

Epidemiología: Disciplina que se encarga del estudio del perfil de frecuencia de las enfermedades y los factores condicionantes en una población en concreto. Se basa principalmente en el estudio de las enfermedades según las variables tiempo, lugar y persona. Incluye la observación de características sociodemográficas, clínicas, genéticas, económicas, hábitos sociales, junto a factores de riesgo que predispongan al desarrollo de una enfermedad específica⁽²¹⁾.

Prevalencia: Variable epidemiológica de frecuencia, que denota una proporción de personas con una enfermedad específica diagnosticada sobre aquellas personas sin esa condición específica en una población y tiempo determinado. Se considera una foto que grafica el momento de una condición en una

población y en un periodo de tiempo determinado. Es una medida útil para enfermedades crónicas y de larga evolución⁽²²⁾.

Biopsia cutánea: Procedimiento mínimamente invasivo mediante el cual se obtiene una muestra de tejido cutáneo directo, viable y representativo para una determinada enfermedad en concreto. La muestra es procesada e incluida para el estudio histopatológico respectivo mediante microscopía óptica o electrónica que permita la micro-observación de los componentes celulares, que permitan realizar un diagnóstico definitivo. En el penfigoide ampollar la biopsia debe ser tomada de una lesión ampollar directamente.

Inmunofluorescencia directa: Técnica inmunológica de apoyo diagnóstico, que consiste en la detección directa de determinados componentes de origen inmunológico como anticuerpos, complejos antígeno anticuerpo, complemento, depositados en las distintas capas histológicas de la piel, mediante el uso de anticuerpos especiales marcados con sustancias fluorescentes, los cuales fluorescen en contacto con la molécula específica contra los que son dirigidos, de forma que se observe de forma in vivo el depósito directo de estos componentes en la piel. En el penfigoide ampollar se considera prueba contributoria si se observa el depósito de inmunoglobulina G y complemento de forma lineal en la membrana basal en la unión dermo-epidérmica⁽²³⁾.

Inmunofluorescencia indirecta: Técnica inmunológica de apoyo diagnóstico, que consiste en la detección indirecta de anticuerpos séricos patológicos dirigidos contra ciertos componentes del espesor cutáneo. Consiste en someter el suero íntegro de un paciente con una condición autoinmune determinada en estudio, mezclada con anticuerpos marcados de forma fluorescente dirigidos contra las inmunoglobulinas patológicas en el suero del paciente, sobre una muestra de piel obtenida de un individuo o un animal sano, de forma tal que se reproduzca de forma in vitro el proceso fisiopatológico subyacente. En el penfigoide ampollar se considera prueba contributoria si se observa el depósito de inmunoglobulina G y complemento de forma lineal en la membrana basal en la unión dermo-epidérmica de una persona sana, o si esta es negativa sobre el esófago de mono ó vejiga de rata, lo que descarta el compromiso mucoso⁽²³⁾.

Comorbilidad: Se define como aquella enfermedad asociada o que se encuentra presente en el momento del diagnóstico de una enfermedad primaria, es decir la existencia de dos o más enfermedades presentes de forma simultánea que condiciona en la mayoría de los casos el pronóstico y la morbimortalidad de la enfermedad primaria. En muchos casos se trata de una asociación estadística de presentación simultánea y en otros una condición necesaria para que se presente una segunda enfermedad a la que se asocia.

Enfermedad cardiovascular: Se engloban en esta definición aquellas enfermedades que presentan afectación de la macrovasculatura coronaria y periférica, y aquellas que comprometen el espesor del músculo cardíaco y sus diferentes componentes histológicos. Por ejemplo, la hipertensión arterial, el infarto agudo de miocardio, los síndromes coronarios isquémicos agudos ó crónicos, la insuficiencia cardíaca, entre otros.

