

ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ORIGINAL

Estudio epidemiológico de 20 casos de pénfigo en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga

A.J. Alcaide-Martín*, M.A. Gallardo-Pérez, R. Castillo-Muñoz,
M.V. Mendiola Fernández y E. Herrera-Ceballos

Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

Recibido el 31 de julio de 2009; aceptado el 18 de enero de 2010

Disponible en Internet el 9 de junio de 2010

PALABRAS CLAVE

Pénfigo;
Enfermedad
ampollosa cutánea;
Epidemiología

Resumen

Introducción: Los pénfigos son un grupo de enfermedades ampollas autoinmunes que afectan a la piel y a las membranas mucosas. Sus características clínicas y epidemiológicas son variables en función de factores geográficos y étnicos.

Objetivo: Si hacemos una búsqueda bibliográfica exhaustiva encontramos escasos trabajos sobre epidemiología del pénfigo en nuestro medio. El objetivo de nuestro estudio es determinar las características clínicas y epidemiológicas del pénfigo en un hospital de segundo nivel de Málaga (España), de una manera retrospectiva.

Material y métodos: El estudio incluyó 20 pacientes diagnosticados de pénfigo en nuestro Servicio en un periodo de 13 años, comprendido entre enero de 1995 y enero de 2008.

Resultados: Se analizaron un extenso número de parámetros clínicos y epidemiológicos, incluyendo sexo, edad, tipo de pénfigo, tiempo de evolución de la enfermedad hasta el momento del diagnóstico, sintomatología asociada, tipo, morfología y localización de las lesiones en el momento del diagnóstico, afectación de piel y mucosas, tipo de tratamiento realizado, efectos adversos y complicaciones debidas a la terapia, número de ingresos hospitalarios y evolución final de los pacientes.

Conclusiones: Aunque con pequeñas diferencias, nuestros resultados están en buena consonancia con los ya existentes en la literatura en lo relativo al sexo, la edad y el perfil clínico de la enfermedad. Según nuestros datos ser varón es un factor de mal pronóstico, puesto que se asocia a una peor respuesta de la enfermedad al tratamiento y a mayor tasa de efectos secundarios y frecuencia de ingresos hospitalarios.

© 2009 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antonioalma1980@hotmail.com (A.J. Alcaide-Martín).

KEYWORDS

Pemphigus;
Blistering skin
disease;
Epidemiology

Epidemiologic Study of 20 Cases of Pemphigus at Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, Spain**Abstract**

Introduction: Pemphigus comprises a group of autoimmune blistering diseases that affect the skin and mucous membranes. Its clinical and epidemiologic features vary according to geographic location and ethnic background.

Objective: An exhaustive search of the literature reveals very few reports of the epidemiology of pemphigus in setting. Our aim, thus, was to conduct a retrospective study of the clinical and epidemiologic features of pemphigus at a secondary care hospital in Málaga, Spain.

Material and methods: We studied 20 patients diagnosed with pemphigus in our department over a period of 13 years (January 1995 to January 2008).

Results: We analyzed a large variety of clinical and epidemiologic parameters including sex; age; type of pemphigus; time since onset; associated symptoms; type, morphology, and location of lesions at the time of diagnosis; extent of skin and mucosal involvement; treatment received; treatment-related adverse effects and complications; number of hospital admissions; and patient outcome.

Conclusions: Except for minor differences, our results are in agreement with published data on pemphigus regarding sex, age, and clinical presentation. According to our results, male sex is a predictor of poor prognosis as it is associated with poorer response to treatment and a higher rate of adverse effects and hospital admission.

© 2009 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

El término pénfigo proviene del griego *pemphix*, que significa ampolla o burbuja, y describe un grupo de enfermedades ampollosas crónicas autoinmunes de la piel, en las que se producen autoanticuerpos que se dirigen contra la superficie celular de los queratinocitos, produciendo la pérdida de adherencia intercelular de éstos a través de un proceso llamado acantólisis. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por la aparición de ampollas en la piel y erosiones y úlceras dolorosas en las mucosas. Clásicamente, el pénfigo se ha dividido en dos grandes grupos: el pénfigo vulgar (PV) y el pénfigo foliáceo (PF), según la localización de la ampolla¹⁻⁴.

Los datos epidemiológicos del pénfigo son limitados. Es una enfermedad infrecuente (aunque en aumento, según un reciente estudio⁵) cuya incidencia, prevalencia y características clínicas y epidemiológicas son variables en función de factores geográficos y étnicos². Existen muy pocas publicaciones sobre la epidemiología del pénfigo en nuestro medio. Las series más amplias proceden del Hospital 12 de Octubre de Madrid⁶ (52 casos) y del Hospital Virgen Macarena de Sevilla^{7,8} (34 y 23 pacientes en sendos trabajos publicados).

El objetivo de este trabajo es determinar las características clínicas y demográficas del pénfigo en el área de salud que corresponde al Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga (España), mediante el estudio retrospectivo de 20 casos diagnosticados en un periodo de 13 años, y comparar nuestros resultados con los ya publicados en otras zonas geográficas mediante una extensa revisión de la bibliografía existente.

