

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i2.7620>

Pénfigos: estudio en un centro de remisión colombiano

Pemphigus: A study in a Colombian referral center.

Laura Carolina Camacho-Pérez,¹ Carolina Cortés-Correa,^{1,2} Elkin Omar Peñaranda-Contreras,^{1,3} Héctor Castellanos-Lorduy^{1,4}

Resumen

OBJETIVO: Realizar la descripción sociodemográfica y clínica de los pacientes con pénfigo atendidos en el Hospital Universitario de la Samaritana de la ciudad de Bogotá, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, realizado durante de 2016 a 2020, en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de pénfigo.

RESULTADOS: Se incluyeron 21 pacientes. El promedio de tiempo de evolución de las lesiones previo al diagnóstico fue de 13 meses. El tipo de pénfigo más frecuente fue el vulgar en 10/21 pacientes. La región anatómica más afectada fue la cabeza (19/21) y el daño en las mucosas se observó en 15 de los 21 casos. En los 21 pacientes se realizó biopsia de piel. Todos los pacientes recibieron tratamiento sistémico; en todos se prescribió corticosteroide sistémico y azatioprina seguidos de rituximab en 9/21 e inmunoglobulina IV en 5/21. La remisión se observó en 9/21 y la recidiva en 12/21. Dos de los 21 pacientes murieron.

CONCLUSIONES: Las características sociodemográficas de los pacientes con pénfigo en Bogotá, Colombia, son similares a las reportadas en la bibliografía latinoamericana, el largo periodo de evolución de las lesiones antes del diagnóstico obliga a plantear programas de mejoría en la atención de estos pacientes. En Latinoamérica deben realizarse más estudios con diseños apropiados para evaluar adecuadamente la relación entre los diferentes tratamientos, incluida la terapia biológica.

PALABRAS CLAVE: Pénfigo vulgar; pénfigo foliáceo; rituximab.

Abstract

OBJECTIVE: To carry out the sociodemographic and clinical description of patients with pemphigus treated at the Hospital Universitario de la Samaritana in the city of Bogotá, Colombia.

MATERIALS AND METHODS: Observational study, descriptive type series of cases done during the years 2016 to 2020, including patients with a confirmed diagnosis of pemphigus.

RESULTS: There were included 21 patients. The average time of evolution of the lesions prior to diagnosis was 12.83 months. The most frequent type of pemphigus was vulgaris in 10/21 patients. The most compromised anatomical region was the head in 19/21 and mucosal involvement was present in 15/21 cases. Skin biopsy was performed in the 21 patients. All patients received systemic treatment; in all of the cases, systemic corticosteroids and azathioprine were prescribed, followed by rituximab in 9/21 and IV immunoglobulin in 5/21. Remission was recorded in 9/21 patients and relapse in 12/21. There were two deaths.

CONCLUSIONS: The sociodemographic characteristics of patients with pemphigus in Bogotá, Colombia, are like those reported in the Latin American literature, the long period of evolution of the lesions before diagnosis makes it necessary to pro-

¹ Dermatóloga, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

² Coordinadora del Departamento de Dermatología.

³ Jefe del departamento de Dermatología.

Hospital Universitario Nacional de Colombia, Colombia.

⁴ Coordinador del programa de Dermatología, Universidad Nacional de Colombia, Colombia.

Recibido: junio 2021

Aceptado: julio 2021

Correspondencia

Laura Carolina Camacho Pérez
Lccamacho29@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Camacho-Pérez LC, Cortés-Correa C, Peñaranda-Contreras EO, Castellanos-Lorduy H. Pénfigos: estudio en un centro de remisión colombiano. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (2): 171-183.

pose improvement programs in the care of these patients. In Latin America, more studies with appropriate designs should be carried out to adequately evaluate the relationship between the different treatments, including biological therapy in these types of diseases.

KEYWORDS: *Pemphigus vulgaris*; *Pemphigus foliaceus*; Rituximab.

ANTECEDENTES

Los pénfigos forman parte de las enfermedades inmunoampollosas mediadas por autoanticuerpos dirigidos contra componentes de las uniones celulares de los queratinocitos (desmosomas), llevando a ruptura de los mismos en un fenómeno conocido como acantólisis¹ que se traduce clínicamente en la existencia de ampollas y erosiones que pueden afectar la piel y las mucosas.^{2,3} Aunque su incidencia es baja, pueden alcanzar morbilidad y mortalidad altas cuando no se inicia el tratamiento adecuado.⁴

Según su causa pueden clasificarse en: pénfigo vulgar, foliáceo, paraneoplásico, IgA, inducido por medicamentos y de membranas mucosas, y cada uno tendrá manifestaciones propias de la afección.¹

El pilar del tratamiento incluye los inmunosupresores tópicos y sistémicos.^{5,6} Hasta 2017 se consideró a los corticosteroides sistémicos la primera línea terapéutica, seguidos de una fase de mantenimiento con ahorradores de esteroides, como la azatioprina, mofetil micofenolato, inmunoglobulina IV, metotrexato, dapsona y ciclofosfamida;⁵⁻⁸ sin embargo, estudios recientes han evidenciado que la terapia biológica con anticuerpos monoclonales anti-CD20, como el rituximab, genera altas tasas de respuesta tera-

péutica y mayor perfil de seguridad, por lo que desde 2018 se incluyó este medicamento en la primera línea de tratamiento de este grupo de enfermedades.^{9,10,11}

Colombia se considera un país endémico de ciertos subtipos de esta enfermedad, como el pénfigo foliáceo y su variante *fuego salvaje*,¹²⁻¹⁵ sin embargo, a la fecha sólo existen tres estudios que han caracterizado la población con esta enfermedad y de éstos sólo uno ha incluido pacientes tratados con rituximab, por lo que nuestro estudio es el segundo que incluye este grupo de pacientes.