Enfermedad neurológica: Se definen como aquellas enfermedades que tienen su origen en el sistema nervioso central o periférico, y dentro de estos en la sustancia blanca o gris neuronal. Se consideran aquellas que tienen un origen degenerativo como la enfermedad de Parkinson, la demencia, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple, entre otras, y aquellas que se originan como consecuencia de la afectación de la vasculatura encefálica o medular como es el caso del accidente cerebrovascular o el ataque isquémico transitorio.

Síndrome paraneoplásico: Se define como aquella condición patológica desarrollada de forma secundaria a una neoplasia maligna subyacente. Se considera que la neoplasia maligna a la que se asocia una condición específica es una causa necesaria y obligatoria para que se presente la patología subyacente asociada. Puede tratarse de una asociación estadística necesaria, una condición genética específica o aquellos tumores productores de hormonas que generan una patología subyacente en la mayoría de los casos de presentarse la neoplasia asociada.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

No es posible formular hipótesis en el presente trabajo, puesto que se trata de un estudio observacional descriptivo.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Penfigoide ampollar	Presencia de ampollas tensas cutáneas, formación ampollar subepidérmica en la histología y depósito en banda de IgG y C3 en la membrana basal por IFD	Cualitativa	Diagnóstico clínico, Histopatológico e inmunopatológico	Nominal	-Cumple 3 criterios Diagnóstico definitivo -Cumple 2 criterios Diagnóstico probable -Cumple 1 o ninguno criterio Diagnóstico no concluyente	Historias clínicas, informes de anatomía patológica
Edad	Edad cronológica	Cuantitativa	Grupo etario	Razón	-Recién nacido 0-1 mes -Lactante >1mes-11 meses -Pre escolar 1-6 años -Escolar 7-13 años -Adolescente 14-18años -Adulto joven 19-39 años -Adultez 40-64años -Adulto mayor >65 años	Historias clínicas
Sexo	Género de los participantes	Cualitativa	Características físicas sexuales	Nominal	-Masculino -Femenino	Historias clínicas
Prevalencia	Proporción de pacientes diagnosticados con penfigoide ampollar en 2012-2017 sobre el total de la población	Cuantitativa	Nº casos de una enfermedad en una población y tiempo definido <hr/> Nº de personas en la población en un periodo de tiempo definido	Continua		Departamento de estadística del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Enfermedad cardiovascular	Enfermedades con compromiso cardiaco o circulatorio como HTA, IMA, SICA, ICC	Cuantitativa	N° de pacientes con diagnóstico de <u>enfermedades cardiovasculares</u> y penfigoide ampolla N° de pacientes con diagnóstico de penfigoide ampolla sin enfermedad cardiovascular subyacente	Continua		Historias clínicas
Enfermedad neurológica	Enfermedad que compromete el sistema nervioso central y/o periférico de origen degenerativo o vascular	Cuantitativa	N° de pacientes con diagnóstico de enfermedad neurológica y <u>penfigoide ampolla</u> N° de pacientes con diagnóstico de penfigoide ampolla sin enfermedad neurológica subyacente	Continua		Historias clínicas
Neoplasia maligna subyacente	Proceso neofornativo de comportamiento maligno previo, al mismo tiempo ó posterior al diagnóstico de penfigoide ampollar	Cualitativa	Diagnóstico histológico confirmatorio de neoplasia maligna	Nominal	-Presente -Ausente	Historias clínicas e informes de anatomía patológica
Diabetes mellitus subyacente	Enfermedad metabólica del metabolismo de los carbohidratos previo, al mismo tiempo o posterior al diagnóstico de penfigoide ampollar	Cuantitativa	Glicemia sérica	Continua	-Diagnóstico confirmatorio Glicemia ayunas >110 o al azar >140 -Diagnóstico no concluyente Glicemia en ayunas <110 o al azar <140	Historias clínicas
Hipertensión arterial	Elevación persistente de la presión arterial sistémica	Cuantitativa	Presión arterial	Discreta	-Diagnóstico confirmatorio Presión arterial >140/90 en 2 o más tomas -Diagnóstico no concluyente Presión arterial >140/90 una toma	Historias clínicas