Material y métodos

El estudio incluyó 20 pacientes diagnosticados de pénfigo en el Servicio de Dermatología del Hospital Clínico Universitario

Virgen de la Victoria de Málaga durante un periodo de 13 años, comprendido entre enero de 1995 y enero de 2008. El número de personas adscritas al área de salud que corresponde al Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga (España) es de 460.000.

En todos los pacientes el diagnóstico se realizó basándose en las características clínicas típicas de la enfermedad, y confirmándose posteriormente mediante análisis histopatológico e inmunofluorescencia directa (IFD).

Se midieron y analizaron un extenso número de parámetros clínicos y epidemiológicos (tablas 1 y 2). Todos los datos se obtuvieron de forma retrospectiva mediante revisión de historias clínicas e informes de anatomía patológica.

Para el análisis de los resultados se empleó el programa estadístico SPSS 12.0, y se realizó una estadística descriptiva determinando frecuencias, porcentajes, medias y comparaciones entre los distintos grupos.

Resultados

La frecuencia del pénfigo en la población estudiada es baja, ya que el número de pacientes con algún tipo de pénfigo atendidos a lo largo de 13 años (1995–2008) fue muy pequeño ($n=20$), lo cual supone una limitación muy importante a la hora de analizar los resultados obtenidos.

En la tabla 1 figuran las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio. De éstos 11 fueron hombres (55%) y 9 mujeres (45%), con una ratio hombre/mujer de 1,22/1. La edad media en el momento del diagnóstico de la enfermedad fue de $57,4 \pm 18,8$ años, siendo el paciente más joven de 15 años y el mayor de 87 años. Si comparamos por sexos, la edad media en el momento de diagnóstico en hombres fue de $50,1 \pm 19,3$ años (rango 15–75), mientras que en las mujeres fue sensiblemente mayor: $66,3 \pm 14,6$ años (rango 45–87). En

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes

Caso	Sexo	Edad	Tiempo evolución (meses)	Tipo de pénfigo	Síntomas	Afect. P y M	Localización mucosa	Localización piel	Inicio lesiones
1	H	65	6	PF	Dolor/molestias	Piel	–	Cabeza Tórax	Cabeza
2	H	66	2	PF	Dolor/molestias Prurito	Piel	–	Cabeza Tórax Abdomen EElI	Tórax
3	M	72	18	PF	Prurito	Piel	–	Cabeza Tórax	Cabeza
4	H	75	1	PV	Dolor/molestias Disfonía/disfagia MEG	Piel y mucosa	Oral y genital	Tórax Abdom EESS EElI	Cavidad oral
5	H	18	2	PV	Dolor/molestias Prurito MEG	Piel y mucosa	Oral y genital	Cabeza Tórax	Cavidad oral
6	M	56	12	PV	Dolor/molestias Disfonía/disfagia	Mucosa	Oral	–	Cavidad oral
7	M	70	1	PV	Dolor/molestias Disfonía/disfagia MEG	Piel y mucosa	Oral	Cabeza Tórax Abdom	Cavidad oral
8	M	87	1	PV	Dolor/molestias Prurito	Piel	–	Tórax Abdomen	Tórax
9	M	62	2	PV	Prurito	Piel y mucosa	Genital	Tórax Abdomen	Tórax
10	H	49	1	PV	Dolor/molestias Disfonía/disfagia	Mucosa	Oral	–	Cavidad oral
11	H	62	1	PV (veget.)	Prurito	Piel	–	Tórax Abdomen	Tórax
12	H	44	1	PV	Dolor/molestias Prurito Disfonía/disfagia MEG	Piel y mucosa	Oral	Cabeza Tórax EESS	Cabeza
13	H	63	2	PV	Dolor/molestias	Piel y mucosa	Oral	Tórax	Cavidad oral
14	H	47	2	PV	Dolor/molestias	Piel y mucosa	Oral	Cabeza Tórax	Cavidad oral
15	H	15	2	PV	Dolor/molestias Prurito MEG	Piel y mucosa	Oral y genital	Cabeza Tórax EESS	Cavidad oral
16	H	47	2	PV	Dolor/molestias Prurito	Piel y mucosa	Oral y genital	Tórax	Cavidad oral
17	M	45	3	PV	Dolor/molestias Prurito	Piel	–	Tórax	Tórax