Este trabajo de investigación pretende realizar una descripción sociodemográfica y clínica de los pacientes atendidos en el Hospital Universitario de la Samaritana, Bogotá, Colombia, permitiendo caracterizar este tipo de población y aportar datos objetivos acerca de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, llevado a cabo en el Hospital Universitario de la Samaritana, Bogotá, Colombia, institución de cuarto nivel de complejidad y centro de referencia de enfermedades dermatológicas. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que consultaron entre el 1 de enero de 2016 al 30 de junio de 2020, en quienes se confirmó el diagnóstico de pénfigo por clínica, histopatología o inmunofluorescencia directa y que tuvieron un seguimiento mínimo de 6 meses por el servicio de Dermatología. Se excluyeron los pacientes que tuvieron diagnóstico de otras enfermedades inmunoampollosas o que tuvieran registros de historias clínicas deficientes que impidieron la extracción adecuada de las variables de estudio.

Mediciones y variables exploradoras

Los datos sociodemográficos y clínicos se obtuvieron de las historias clínicas; se registraron variables, como edad, sexo, procedencia, tipo de seguridad social, tiempo de evolución de las lesiones, área de afectación, tipo de lesión, superficie corporal afectada, presencia de signo de Nikolsky, tratamientos tópicos y sistémicos recibidos, complicaciones, año de ingreso, re-ingreso y tiempo de seguimiento. En los casos de pacientes que recibieron rituximab se incluyó número de dosis, esquema terapéutico recibido y complicaciones asociadas. En los casos de pénfigo paraneoplásico se tuvo en cuenta si el diagnóstico de malignidad fue previo o posterior al daño cutáneo.

Procedimiento y método de recolección: se realizó una revisión de las bases de datos de la institución, filtrando la información teniendo en cuenta los códigos CIE10: pénfigo vulgar L100, pénfigo vegetante L101, pénfigo foliáceo L102, pénfigo brasileño L103, pénfigo inducido por medicamentos L105, pénfigo no especificado L109 y otros pénfigos L108, posteriormente se realizó la revisión en la historia clínica para determinar cuáles historias cumplían con los criterios de inclusión y exclusión.

Análisis estadístico

El análisis univariado se realizó por medio de un estadístico descriptivo determinando frecuencias absolutas y relativas en las variables cualitativas y en el caso de las variables cuantitativas se realizaron medidas de tendencia central, medidas de dispersión o medidas de posición. Para determinar la distribución normal de las variables numéricas se utilizó el estadístico de Shapiro-Wilk (estadístico S-W).

RESULTADOS

Al realizar la búsqueda según los códigos CIE-10 preestablecidos de la población atendida en la institución en las fechas indicadas, se obtuvieron 28 pacientes, de los cuales se excluyó el diagnóstico de pénfigo en 7 de ellos; por tanto, la población que cumplió con los criterios de inclusión correspondió a 21 pacientes. **Figura 1**

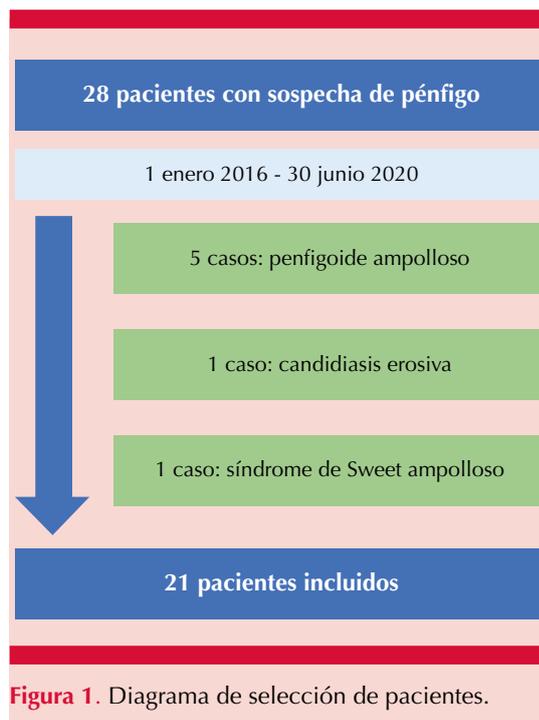


Figura 1. Diagrama de selección de pacientes.

Características sociodemográficas

La edad mínima fue de 19 años, la máxima de 79 años y el promedio de edad de 55.5 años. El sexo masculino fue el más frecuente (11/21); la media de edad en los hombres fue de 47 años y en las mujeres de 64 años. Los pacientes con pénfigo tuvieron mayor frecuencia de consulta al Hospital Universitario de la Samaritana durante 2016 (9/21), seguido de 2017 (4/21).

El **Cuadro 1** resume las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

Cuadro 1. Descripción sociodemográfica de los pacientes (n = 21) (continúa en la siguiente columna)

Régimen de afiliación	Frecuencia
Subsidiado	15
Contributivo	3
Particular	3
EPS (asegurador)	
Convida	6
Capital salud	2
Comparta	2
Mallamas	2
Particular	3
Cajacopi	1
Caprecom	1
Cruz blanca	1
Ecoopsos	1
Famisanar	1
Medimas	1
Ciudad de procedencia	
Bogotá	7
Cumarebo	1
El Guamal	1
Gachancipá	1
La Guajira	1
Madrid	2
Mariquita	1
Pacho	1

Cuadro 1. Descripción sociodemográfica de los pacientes (n = 21) (continuación)

Régimen de afiliación	Frecuencia
Paratebueno	1
Paz de ariporo	1
San Francisco	1
San Juan Río Sucio	1
Tibaná	1
Vereda Ronda	1
Ocupación	
Cesante	10
Ama de casa	3
No reporta	2
Agricultor	2
Avicultor	1
Empleada doméstica	1
Ingeniero industrial	1
Estudiante	1
Año de primer ingreso	
2016	9
2017	4
2018	2
2019	3
2020	3

Características clínicas

La mediana de tiempo de evolución de las lesiones previo al diagnóstico fue de 7 meses, con promedio de 12.83 meses y tiempo de evolución mínimo de un mes y máximo de 72 meses. El tipo de pénfigo más frecuente fue el vulgar (10/21), seguido del foliáceo (6/21) y paraneoplásico (4/21). Sólo un paciente cursó con pénfigo por IgA (**Figura 2**). No ocurrieron casos de pénfigo vegetante, inducido por medicamentos ni herpetiforme.