Psoriasis	Dermatosis eritemato-descamativa	Cualitativa	Diagnóstico clínico y/o histológico	Nominal	-Presente -Ausente	Historias clínicas
Accidente cerebrovascular	Isquemia o hemorragia vascular del SNC	Cualitativa	Diagnóstico clínico e imagenológico	Nominal	-Presente -Ausente	Historias clínicas
Enfermedad de Parkinson	Enfermedad neurodegenerativa de los ganglios basales del SNC	Cualitativa	Diagnóstico clínico e imagenológico realizado por un médico neurólogo	Nominal	-Presente -Ausente	Historias clínicas
Esclerosis múltiple	Enfermedad desmielinizante y degenerativa del SNC	Cualitativa	Diagnóstico clínico e imagenológico realizado por un médico neurólogo	Nominal	-Presente -Ausente	Historias clínicas
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Neumopatía crónica asociada a tabaco	Cualitativa	Diagnóstico espirométrico realizado por un médico neumólogo	Nominal	-Presente -Ausente	Historias clínicas
Enfermedad de Alzheimer	Enfermedad neurodegenerativa del SNC	Cualitativa	Diagnóstico clínico e imagenológico realizado por un médico neurólogo	Nominal	-Presente -Ausente	Historias clínicas
Demencia	Compromiso cognitivo	Cuantitativa	Mini mental test	Razón	-30-25 Normal -<25 Demencia	Historias clínicas
Síndrome isquémico coronario agudo	Interrupción súbita de la circulación coronaria de origen isquémico	Cualitativa	Diagnóstico clínico, laboratorio, electrocardiográfico o mediante ecocardiograma	Nominal	-Presente -Ausente	Historias clínicas

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

El presente trabajo es un estudio observacional por no existir intervención directa por parte del investigador, y limitarse a la revisión de historias clínicas.

Estudio descriptivo porque se recolectarán datos concretos de las historias clínicas de aquellos pacientes con diagnóstico definitivo de penfigoide ampollar según la clínica sugestiva y los informes de anatomía patológica, describiéndose así la población en estudio y sus comorbilidades más importantes.

Además, es un estudio transversal por desarrollarse en el periodo 2012-2017 en concreto.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Debido a que el penfigoide ampollar se considera una enfermedad de presentación infrecuente, se trabajará con la población total de pacientes con diagnóstico definitivo en el periodo 2012-2017 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, estimándose una población total de 30 casos confirmados en el periodo de tiempo descrito, según la información del departamento de estadística del mencionado nosocomio.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de penfigoide ampollar de ambos sexos según grupo etario en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en 2012-2017.

Tamaño de muestra

Pacientes con diagnóstico de penfigoide ampollar del hospital Edgardo

Rebagliati Martins en 2012-2017.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Diagnóstico confirmatorio de penfigoide ampollar mediante clínica e histopatología en el periodo 2012-2017.
- Perteneciente al Hospital Edgardo Rebagliati Martins.
- Que sea hombre o mujer de cualquier grupo etario.

Criterios de exclusión

- Diagnóstico sugestivo de penfigoide ampollar mediante clínica o histopatología.
- Diagnóstico confirmatorio de penfigoide ampollar mediante clínica e histopatología en un periodo distinto al comprendido entre 2012-2017.
- Que no pertenezca al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos

Se revisarán aquellas historias clínicas de pacientes con diagnóstico confirmatorio de penfigoide ampollar en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en 2012-2017, procediéndose a obtener aquella información que describa las características demográficas principales como edad y sexo, además de la descripción de las características clínicas cutáneo-mucosas asociadas principales, seguido de la identificación de las enfermedades comórbidas asociadas presentes previo, durante o después del diagnóstico de penfigoide ampollar. La información obtenida se registrará en una ficha de recolección de datos presentada posteriormente. Posteriormente será sometida a control de calidad en trabajo de campo y luego será transferida a la ficha técnica.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Los datos obtenidos en la ficha, ya codificados son recolectados a una hoja Excel a fin de tabularlos. Se utilizará el programa SPSS versión 21, como

procesador de datos, para el cruce de las variables.