18	M	69	1		PV	Dolor/molestias	Piel y mucosa	Oral	Cabeza Tórax EESS	Cavidad oral
19	M	86	4		PNP	Dolor/molestias Disfonía/disfagia MEG	Piel y mucosa	Oral y genital	Cabeza Tórax	Cavidad oral
20	M	50	6		PV	Dolor/molestias Prurito	Piel y mucosa	Oral	Cabeza Tórax	Cavidad oral
Caso	Tipo de lesiones	N.º de lesiones	Tratamientos previos	Tratamiento final	Complicaciones del tratamiento	Remisión de la enfermedad	Ingresos hospital	Éxitus		
1	Erosión/costra	< 10	–	Corticoides	Sí	Completa	No	No		
2	Erosión/costra	> 25	Corticoides Azatioprina	Corticoides ± IS	Sí	Parcial	Sí	Sí		
3	Erosión/costra	< 10	–	Corticoides	No	Completa	No	No		
4	Erosión/costra Ampollas Aftas orales	> 25	Corticoides Azatioprina	Rituximab	Sí	Completa	Sí	No		
5	Erosión/costra Ampollas Aftas orales	> 25	Corticoides Azatioprina Ciclosporina M. mofetilo Igs IV	Rituximab	Sí	Completa	Sí	No		
6	Aftas orales	10–25	Corticoides Azatioprina	Corticoides ± IS	Sí	Parcial	No	No		
7	Erosión/costra Ampollas Aftas orales	10–25	Corticoides Azatioprina	Rituximab	Sí	Parcial	Sí	No		
8	Erosión/costra	< 10	–	Corticoides	Sí	Completa	No	No		
9	Erosión/costra Ampollas	10–25	–	Corticoides	No	Completa	No	No		
10	Aftas orales	10–25	Corticoides Azatioprina	Rituximab	Sí	Parcial	No	No		
11	Erosión/costra Ampollas	10–25	–	Corticoides	No	Completa	No	No		
12	Erosión/costra Ampollas Aftas orales	> 25	Corticoides Azatioprina Ciclosporina	Corticoides ± IS	Sí	Parcial	Sí	No		
13	Erosión/costra Aftas orales	10–25	Corticoides Azatioprina	Corticoides ± IS	Sí	Completa	Sí	No		
14	Erosión/costra Aftas orales	10–25	Corticoides Azatioprina	Corticoides ± IS	Sí	Parcial	No	No		
15	Erosión/costra Ampollas Aftas orales	10–25	Corticoides Ciclosporina M. mofetilo Igs IV	Rituximab	Sí	Parcial	Sí	No		

Tabla 1 (continuación)

Caso	Tipo de lesiones	N.º de lesiones	Tratamientos previos	Tratamiento final	Complicaciones del tratamiento	Remisión de la enfermedad	Ingresos hospital	Éxito
16	Erosión/costra Ampollas Aftas orales	< 10	Corticoides Azatioprina M. mofetilo	Corticoides ± IS	Sí	Parcial	Sí	No
17	Erosión/costra Ampollas	< 10	-	Corticoides	No	Parcial	No	No
18	Erosión/costra Ampollas Aftas orales	10-25	-	Corticoides	No	Completa	No	No
19	Erosión/costra Ampollas Aftas orales	> 25	-	Corticoides	No	Parcial	No	No
20	Erosión/costra Ampollas Aftas orales	> 25	Corticoides Azatioprina	Corticoides ± IS	No	Completa	No	No

Afect.: P y M: afectación de piel y mucosas; EEI: extremidades inferiores; EESS: extremidades superiores; H: hombre; Igs IV: inmunoglobulina intravenosa; IS: inmunosupresores; M: mujer; MEG: malestar general; M. mofetil: micofenolato mofetilo; PF: pénfigo foliáceo; PV: pénfigo vulgar; Veget: vegetante.

cuanto a los grupos de edad, la gran mayoría de los pacientes (18 casos, 90%) eran mayores de 40 años, existiendo solamente dos casos (10%) menores de 18 años.

La forma clínica más frecuente fue el PV (16 casos [80%], siendo uno de ellos un pénfigo de tipo vegetante), seguido de PF (tres casos [15%]). En nuestra serie tuvimos también un caso de pénfigo paraneoplásico, que desarrolló una paciente diagnosticada previamente de linfoma no Hodgkin.

El diagnóstico de pénfigo se realizó en todos los sujetos del estudio en función de las características clínicas, siendo confirmado posteriormente mediante examen histopatológico y técnicas de IFD. La IFD mostró en todos los casos en que se realizó (90%, 18 pacientes) depósitos de IgG y, en algunos casos, de IgM entre los queratinocitos. Solamente en dos casos no se pudo realizar por motivos técnicos. La técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI) para detectar anticuerpos circulantes contra la superficie de los queratinocitos no se realiza en nuestro hospital en la actualidad.

El tiempo medio de evolución de la enfermedad hasta el momento del diagnóstico osciló entre 1 y 18 meses, con una media de $3,48 \pm 4,3$ meses. Un hecho a destacar es que, en nuestra serie, los pacientes con lesiones en mucosas tardaron menos tiempo en consultar ($2,75 \pm 3$ meses) que aquellos que sólo tenían afectación cutánea ($5,17 \pm 6,6$ meses). En cuanto a los síntomas que llevaron a los pacientes a consultar, encontramos que el más frecuente fue el dolor y/o molestias locales causadas por las lesiones (85%, 17 casos), seguido del prurito (55%, 11 pacientes). En 6 enfermos (30%) hubo afectación importante del estado general. Otros 6 (30%) refirieron odinofagia y/o disfagia como consecuencia de las lesiones en la mucosa.