La media de superficie corporal total (SCT) afectada fue del 45%, con mínimo del 6% y máximo del 90%; sin embargo, no hubo reporte

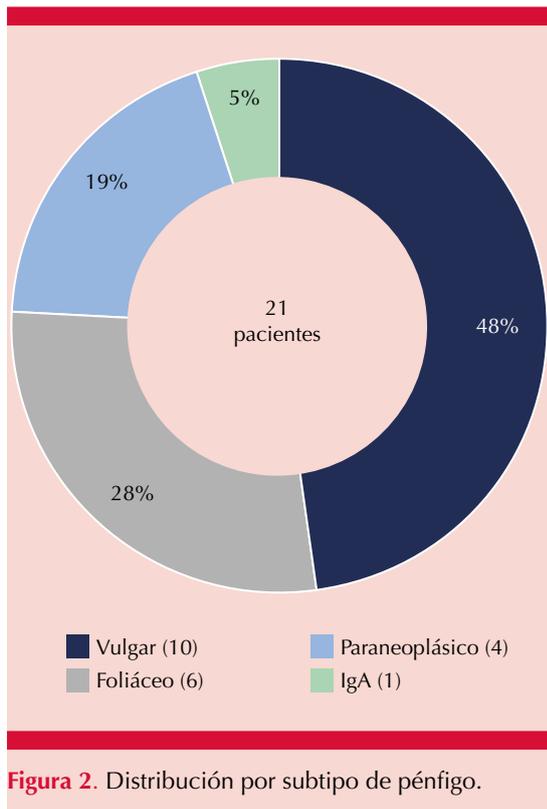


Figura 2. Distribución por subtipo de pénfigo.

del daño en la historia clínica de 2 pacientes. Quince casos tenían afectación mayor al 20% de la superficie corporal total. **Figura 3**

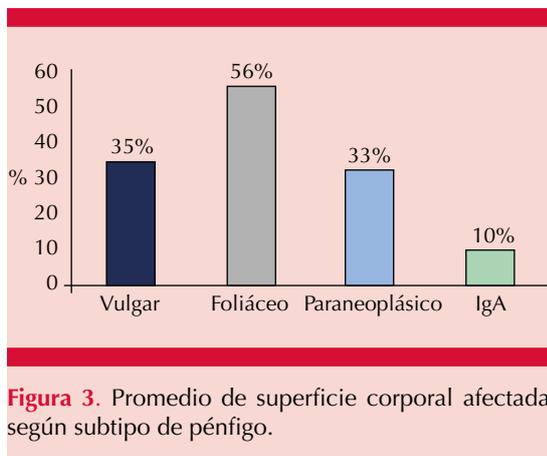


Figura 3. Promedio de superficie corporal afectada según subtipo de pénfigo.

La región anatómica más afectada fue la cabeza en 19/21 pacientes, seguida del tronco (18/21) y los miembros inferiores (17/21). La mucosa dañada con más frecuencia fue la oral en 15 pacientes, seguida de la anal y vulvovaginal, cada una afectó a tres pacientes. **Figura 4**

De los 21 pacientes 15 tenían afectación mucocutánea y los 6 restantes tenían daño cutáneo exclusivo.

Al desglosar por el subtipo de la enfermedad, se encontró que de los 10 pacientes con pénfigo vulgar, el daño de la mucosa oral ocurrió en todos, mientras que la afectación de la mucosa anal y vulvovaginal se evidenció en 4 cada una. De los 6 pacientes con pénfigo foliáceo ninguno tuvo afectación de las mucosas.

Los 4 pacientes con pénfigo paraneoplásico tuvieron afectación de la mucosa oral, 3 de la mucosa anal y uno de la vulvovaginal.

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

El tipo más frecuente de lesión al examen físico fue erosión en todos los casos, seguido de costra en 17/21 pacientes y eritema en 14/21. En relación con el signo de Nikolsky no se registró en 10 pacientes, fue positivo en 9 y negativo en dos. En el **Cuadro 2** se describen los signos clínicos encontrados.

Biopsia de piel e inmunofluorescencia directa (IFD)

En los 21 pacientes se realizó biopsia de piel, que fue concordante con el diagnóstico en 20 pacientes. Los hallazgos más comunes fueron acantólisis (15/21), seguida de imagen en lápida (10/21) y existencia de hendidura suprabasal (12/21).