Se realizará un análisis descriptivo de frecuencias mediante la prueba Chi cuadrado. El análisis de datos se realizará mediante: tablas, gráfico de barras y sectores circulares, para visualizar mejor la información e interpretar los datos.

4.5 Aspectos éticos

Se cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Edgardo Rebagliati Martins para la realización del presente estudio. Puesto que se realizará únicamente revisión de historias clínicas, no se presentará consentimiento informado.

CRONOGRAMA

Mes 2017	Abril				Mayo				Octubre				Noviembre				Diciembre			Enero 2018
Semana	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	1
ACTIVIDAD MENSUAL																				
Presentación proyecto de investigación	x																			
Investigación bibliográfica		x																		
Solicitud de historias clínicas			x																	
Recolección de información de historias				x																
Procedimiento					x	x	x	x	x											
Registro de información en ficha					x	x	x	x	x											
Análisis de la información										x	x	x								
Revisión de resultados													x	x	x					
Elaboración de informe final																x	x	x	x	
Presentación de trabajo de investigación																				x

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	250.00
Soporte especializado	500.00
Anillado de tesis	300.00
Transcripción	500.00
Impresiones	500.00
Logística	300.00
Movilidad y refrigerio	500.00
Total	2850.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Thorslund K, Seifert O, Nilzén K, Grönhagen C. Incidence of bullous pemphigoid in Sweden 2005–2012: a nationwide population-based cohort study of 3761 patients. *Arch Dermatol Res*. 31 August 2017.
2. Sim B, Fook-Chong S. Multimorbidity in Bullous Pemphigoid: a case-control analysis of BP patients with age and gender matched controls. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Oct; 31(10):1709-1714.
3. Fania MD, Di Zenzo G, Didona B. Increased prevalence of diabetes mellitus in bullous pemphigoid patients during the last decade. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Oct 21.
4. Kibsgaard L, Rasmussen M, Lamberg A. Increased frequency of multiple sclerosis among bullous pemphigoid patients. A population-based cohort study on comorbidities anchored around the diagnosis of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2017 Jun; 176(6):1486-1491.
5. Ruano-Ruiz J, Rodríguez-Martín A, Vélez García-Nieto A. Asociación de penfigoide y enfermedad neurológica: estudio de casos y controles *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(9):860-865.
6. Atzmony L, Mimouni I, Reiter O. Association of bullous pemphigoid with malignancy: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct; 77(4):691-699.
7. Balestri R, Magnano M, La Placa M. Malignancies in bullous pemphigoid: A controversial association. *Journal of Dermatology* July 2016; 43: 125–133.
8. Kridin K, Bergman R. Association between bullous pemphigoid and psoriasis: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Aug; 77(2):370-372.

9. Kalinska-Bienias A, Lukowska-Smorawska K, Jagielski P. Mortality in bullous pemphigoid and prognostic factors in 1st and 3rd year of follow-up in specialized centre in Poland. *Arch Dermatol Res.* 2017 Nov; 309(9):709-719.
10. Kwa C, Silverberg J. Association Between Inflammatory Skin Disease and Cardiovascular and Cerebrovascular Co-Morbidities in US Adults: Analysis of Nationwide Inpatient Sample Data. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Dec; 18(6):813-823.
11. Qiu-Ning S, Li J, Zuo YG, Zheng HY. Association between bullous pemphigoid and internal diseases. *Journal of the German Society of dermatology.* Volume 11, Issue 3 March 2013 Pages 263–264.
12. Försti AK, Jokelainen J, Ansakorpi H. Psychiatric and neurological disorders are associated with bullous pemphigoid – a nationwide Finnish Care Register study. *Scientific Reports* 6:37125. Published 15 November 2016.
13. Bernard P, Aicelli F. Bullous Pemphigoid: A Review of its Diagnosis, Associations and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Aug; 18(4):513-528.
14. Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy J. Penfigoide ampolloso: guía de manejo práctico. *Actas Dermosifiliogr.* 2014; 105(4):328-346.
15. Bağcı I, Sinem S, Horvath Orsolya N, Ruzicka T, Miklos S. Bullous pemphigoid. *Autoimmunity Reviews* (2017).
16. Stanley R.J, Penfigoide ampollar. En: Lowell A, Stephen I, Barbara A. Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General.* New York: McGraw-Hill; 2014. p. 75-80.