En relación con el perfil clínico de la enfermedad (tabla 2) el 60% de los enfermos (12 casos) presentó afectación de la piel y las mucosas, frente al 30% (6 pacientes) que tenía afectación exclusivamente cutánea y al 10% (dos pacientes) que tenía sólo afectación mucosa. La localización en las mucosas ocurrió en 14 enfermos, siendo la mucosa más frecuentemente afectada la oral (92,8%, 13 pacientes). La localización en la piel ocurrió en 18 pacientes. La zona cutánea que se vio afectada con más frecuencia fue la parte alta del tronco (100%, 18 casos), seguida de la cara y del cuero cabelludo (61,1%, 11 casos). La localización de inicio de la enfermedad más habitual fue la cavidad oral en un 60% de los casos (12 pacientes), seguida de la parte alta del tronco (25%, 5 enfermos), la cara y el cuero cabelludo (15%, tres sujetos).

Si analizamos las características de las lesiones en el momento del diagnóstico de la enfermedad encontramos que el 90% de los pacientes (18 casos) presentaba lesiones en forma de erosiones cubiertas o no de costras y el 60% (12 casos) tenía verdaderas ampollas frágiles. Como hemos señalado anteriormente, 13 enfermos (65%) tenían afectación mucosa en forma de erosiones y aftas orales (figs. 1 y 2). El número de lesiones que presentaban los pacientes en el momento de la consulta fue de 10-25 en el 45% de los casos (9 sujetos), mientras que el 25% (5 casos) tenía menos de 10 lesiones y el 30% (6 casos) más de 25. El diámetro mayor medio de la lesión de más tamaño fue de $1,97 \pm 1,24$ cm (con un rango de 0,5-6 cm).

El tratamiento de inicio en todos nuestros pacientes (100%) fue con corticoides tópicos y orales, a dosis de 0,5-1 mg/kg/día, incrementando un 50% cada 7 días hasta

Tabla 2 Localización más frecuente de las lesiones en mucosas y en piel

Afectación mucosa		Afectación cutánea	
Sólo mucosa oral	57,1% (8)	Parte alta del tronco	100% (18)
Sólo mucosa genital	7,1% (1)	Cara y cuero cabelludo	61,1% (11)
Ambas	35,7% (5)	Abdomen	33,3% (6)
		Extremidades superiores	22% (4)
		Extremidades inferiores	11% (2)

controlar la actividad de la enfermedad (cese de la aparición de las lesiones). Tras el control de la actividad se mantuvo la misma dosis hasta que remitían la mayor parte de las lesiones, y después se reducía paulatinamente. En nuestra serie en el 40% de los pacientes (8 sujetos) se consiguió el control de la enfermedad exclusivamente con esteroides orales, mientras que en el 60% (12 enfermos) fue necesario el empleo de otras terapias adyuvantes en algún momento de la evolución de la enfermedad; de estos últimos, en 7 pacientes (35%) se controló la enfermedad con el uso concomitante de corticoides e inmunosupresores, y en los 5 restantes (25%) fue necesario recurrir al uso de terapias biológicas experimentales. Es interesante destacar, como dato de interés, la diferencia de respuesta al tratamiento en relación con el sexo del paciente, ya que en el 66,7% de las mujeres (6 casos) la enfermedad se controló sólo con el empleo de corticoides sistémicos, mientras que esto sólo se logró en el 18,2% de los hombres (dos casos).

Dentro de los fármacos inmunosupresores el agente más empleado fue azatioprina en el 91,7% de los casos (11 pacientes), seguido de ciclosporina (25%, tres casos), micofenolato mofetilo (25%, tres casos) y la infusión intravenosa de inmunoglobulinas (16,7%, dos casos). No utilizamos metotrexato ni ciclofosfamida. El 91,6% de los pacientes recibió azatioprina como inmunosupresor inicial, pero al no obtenerse respuesta se sustituyó por alguno de los otros. Finalmente, en los 5 pacientes en los que no se consiguió el control de la enfermedad con ninguno de los tratamientos convencionales fue necesario recurrir a terapias biológicas; concretamente empleamos rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 con un éxito importante, pues tras un periodo de seguimiento de $21,6 \pm 15,1$ meses (rango 6–36 meses) en el 100% de los pacientes se logró controlar la enfermedad: dos de ellos están en remisión completa sin tratamiento y los otros tres están en remisión parcial, con dosis bajas de esteroides y/o inmunosupresores (fig. 3).

Se produjeron efectos adversos en el 65% de los pacientes (13 casos), la gran mayoría derivados del tratamiento. Los más frecuentes fueron las infecciones (61,5%), seguidas de hiperglucemia (38,5%), síndrome de Cushing (38,5%), molestias gastrointestinales (30,7%), hiperlipemias (23%), hepatotoxicidad (15,4%), hipertensión arterial (15,4%), cataratas (15,4%), osteoporosis (15,4%), miopatía (7,7%) y toxicidad renal (7,7%). Además, fue necesario el ingreso hospitalario de tres pacientes por complicaciones relacionadas con el tratamiento: una neumonía de la comunidad y una sepsis bacteriana en sendos pacientes en tratamiento con corticoides y azatioprina, y un cuadro febril en el contexto de una bacteriemia por gérmenes gram negativos en un

**Figura 1** Clínica típica de pénfigo vulgar, con lesiones eritemato-costrosas en la cara de una paciente.**Figura 2** Estomatitis severa en una paciente diagnosticada de pénfigo paraneoplásico.

paciente en tratamiento con rituximab. Es de destacar que, de nuevo, el grupo de pacientes masculinos tuvo mayor porcentaje de efectos adversos (90,9%, 10 enfermos) que el grupo femenino (33,3%, tres pacientes).