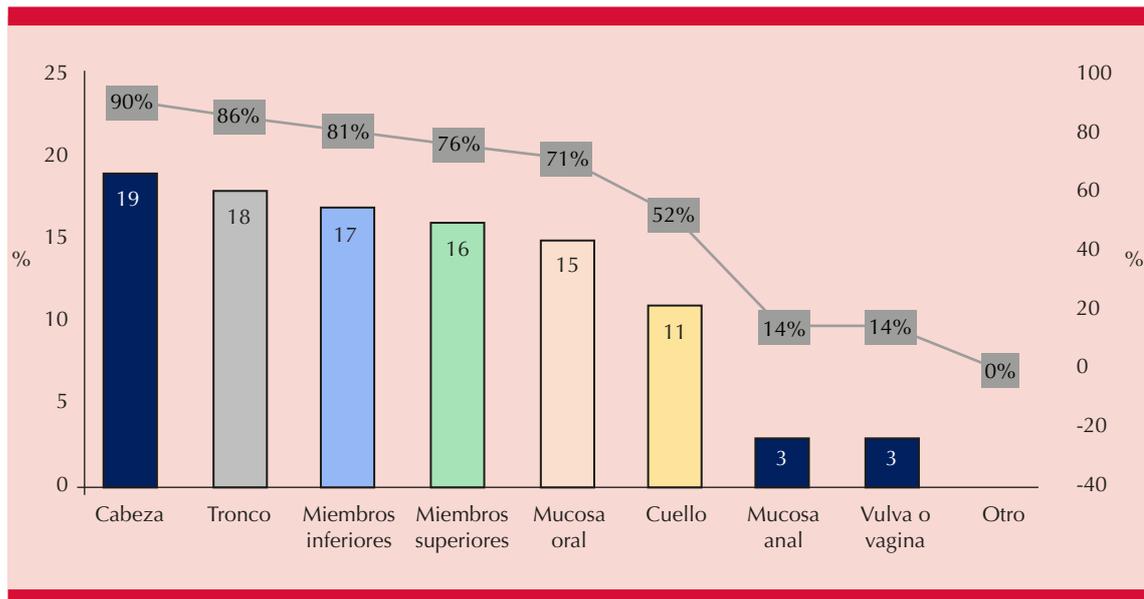


Figura 4. Frecuencias por región anatómica.

Cuadro 2. Frecuencia de signos clínicos encontrados (n = 21)

Tipo de lesión	Frecuencia
Erosión	21
Costra	17
Eritema	14
Ampolla	13
Úlcera	2
Vesícula	2
Pápula	1
Pústula	1
Otra	0

La IFD se realizó en 20 pacientes, fue compatible con el diagnóstico en 17 de ellos; de éstos, todos mostraron depósito de IgG y 7/20, depósito de C3; no se observó depósito de IgM en ninguno de los casos. Sólo el caso de pénfigo IgA evidenció depósito de esta inmunoglobulina. En 4 pacientes los hallazgos de IFD fueron inespecíficos.

Tratamiento

Veinte pacientes recibieron manejo tópico, de éstos 14/20 recibieron emolientes, 12/20, corticosteroides y 2/20, antibiótico. El manejo combinado de esteroide más emoliente lo recibió el 42.8% de los pacientes. **Cuadro 3**

Los 21 pacientes recibieron tratamiento sistémico; en todos los casos se prescribieron corticosteroides sistémicos; 19/21 recibieron azatioprina, siendo el principal ahorrador de esteroide administrado, seguido de rituximab en 9 pacientes e inmunoglobulina IV en 5. Con respecto al número de tratamientos recibidos, 9 y 7 recibieron dos y tres tratamientos, respectivamente, mientras que 5 recibieron 4 o más.

El **Cuadro 4** resume los tratamientos sistémicos recibidos según subtipo de pénfigo.

Con respecto a la dosis de esteroide recibida, 15 pacientes recibieron metilprednisolona IV en bolos de 500 mg/día durante 3 días y posterior-

Cuadro 3. Tratamientos tópicos recibidos

Tipo de pénfigo	Emoliente	Corticosteroide	Antibiótico	Emoliente más corticosteroide	Otro	Sin muestra
	n = 5	n = 3	n = 2	n = 9	n = 0	n = 1
Vulgar	2	3	1	4	0	0
Foliáceo	3	1	0	1	0	1
Paraneoplásico	0	0	0	4	0	0
IgA	0	0	1	0	0	0

mente continuaron con prednisolona oral 1 mg/kg/día asociado con un ahorrador de esteroide; los 6 pacientes restantes recibieron tratamiento con prednisolona oral a dosis de 1 mg/kg/día asociado con el ahorrador de esteroide. La decisión de administrar pulsos de corticosteroides sistémicos estuvo ligada a la extensión del daño cutáneo, siendo imperativa la administración de dicho esquema terapéutico en los pacientes con daño mayor a 20% de SCT debido al riesgo de insuficiencia cutánea aguda.

Complicaciones, recidiva y mortalidad

En 18 pacientes hubo complicaciones, que estuvieron presentes en igual proporción en ambos sexos (9 hombres y 9 mujeres); las más frecuentes fueron infecciosas, la bacteremia afectó a 8 casos, seguida de complicaciones metabólicas, principalmente hiperglucemia en 5; las demás complicaciones se describen en el **Cuadro 5**.

De los pacientes con complicaciones, 12 curaron con afectación de más del 20% de la SCT y todos habían recibido dos o más terapias farmacológicas sistémicas.

La **Figura 5** describe la frecuencia de complicaciones según el subtipo de pénfigo.

La remisión se observó en 9 pacientes y la recidiva en 12 casos, de éstos 8 eran mujeres; con respecto a los subtipos de pénfigo, el 41.6%

tenía diagnóstico de pénfigo vulgar, el 33.3% paraneoplásico y el 25% pénfigo foliáceo.

Dos pacientes fallecieron. Uno de ellos cursaba con diagnóstico de pénfigo vulgar y otro con pénfigo paraneoplásico asociado con masa pulmonar; ambos tenían afectación del 50% de la SCT y ambos recibieron tratamiento con corticosteroides sistémicos y azatioprina, uno recibió adicionalmente manejo con inmunoglobulina IV.

En uno de los casos el fallecimiento se debió a insuficiencia cutánea aguda asociada con choque séptico por *P. aureginosa* y endocarditis bacteriana y el otro paciente tuvo choque séptico por *S. aureus*.

Reingresos hospitalarios y seguimiento

Los reingresos hospitalarios se registraron en 12/21 pacientes, la mediana de tiempo de seguimiento fue de 12 meses, con seguimiento mínimo de 6 meses y máximo de 56 meses.