17. Bologna J.L, Jorizzo J, Schaffer J. Dermatología, Principales diagnósticos y tratamientos. Elsevier, 2da edición 2014.
18. Liu Y.D, Wang Y.H, Ye C.Y. Prognostic factors for mortality in patients with bullous pemphigoid: a meta-analysis. Arch Dermatol Res. 2017 Jul; 309(5):335-347.
19. Ferrandiz C. Enfermedades ampollares autoinmunes (II). En: Dermatología clínica. 4ta edición, Elsevier España 2014.
20. Williams C, Wojnarowska F, Kirtschig G. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet. 2017 Apr 22; 389(10079):1630-1638.
21. OMS: Definición de epidemiología. <http://who.int/topics/epidemiology/es/>.
22. Ibañez C. Que es la incidencia y la prevalencia de una enfermedad. http://www.madrimasd.org/blogs/salud_publica/2012/02/29/133136.
23. Diercks G, Pas H, Jonkman M. Immunofluorescence of Autoimmune Bullous Diseases. Surgical Pathology, 2017 Elsevier Inc.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de investigación	Objetivos	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Comorbilidades asociadas al penfigoide ampollar Hospital nacional edgardo rebagliati martins 2012-2017.	¿Cuáles son las comorbilidades asociadas al penfigoide ampollar en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre 2012 - 2017?	<p>Objetivo general</p> <p>Conocer las comorbilidades asociadas al penfigoide ampollar en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre 2012 - 2017.</p> <p>Objetivos específicos</p> <p>-Describir las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con penfigoide ampollar en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre 2012 - 2017.</p> <p>-Determinar la prevalencia del penfigoide ampollar en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre 2012 - 2017.</p> <p>-Determinar el grupo etario y sexo de presentación predominante de pacientes con penfigoide</p>	Estudio observacional descriptivo y transversal realizado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre 2012 - 2017.	Pacientes con diagnóstico definitivo en el periodo 2012-2017 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Análisis descriptivo de frecuencias mediante la prueba Chi cuadrado.	Revisión de historias clínicas.

		<p>ampollar en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre 2012 – 2017.</p> <p>-Identificar las comorbilidades asociadas más frecuentes de pacientes con penfigoide ampollar en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins entre 2012 – 2017.</p>			
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

2. Instrumentos de recolección de datos

I. Características clínico-patológicas								
Penfigoide ampollar	Definitivo		Probable			No concluyente		
II. Datos personales								
Sexo	Masculino				Femenino			
Edad	0-1m	2-11m	1-6a	7-13a	14-18	19-39	40-64	>65a
III. Comorbilidades asociadas								
Neoplasia maligna	Presente				Ausente			
Diabetes mellitus	Confirmatorio				No concluyente			
Hipertensión arterial	Confirmatorio				No concluyente			
Psoriasis	Presente				Ausente			
ACV	Presente				Ausente			
Enfermedad Parkinson	Presente				Ausente			
Esclerosis múltiple	Presente				Ausente			
EPOC	Presente				Ausente			
Enfermedad Alzheimer	Presente				Ausente			
SICA	Presente				Ausente			
Demencia	Minimental test 25-30				Minimental test <25			