De nuestros pacientes el 40% (8 casos) requirió ingreso hospitalario en algún momento de la evolución para control de su enfermedad o de las complicaciones debidas al tratamiento. También los hombres tuvieron mayor porcentaje de ingresos, un 63,6% (7 casos) frente a un 11,1% (un caso) de mujeres.

Finalmente, tras un tiempo de seguimiento medio de $6,9 \pm 4,3$ años (mínimo un año y máximo 13 años) la supervivencia de nuestros pacientes es del 95%. El control de la enfermedad con el tratamiento se consiguió en el 100% de los pacientes, estando en remisión completa (es decir, sin lesiones y sin tratamiento) el 50% de los sujetos (10 casos) y en remisión parcial (es decir, lesiones ausentes o escasas, pero con tratamiento esteroideo a bajas dosis y/o inmunosupresores) el otro 50% (10 pacientes). Sólo se produjo un caso de exitus en un paciente como consecuencia de la enfermedad o su tratamiento: un enfermo en tratamiento



Figura 3 Paciente con pénfigo resistente al tratamiento, antes (arriba) y después (abajo) de la administración de rituximab. En las fotografías inferiores no se observan lesiones, sólo hiperpigmentación residual y estrías debido al tratamiento esteroideo crónico.

con corticoides orales y azatioprina que falleció debido a una sepsis bacteriana fatal a partir de una infección de una úlcera localizada en el pie, presumiblemente facilitada por el efecto inmunosupresor del tratamiento.

Discusión

La forma clínica de pénfigo más frecuente en nuestra serie, como en la literatura médica¹⁻³, fue el PV (incluyendo la variante vegetante) en el 80% de los casos (16 pacientes), seguido del PF (15%, tres casos). Estos resultados son comparables a los de la mayoría de trabajos, excepto en Finlandia⁹, donde predomina el pénfigo eritematoso; en Túnez¹⁰, Mali¹¹ y Sudáfrica¹² el PF y en Brasil¹³ el *fogo selvagem* (o PF endémico).

Clásicamente se dice que el pénfigo afecta por igual a hombres y mujeres¹⁻³. En nuestro trabajo la relación o ratio hombre/mujer es de 1,22:1 a favor del hombre. Sin embargo, una preponderancia variable a favor de las mujeres se ha observado en la mayoría de las series publicadas hasta la fecha^{9-12,14-24}. Una afectación por igual en ambos sexos se vio en un estudio publicado en Estados Unidos²⁵, mientras que solamente en Arabia Saudí²⁶ se ha objetivado un predominio del sexo masculino sobre el femenino 2,2:1, coincidiendo con nuestro trabajo. Si comparamos nuestros datos con las publicaciones previas españolas también encontramos una frecuencia mayor en mujeres que en hombres, siendo el ratio de 1,08:1 en Madrid⁶ y de 1,26:1 y 1,55:1 en Sevilla^{7,8}.

El pénfigo suele iniciarse en la cuarta-sexta década de la vida¹⁻³. Efectivamente, la edad media de inicio de la enfermedad en nuestro estudio fue de $57,4 \pm 18,8$ años, similar a la publicada en otros trabajos^{9,11,17,18,24} y concordante con los datos reportados en las series españolas⁶⁻⁸. La tabla 3 muestra los datos demográficos y clínicos en las diferentes series publicadas nacionales e internacionales.

Si la edad se correlaciona con el sexo encontramos que la edad media de inicio de la enfermedad en mujeres fue netamente superior ($66,3 \pm 14,6$ años) que en los hombres ($50,1 \pm 19,3$ años). Tal diferencia se explica porque los casos de edades extremas se dieron en uno y otro sexo, es decir, los casos de presentación juvenil (15 y 18 años) en nuestro trabajo aparecieron en hombres, mientras que los más longevos se dieron en mujeres (87 y 86 años). Sin embargo, como hemos señalado anteriormente, debido al pequeño número de casos, no es posible sacar conclusiones sobre esta diferencia. Acorde con estos resultados aparecen las series de Irán²² y Arabia Saudí²⁶, en las que la edad de presentación es mayor en mujeres que en hombres, aunque no con una diferencia tan marcada. Otros estudios publicados^{14,18,25}, por el contrario, muestran una edad de inicio superior en hombres.

En cuanto al perfil clínico de la enfermedad, las ampollas del pénfigo pueden dar lugar a manifestaciones cutáneas y/o mucosas según la variante clínica. En nuestro trabajo el 60% de los pacientes (12 casos) presentó afectación de piel y mucosas, el 10% (2 casos) afectación exclusiva de mucosas y el 30% (6 casos) afectación exclusivamente cutánea. En el resto de series y trabajos publicados los resultados son variables según la zona geográfica donde nos encontremos, aunque en la gran mayoría aparece la afectación conjunta de la piel y las mucosas como la forma de afectación más frecuente, como podemos ver en la figura 4. Ninguno de nuestros pacientes afectados de PF tuvo afectación de mucosas, al igual que se describe en la literatura mundial¹⁻³.