Análisis en el grupo de rituximab:

Nueve pacientes recibieron con rituximab, la media de edad fue de 52 años, mínima de 29 años y máxima de 79 años; 6/9 pacientes tenían pénfigo vulgar, 2/9 pénfigo foliáceo y un paciente, paraneoplásico. Todos los pacientes recibieron previamente corticosteroides sistémicos

Cuadro 4. Tratamientos sistémicos recibidos

Tipo de pénfigo	Corticosteroides n = 21	Azatioprina n = 20	Mofetil micofenolato n = 2	Inmunoglobulina IV n = 5	Rituximab n = 9	Metotrexato n = 1	Ciclofosfamida n = 0	Dapsona n = 1	Otro n = 0
Vulgar	10	10	2	3	6	1	0	0	0
Foliáceo	6	6	0	2	2	0	0	0	0
Paraneoplásico	4	4	0	0	1	0	0	0	0
IgA	1	0	0	0	0	0	0	1	0

Cuadro 5. Complicaciones (n = 21)

Complicaciones	Frecuencia
Bacteremia	8
Hiperglucemia	5
Desnutrición proteico-calórica	3
Absceso de tejidos blandos	3
Elevación de transaminasas	3
Hipertensión arterial	2
Síndrome de Cushing	2
Alteración electrolítica	2
Sobreinfección por herpes zoster	2
Muerte intrahospitalaria	2
Insuficiencia cutánea-eritrodermia	2
Choque séptico	2
Flebitis	2
Neumonía	2
Endocarditis	1
Trombosis venosa profunda	1
Afectación esofágica por pénfigo	1

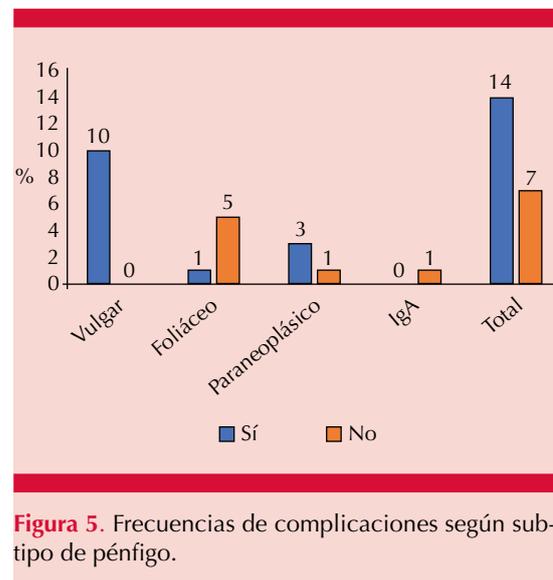


Figura 5. Frecuencias de complicaciones según sub-tipo de pénfigo.

y azatioprina, mientras que inmunoglobulina IV en el 33.3% y mofetil micofenolato en el 11.1%.

El esquema terapéutico prescrito en todos los pacientes fue el correspondiente a 4 dosis de 375 mg/m² cada una, administradas a intervalos de una semana.

Todos estos pacientes cursaban con afectación de más del 30% de la SCT y 6/9 pacientes tenían daño en la piel y las mucosas.

Todos los pacientes tuvieron recaída o falta de respuesta con los esquemas terapéuticos previos al rituximab, con remisión del 100% en todos los casos posterior al inicio de éste, con seguimiento mínimo de 6 meses y máximo de 56.

El 45% de los pacientes mostró complicaciones o reacciones asociadas con el medicamento; de éstos, un paciente manifestó reacción anafiláctica durante la administración del medicamento, que se alivió con la administración de hidrocortisona y antihistamínico, en las dosis subsecuentes se realizó premedicación sin evidencia de reacciones adversas; otro paciente cursó con pancitopenia asintomática que se curó de manera espontánea y 2 tuvieron complicaciones infecciosas, uno de ellos bacteremia por *S. pyogenes* con absceso de tejidos blandos que se alivió con tratamiento antibiótico y otro tuvo múltiples infecciones sistémicas severas, como urosepsis, artritis piógena del hombro derecho y sobreinfección por virus del herpes simple diseminado posterior a dos dosis del medicamento, razón por la cual se suspendió la terapia biológica y se continuó tratamiento con ciclos de corticosteroides sistémicos y azatioprina con tres episodios de recidivas del pénfigo posterior al cese del rituximab.

No hubo ninguna muerte asociada con la administración de este medicamento.

Análisis en el grupo de pénfigo paraneoplásico

De los 21 pacientes, 4 tuvieron diagnóstico de pénfigo paraneoplásico confirmado por la ma-

nifestación clínica, hallazgos histopatológicos e IFD. En todos los casos la manifestación clínica de pénfigo precedió al diagnóstico de neoplasia subyacente.

En este subgrupo un paciente tuvo diagnóstico de linfoma anaplásico y en otro paciente se evidenció una masa pulmonar, no se realizó biopsia por fallecimiento días antes del procedimiento. En los 2 pacientes restantes no se había identificado la malignidad sistémica subyacente durante el seguimiento.

La manifestación clínica en estos pacientes incluyó afectación de la mucosa oral en todos los casos.

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que las variantes de pénfigo más frecuentes fueron el pénfigo vulgar (10/21) seguido del pénfigo foliáceo (6/21) y pénfigo paraneoplásico (4/21). Sólo un paciente cursó con pénfigo por IgA y no se encontraron casos de otras variantes de la enfermedad. Estos hallazgos son similares a los de la bibliografía europea y norteamericana, en la que el pénfigo vulgar predomina sobre el pénfigo foliáceo,⁴ pero son discordantes a lo evidenciado en otras zonas geográficas, como Túnez y países de Sudamérica, como Brasil, Perú e incluso Colombia, donde predominan las formas endémicas de pénfigo foliáceo, llegando a tener una incidencia hasta del 3%.¹⁶

La edad de inicio se ha establecido entre 50 y 60 años, con una relación hombre:mujer de 1:1,¹⁷ resultados que concuerdan con los hallazgos aquí descritos y son similares a los tres estudios de enfermedades inmunoampollosas previamente realizados en Colombia.^{12,13,15}

En cuanto al daño anatómico por la enfermedad, se ha descrito que los pénfigos afectan con mayor

frecuencia la cabeza y el tronco y la semiología de las lesiones suelen ser ampollas y vesículas en la mayoría de los casos;¹⁷ en nuestro estudio se observó la cabeza y el tronco como las regiones anatómicas de mayor afectación en 18 y 17, respectivamente, pero el tipo de lesiones más observadas fueron erosión y costra, llama la atención que las ampollas sólo se observaron en 12/21 pacientes; esto podría explicarse por la fisiopatogenia de la enfermedad que, a diferencia de otras enfermedades inmunoampollosas, en el pénfigo las ampollas se encuentran de forma intraepidérmica, lo que genera que sean frágiles y de fácil ruptura.^{17,18,19} Es importante tener en cuenta estos datos porque la ausencia de ampollas al examen físico no descarta la enfermedad y podría confundir a los clínicos con menos experiencia, llevando a diagnósticos tardíos y enfoques inapropiados.

Se hace hincapié en la semiología dermatológica y la importancia de referenciar signos clínicos que orientan sobre la actividad de la enfermedad, como el signo de Hasboe Hansen y Nikolsky,²⁰ ya que en países del tercer mundo como Colombia no se determinan los anticuerpos antidesmogleína en sangre periférica debido a su alto costo, los cuales en la bibliografía norteamericana y europea se utilizan para seguimiento y respuesta terapéutica; en este contexto el seguimiento clínico juega un papel primordial, evidenciándose actividad de la enfermedad en aquéllos que, a pesar de haberse iniciado un manejo óptimo, persistan con signo de Nikolsky positivo o con aparición de nuevas ampollas.²⁰ En este estudio se encontró que solo en 11/21 casos fue registrado el signo de Nikolsky en la historia clínica, encontrándose positivo en 4 de los casos; sin embargo, es de anotar que no hubo un consenso previo a la realización del estudio con los dermatólogos de la institución sobre registrar estos signos clínicos en todo paciente con sospecha de enfermedad inmunoampollosa, así como tampoco en unificar la técnica de realización de éstos.

Otro punto importante es que en nuestro medio, ante la ausencia de validación de ciertas escalas clínicas, como el ABSIS O PDAI,²¹ la SCT afectada constituye el principal determinante de severidad de la enfermedad; considerándose una enfermedad extensa o severa cuando afecta más del 20% debido al alto riesgo de insuficiencia cutánea aguda con las subsecuentes complicaciones hidroelectrolíticas, renales y metabólicas, así como el incremento en el riesgo de complicaciones infecciosas.²² En este estudio se encontró que la media de superficie corporal total afectada fue del 45%; sin embargo, no hubo reporte del daño en la historia clínica de 2 pacientes. Quince pacientes tenían afectación de más del 20% de superficie corporal total, lo que apunta a que en este tipo de pacientes deben maximizarse los esfuerzos en la pronta reconstitución de la barrera cutánea para evitar complicaciones potencialmente mortales; la mayoría de estos pacientes necesitarán manejo intrahospitalario en salas de cuidado intensivo o unidad de quemados, por lo que se insiste en la importancia del diagnóstico oportuno que disminuya la morbilidad y mortalidad, así como los costos asociados con la atención en centros de alta complejidad.

La oportunidad diagnóstica en este estudio fue, en promedio, de 12.83 meses y se encontró que 11/21 casos se diagnosticaron después de 6 meses de padecer la enfermedad. Esto podría deberse a la falta de formación de los médicos generales en el campo de la dermatología, el escaso acceso a las redes de salud y a la centralización de las especialidades médicas en las grandes ciudades, lo que dificulta el acceso al dermatólogo, no solo en Colombia, sino en muchos países de América Latina; por tanto, deben plantearse políticas en salud que logren una cobertura adecuada y atención oportuna en todo el territorio, especialmente en las regiones más vulnerables.¹³

Es importante resaltar que en todo paciente con afectación de la mucosa oral que no responde adecuadamente al manejo prescrito, en quien se evidencia la existencia de lesiones cutáneas polimorfas o hallazgos de infiltrado liquenoide en la biopsia de piel, debe sospecharse un posible origen paraneoplásico^{23,24} y, como lo evidenciado en nuestros pacientes, hasta un tercio de éstos pueden iniciar con daño mucocutáneo previo al diagnóstico de la malignidad subyacente,²⁴ por lo que debe realizarse tamizaje seriado orientado por edad y hallazgos a la revisión por sistemas;²³ sin embargo, debe tenerse en cuenta que el pénfigo paraneoplásico también puede aparecer durante o posterior al tratamiento de la neoplasia, así como que la severidad de las lesiones cutáneas no es directamente proporcional a la de la enfermedad sistémica.²⁴ Las neoplasias principalmente asociadas son de tipo hematológico, el linfoma no Hodgkin es el más frecuente; otros tumores relacionados son los timomas, sarcomas, melanoma maligno y los carcinomas.^{23,24} En nuestro estudio todos los pacientes iniciaron con las manifestaciones cutáneas previo al diagnóstico de neoplasia y en los 2 casos que se evidenció la misma, fueron enfermedades en las que la asociación con el pénfigo paraneoplásico está bien establecida.