En nuestra serie, dentro de los sujetos con lesiones mucosas (70%, 14 pacientes), encontramos que la mucosa más frecuentemente afectada fue la oral (92,86%, 13 casos). Resultados similares encontramos en las series de Irán^{21,22} y la española de Sevilla⁸, donde hasta el 91,4, 81 y 80%, respectivamente, presentaban lesiones en la mucosa oral.

En cuanto a las lesiones en la piel (18 pacientes) la localización más frecuente fue en la parte alta del tronco (100%, 18 casos), seguida de la cara y el cuero cabelludo (61,1%, 11 casos). Estos resultados también se ajustan a los encontrados en los trabajos procedentes de Irán^{21,22}. En la serie española procedente de Sevilla⁸ también aparecen el tórax (31%) y el cuero cabelludo (32%) como las localizaciones cutáneas más habituales, aunque con una frecuencia inferior a la de nuestro estudio.

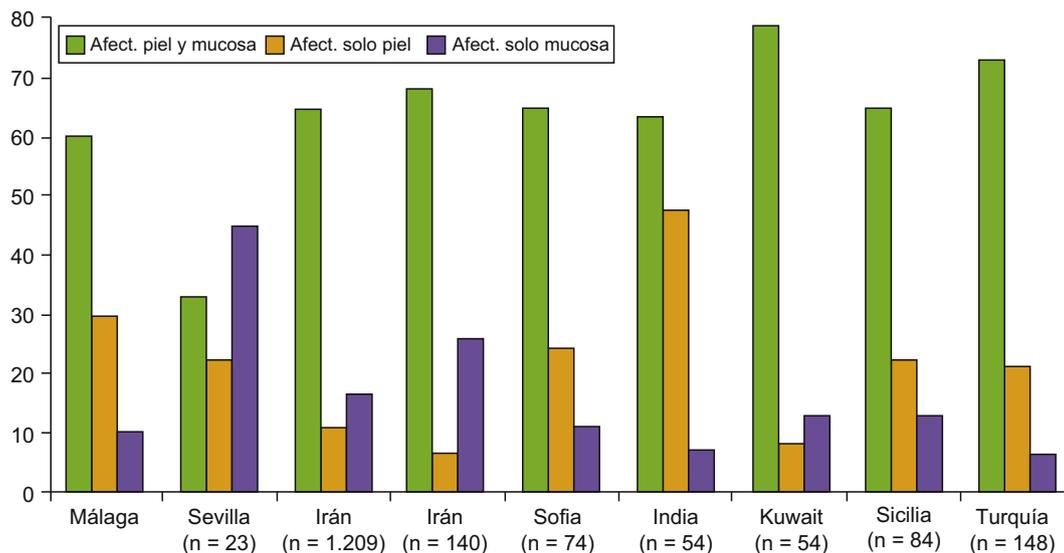
Clásicamente se dice que el PV normalmente se inicia con lesiones en la mucosa oral, las cuales preceden a las lesiones cutáneas en meses. Efectivamente, preguntando a nuestros pacientes sobre el lugar de inicio de las mismas, la localización más frecuente fue la cavidad oral en un 60% de los casos (12 pacientes), seguida de la parte alta del tronco (25%, 5 pacientes). Estos datos son similares a los publicados en la literatura²¹⁻²³, donde señalan que la localización inicial más frecuente suele ser la mucosa oral en el 60-90% de los casos. Por último, cabe resaltar que el 83,33% de nuestros enfermos (10 casos) que presentaban afectación inicial oral desarrollaron lesiones cutáneas posteriormente. Inversamente, solamente el 25% (dos pacientes con PV, ningún caso de PF) de los enfermos que presentaban enfermedad cutánea de inicio progresaron a lesiones en las mucosas.

El tiempo medio transcurrido desde la aparición de los síntomas hasta el momento del diagnóstico fue de $3,48 \pm 4,3$

Tabla 3 Datos demográficos y clínicos en las diferentes series publicadas nacionales e internacionales

	Edad media	Sexo ♀ : ♂	Forma clínica
Málaga	57,4	1:1,22	PV
Sevilla (2005–2006)	55,1	1,55:1	PV
Sevilla (1975–1985)	53	1,26:1	PV
Madrid	52,4	1,08:1	PV
Arabia Saudí	43,1	1:2,2	PV
Brasil	–	–	PF (<i>Fogo selvagem</i>)
Bulgaria	–	1,11:1	PV
Corea	44,3	1,3:1	PV
Croacia	53	2:1	PV
EE.UU.	50	1:1	PV
Finlandia	57	1,1:1	PE
Francia	–	1,2:1	PV
Irán (Teherán)	42	1,5:1	PV
Irán (Teherán)	41,5	1,59:1	PV
Irán (suroeste)	38	1,33:1	PV
Italia	54	1,43:1	PV
Kuwait	36	2:1	PV
Mali	52	4,1:1	PF
Sicilia	55	1,6:1	PV
Sudáfrica	43	1,4:1	PF
Túnez	39	4,1:1	PF
Turquía	43	1,4:1	PV

PE: pénfigo eritematoso; PF: pénfigo foliáceo; PV: pénfigo vulgar.