La existencia de pénfigo paraneoplásico es un factor de mal pronóstico, se presentó una mortalidad entre el 70 al 90%, posiblemente secundaria al diagnóstico tardío y a la alta frecuencia de daño pulmonar manifestado como bronquiolitis obliterante e insuficiencia respiratoria, por lo que se recomienda un seguimiento estricto de estos pacientes.²⁴

En cuanto al tratamiento, hasta 2017 la primera línea terapéutica de los pénfigos consistía en corticosteroides sistémicos asociados con diferentes agentes ahorradores de esteroides; sin embargo, en 2018 se demostró que los anticuerpos monoclonales anti-CD20, como rituximab, podrían

considerarse primera línea debido a sus mayores tasas de respuesta.^{7,8,9,25} En este estudio todos los pacientes recibieron tratamiento sistémico, el más frecuente fueron los corticosteroides sistémicos y azatioprina, al igual que lo reportado en series de Perú y Argentina;¹³ otros agentes, como la inmunoglobulina IV y mofetil micofenolato fueron prescritos en menor proporción al compararse con la bibliografía internacional, esto posiblemente se asocie con sus altos costos, lo que ha llevado a ser reemplazado por medicamentos como la azatioprina que tienen mejor perfil de costo-efectividad. En sólo un caso se administró dapsona y fue en el contexto de pénfigo IgA, en el que este agente se considera la primera línea terapéutica.²⁶

De acuerdo con la búsqueda realizada por los autores, éste es el segundo estudio observacional retrospectivo realizado en Colombia y el tercero realizado en Latinoamérica que incluye pacientes con diagnóstico de pénfigo tratados con rituximab,^{13,27} en el que 9/21 casos recibieron dicho medicamento, de los cuales 6 correspondían a casos de pénfigo vulgar, 2 a pénfigo foliáceo y uno a paraneoplásico. Todos estos pacientes habían tenido recaída o falta de respuesta con los esquemas terapéuticos previos al rituximab, con remisión de todos los casos después del inicio de éste, en los que se tuvo promedio de seguimiento de 22 meses; estos hallazgos son discordantes a los encontrados en el estudio de Cura y su grupo, en el que el 42% de los pacientes tratados con rituximab tuvo recaídas.²⁷

Con respecto a la dosis prescrita, todos los pacientes recibieron un esquema de linfoma; sin embargo, existe otro protocolo denominado de artritis reumatoide que consiste en la administración de 1000 mg en los días 1 y 15;^{13,27,28} la existencia de estos dos esquemas terapéuticos ha llevado a falta de estandarización en los ensayos clínicos en cuanto a la dosis de inicio y de mantenimiento en los pacientes con pénfigos;²⁷ sin

embargo, en el estudio RITUX 3 realizado por Joly y su grupo en 2017 y por el cual el rituximab fue aprobado como primera línea de manejo en este grupo de enfermedades, los autores prescribieron una dosis inicial con esquema de artritis reumatoide, así como también plantearon una primera dosis de mantenimiento de 500 mg a los 6 meses del primer esquema terapéutico para disminuir las recaídas;²⁸ a la fecha faltan más estudios que avalen estos hallazgos y no se ha evidenciado superioridad en cuanto a un esquema terapéutico u otro; en nuestro servicio se prescribe de preferencia el protocolo de linfoma debido a facilidades administrativas para la consecución y administración del medicamento biológico y los resultados obtenidos hasta la fecha han sido satisfactorios.

Para finalizar, en este estudio 18 de los 21 pacientes tuvieron complicaciones, que se distribuyeron en igual proporción según el sexo. Las más frecuentes fueron de origen infeccioso seguido de complicaciones metabólicas, hallazgos que están acorde con un estudio peruano en el que el 83.7% de los pacientes tuvieron complicaciones asociadas con el tratamiento, los más frecuente fueron el síndrome de Cushing en 28.6% de los casos, seguido de infecciones en 18.3% y diabetes mellitus en 6.1%.²⁹ Otro estudio realizado en Chicago por Ren y su grupo evidenció que los pacientes hospitalizados con diagnóstico de pénfigo tenían mayor riesgo de complicaciones infecciosas en el 50.4% de los casos *versus* 25.4% de los pacientes sin este diagnóstico y se demostró que el mismo incrementaba en pacientes con edad avanzada, bajo estrato socioeconómico y mayor número de comorbilidades de base;²² sin embargo, debe recalarse que en nuestro estudio no se discriminó si las complicaciones eran derivadas de la enfermedad o de su tratamiento, pero podría inferirse que el riesgo de sobreinfección se incrementa de manera exponencial a mayor daño de la superficie corporal afectada.

CONCLUSIONES

Las características sociodemográficas de los pacientes con pénfigo en Bogotá, Colombia, son similares a las reportadas en la bibliografía latinoamericana; el largo periodo de evolución de las lesiones antes del diagnóstico, así como mayor daño de la superficie corporal podrían predisponer a la aparición de complicaciones, por lo que deben plantearse programas de mejoría en la atención de estos pacientes, facilitando el acceso a la consulta dermatológica. Se recalca la administración de terapia biológica en los pacientes resistentes a los tratamientos convencionales, ésta es la serie con mayor cantidad de pacientes tratados con rituximab publicada en Colombia, en la que todos los casos tuvieron remisión posterior a su inicio sin evidenciar complicaciones graves asociadas; sin embargo, faltan más estudios en población latinoamericana que permitan extrapolar los resultados obtenidos en pacientes de otras zonas geográficas.

Limitaciones

Debido al pequeño tamaño de la muestra, al diseño retrospectivo del estudio y a que fue realizado en un centro de referencia de enfermedades dermatológicas, los datos relacionados con la eficacia de los tratamientos no pueden extrapolarse a la práctica clínica y ésta debe basarse en ensayos clínicos.

Otra limitación fue la falta de algunos datos en ciertas variables, como presencia del signo de Nikolsky, porcentaje de superficie corporal afectada y reporte de inmunofluorescencia directa, que no estuvieron disponibles en todos los pacientes incluidos en el estudio.

REFERENCIAS

1. Ocampo-Valencia OJ, Velásquez-Lopera MM. Inmunopatogenia del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo. *Iatreia* 2011; 24 (3): 272-286.