**Figura 4** Afectación de la piel y las mucosas en los diferentes trabajos publicados.

meses (rango 1–18 meses). Este parámetro varía en los diferentes trabajos, puesto que se ve influido por multitud de factores, entre ellos el grado de acceso a la asistencia sanitaria en el país en cuestión, o el grado de familiaridad de los médicos con la enfermedad y sus diferentes formas de presentación. De hecho, muchos de los pacientes son diagnosticados de inicio erróneamente de gingivoestomatitis. Si comparamos nuestros resultados con la serie del Hospital 12 de Octubre (Madrid)⁶, por tratarse de un medio sanitario similar, encontramos que el tiempo medio de

diagnóstico fue de 8 meses (rango 15 días–36 meses), superior al de nuestro estudio.

En nuestra serie los pacientes con lesiones en las mucosas tardaron menos tiempo en consultar ($2,75 \pm 3$ meses) que los pacientes que sólo tenían afectación cutánea ($5,17 \pm 6,6$ meses). Este hallazgo coincide con el del trabajo de Esmaili et al (Irán)²², donde señalan que los pacientes con afectación cutánea exclusiva o con lesiones cutáneas de inicio tardan más tiempo en consultar (41,9% de los pacientes con lesiones en las mucosas de inicio tenían un

tiempo de desarrollo de la enfermedad de al menos 6 meses hasta la consulta al especialista, frente a un 63% de enfermos con lesiones cutáneas de inicio). Una explicación al diagnóstico más precoz en los pacientes con lesiones en las mucosas podría ser que las erosiones orales producen sintomatología florida en forma de dolor, molestias locales y odinofagia, que harían que los pacientes consultasen de forma más temprana que aquellos que sólo tienen lesiones cutáneas.

En cuanto al tratamiento del pénfigo es bien sabido que antes de la llegada de los corticoides sistémicos esta entidad solía ser mortal (mortalidad del 75%), ya que la mayoría de los pacientes fallecían en los 5 años siguientes a la aparición de la enfermedad. La introducción de corticoides sistémicos y de agentes inmunosupresores ha mejorado mucho el pronóstico del pénfigo, aunque la morbilidad y la mortalidad todavía son significativas (inferior al 10%), pues a veces se produce la muerte como resultado de las complicaciones del tratamiento. Aunque no existe un consenso universalmente aceptado los corticoides sistémicos son el pilar terapéutico fundamental, y los agentes inmunosupresores suelen usarse por su efecto de ahorro de corticoides, para reducir los efectos adversos de éstos o en caso de mal control de la enfermedad^{1,2}.

Todos nuestros pacientes (100%) fueron tratados inicialmente con corticoides orales y tópicos, consiguiendo el control de la enfermedad en el 40% (8 sujetos). El resto (60%, 12 pacientes) requirió el empleo de otras terapias adyuvantes en algún momento de la evolución de la enfermedad. No se encontraron diferencias en cuanto a la respuesta al tratamiento entre los diferentes subtipos de pénfigo.

En 7 pacientes (35%) se controló la enfermedad con el uso concomitante de corticoides e inmunosupresores. Dentro de los fármacos inmunosupresores el agente más empleado fue azatioprina en el 91,7% de los casos (11 pacientes), seguido de ciclosporina (25%, tres casos), micofenolato mofetilo (25%, tres casos) y la infusión intravenosa de inmunoglobulinas (16,7%, dos casos). No tenemos experiencia con metotrexato ni ciclofosfamida en el tratamiento del pénfigo. Según nuestra experiencia uno de los tratamientos más eficaces y seguros del pénfigo es el empleo de corticoides orales combinados con azatioprina (conseguimos el control de la enfermedad en 7 de los 11 pacientes). Con el resto de agentes inmunosupresores no obtuvimos tan buenos resultados.

En los 5 pacientes (25%) en los que no se consiguió el control de la enfermedad con ninguno de los tratamientos convencionales fue necesario recurrir al empleo de terapia biológica con rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20. La dosis de rituximab empleada en todos nuestros pacientes fue de 375 mg/m², administrado por vía intravenosa semanalmente durante 4 semanas. En nuestra serie rituximab se mostró como una alternativa de tratamiento válida, puesto que en el 100% de los pacientes se logró controlar la enfermedad. Excelentes resultados también han sido publicados en otros trabajos²⁷⁻³⁰. En cuanto a los efectos adversos debidos a rituximab, la mayoría de ellos son leves, transitorios y relacionados con la infusión. Sin embargo, se han descrito reacciones graves como hipotensión, broncoespasmo, síndrome de Stevens-Johnson, infecciones bacterianas graves, reactivación de

herpes zoster, meningoencefalitis virales, reactivación de hepatitis B, anemia hemolítica autoinmune, fallo hepático, neutropenia, etc.²⁷. En nuestro caso sólo uno de nuestros pacientes presentó un síndrome febril en el contexto de una bacteriemia por gérmenes gram negativos, que se resolvió satisfactoriamente con el ingreso del paciente y el tratamiento con antibióticos intravenosos.