2. García-Briz MI, Moneva-Léniz LM, Santos-Alarcón S, Prats-Máñez A, García-Ruiz R, Mateu-Puchades A. Pénfigo: tratamiento y evolución en nuestros pacientes. *Piel (Barc., Internet)* 2019; 34 (6): 344-346. DOI: 10.1016/j.piel.2018.05.019.
3. Ujiie I, Ujiie H, Iwata H, Shimizu H. Clinical and immunological features of pemphigus relapse. *Br J Dermatol* 2019; 180 (6): 1498-1505. doi: 10.1111/bjd.17591.
4. Kidrin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res* 2018; 66 (2): 255-270. doi: 10.1007/s12026-018-8986-7.
5. Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and future therapeutic strategies. *Front Immunol* 2019; 10: 1418. doi: 10.3389/fimmu.2019.01418.
6. Tavakolpour S. Current and future treatment options for pemphigus: Is it time to move towards more effective treatments?. *Int Immunopharmacol* 2017; 53: 133-142. doi: 10.1016/j.intimp.2017.10.027.
7. Kridin K, Ahn C, Huang WC, Ansari A, Sami N. Treatment update of autoimmune blistering diseases. *Dermatol Clin* 2019; 37 (2): 215-228. doi: 10.1016/j.det.2018.12.003.
8. Temel AB, Murrell DF. Pharmacological advances in pemphigus. *Curr Opin Pharmacol* 2019; 46: 44-49. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2019.01.001>.
9. Horváth B, Huizinga J, Pas HH, Mulder AB, Jonkman MF. Low-dose rituximab is effective in pemphigus. *Br J Dermatol* 2012; 166 (2): 405-412. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10663.x.
10. Heelan K, Al-Mohammed F, Smith MJ, Knowles S, Lansang P, Walsh S, Shear N. Durable remission of pemphigus with a fixed-dose rituximab protocol. *JAMA Dermatol* 2014; 150 (7): 703-708. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.6739.
11. Huan A, Madan RK, Levitt J. Future therapies for pemphigus vulgaris: Rituximab and beyond. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74 (4): 746-753. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.008.
12. Robledo MA, Prada S, Jaramillo D, Leon W. South American pemphigus foliaceus: study of an epidemic in El Bagre and Nechi, Colombia 1982 to 1986. *Br J Dermatol* 1988; 118 (6): 737-744. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1988.tb02590.x>.
13. Pinilla-García XA, et al. Estudio de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con enfermedades ampollas autoinmunes en un hospital de tercer nivel de Bogotá. Tesis Doctoral. Universidad Nacional de Colombia-Sede Bogotá, 2016.
14. Meyer N, Misery L. Geoepidemiologic considerations of auto-immune pemphigus. *Autoimmun Rev* 2010; 9 (5): A379-A382. doi: 10.1016/j.autrev.2009.10.009.
15. Zuluaga DC, Del Río DY, Úsuga YA, Aguirre-Acevedo DC, Velásquez MM. Estudio retrospectivo clínico-epidemiológico de los pacientes con pénfigo y penfigoide ampolloso del Hospital Universitario San Vicente Fundación. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2017; 25 (2): 118-129.
16. Culton DA, Qian Y, Li N, Rubenstein D, et al. Advances in pemphigus and its endemic pemphigus foliaceus (Fogo Selvagem) phenotype: a paradigm of human autoimmunity. *J Autoimmun* 2008; 31: 311-324. doi: 10.1016/j.jaut.2008.08.003.
17. Ruocco V, Ruocco E, Schiavo AL, Brunetti G, Guerrero LP, Wolf R. Pemphigus: etiology, pathogenesis, and inducing or triggering factors: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; 31 (4): 374-381. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.01.004.
18. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zilikens D, Payne A, Amagai M. Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17026. doi: 10.1038/nrdp.2017.26.
19. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol* 2011; 29 (4): 432-436. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.01.013.
20. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev* 2014; 13 (4-5): 477-481. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.011.
21. Hebert V, Boulard C, Houivet E, Duvert-Lehembre S, Borradori L, Della Torre R, Feliciani C, Fania L, Zambruno G, Camaioni DB, et al. Large international validation of ABSIS and PDAI pemphigus severity scores. *J Invert Dermatol* 2019; 139 (1): 31-37. doi: 10.1016/j.jid.2018.04.042.
22. Ren Z, Narla S, Hsu DY, Silverberg JL. Association of serious infections with pemphigus and pemphigoid: analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2018; 32 (10): 1768-1776. doi: 10.1111/jdv.14961.
23. Kim JH, Kim SC. Paraneoplastic pemphigus: Paraneoplastic autoimmune disease of the skin and mucosa. *Front Immunol* 2019; 10: 1259. doi: 10.3389/fimmu.2019.01259.
24. Tirado-Sánchez A, Bonifaz A. Paraneoplastic pemphigus. A life-threatening autoimmune blistering disease. *Actas Dermosifiliogr* 2017; 108 (10): 902-910. doi: 10.1016/j.ad.2017.04.024.
25. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, Sinha AA. Diagnosis and management of pemphigus: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82 (3): 575-585.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021.
26. Kridin K, Patel PM, Jones VA, Cordova A, Amber KT. IgA pemphigus: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82 (6): 1386-1392. doi: 10.1016/j.jaad.2019.11.059.
27. Cura MJ, Torre AC, Cueto-Sarmiento KY, Bollea-Garlatti ML, Riganti J, Puga MC, Mazzuocolo LD. Pénfigo vulgar: estudio de cohorte retrospectiva de sus características clínicas, tratamientos empleados y evolución. *Actas Dermosifiliogr* 2020; 111 (5): 398-407. DOI: 10.1016/j.ad.2019.10.004.
28. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, Caillot F, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): A prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomized trial. *Lancet* 2017; 389: 2031-2040. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30070-3.
29. Ñahui-Conza M. Características clínico-epidemiológicas de las enfermedades ampollares autoinmunes en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen- EsSalud, durante el periodo comprendido de junio de 1999 a mayo de 2009. Trabajo de investigación Universidad Nacional Mayor de San Marcos.