En cuanto al resto de complicaciones se produjeron en gran parte de los enfermos (65%, 13 casos) y fueron consecuencia, en su mayoría, del tratamiento. Las más frecuentes fueron las infecciones (61,5%) seguidas de hiperglucemia (38,5%) y síndrome de Cushing (38,5%). En general, nuestros datos son similares a los descritos por otros autores, aunque con porcentajes variables^{6-8,15,16,21,23,24}. En nuestra serie hubo un paciente que falleció como consecuencia de una sepsis bacteriana (una de las principales causas de muerte en estos pacientes), probablemente favorecida por el tratamiento inmunosupresor.

Finalmente, en relación con el tratamiento y sus complicaciones nuestro estudio arroja algunos datos interesantes al respecto, y es que el sexo masculino parece asociarse a una peor respuesta a tratamiento, lo que conlleva la necesidad de un mayor número y/o dosis de fármacos y, por ende, más tasa de efectos adversos y mayor frecuencia de ingresos hospitalarios: a) Un 81,1% de los hombres (10 pacientes) no se controlaron con el tratamiento esteroideo oral y requirieron otras terapias, frente a un 66,7% de las mujeres (6 casos) que sí lo hicieron; b) Un 90,9% de los pacientes varones (10 casos) sufrió efectos adversos por la terapia, frente a un 33,3% (tres casos) de las mujeres; c) hasta un 63,6% de los pacientes masculinos (7 casos), requirió ingreso en algún momento de la evolución para el control de su enfermedad o de las complicaciones debidas al tratamiento, frente a un 11,1% (un caso) de las mujeres. Este interesante hecho no ha sido descrito anteriormente en la literatura, aunque, por supuesto, requeriría de estudios con un número de pacientes mucho más amplio para ser confirmado de forma definitiva.

Conclusiones

Aunque con pequeñas diferencias, los datos demográficos y epidemiológicos de nuestro estudio están en buena consonancia con los ya existentes en la literatura nacional e internacional. Cabe destacar únicamente la mayor frecuencia de pénfigo en pacientes varones en nuestra serie, mientras que en el resto de trabajos no existen diferencias en cuanto a sexos o esta es favorable al sexo femenino.

Según nuestros resultados el hecho de ser varón parece comportarse como factor de mal pronóstico, puesto que se asocia a una peor respuesta de la enfermedad al tratamiento, a una mayor tasa de efectos secundarios y a mayor frecuencia de ingresos hospitalarios, aunque serían necesarios estudios con un número de casos mucho más amplio para apoyar esta conclusión de forma definitiva. Este hallazgo no ha sido referido con anterioridad en ninguna de las series publicadas de pénfigo.

En cuanto al tratamiento, según nuestra experiencia, rituximab se muestra como una alternativa terapéutica válida para los casos de pénfigo refractarios a las terapias estándares debido a su efectividad, buena tolerancia y perfil de seguridad.

Finalmente, esperamos que nuestros datos sirvan para conocer un poco más las características clínico-epidemiológicas del pénfigo en nuestro medio, tema sobre el que existen escasas publicaciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Amagai M. Pénfigo. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaró JM, Mancini AJ, editores. *Dermatología*. Madrid: Elsevier España S.A.; 2004. p. 449–62.
- Sánchez-Pérez J, García-Díez A. Pénfigo. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:329–56.
- Stanley JR. Pemphigus. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editores. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 558–67.
- Rollier R. Estudio de 70 casos de pénfigo. *Actas Dermosifiliogr*. 1972;63:275–302.
- Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Flemming KM, Smith CJP, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris—incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *Br Med J*. 2008;337:a180.
- Rivera R, Postigo C, de la Mano D, Vanaclocha F, Iglesias L. Pénfigo: estudio retrospectivo de 52 casos. *Actas Dermosifiliogr*. 2004;95:213–8.
- Pérez-Bernal AM, Moreno JC, Camacho F. Ten years' experience of the treatment of 34 cases of pemphigus. *J Dermatolog Treatment*. 1992;3:73–5.
- Coronel-Pérez IM, Rodríguez-Rey EM, Pérez-Bernal AM, Camacho FM. Epidemiología del pénfigo en el Hospital Universitario Virgen Macarena (2005–2006). *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:121–5.
- Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol*. 1982;62:491–6.
- Bastuji-Garin S, Soussi R, Blum L, Türki H, Nouira R, Jomaa B, et al. Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women. *J Invest Dermatol*. 1995;104:302–5.
- Mahe A, Flageul B, Cisse I, Kéita S, Bobin P. Pemphigus in Mali: a study of 30 cases. *Br J Dermatol*. 1996;134:114–9.
- Aboobaker J, Morar N, Ramdial PK, Hammond MG. Pemphigus in South Africa. *Int J Dermatol*. 2001;40:115–9.
- Ribeiro AM, Álvarez RR, Friedman H, Campbell I, Cooperative Group on Fogo Selvagem Research. The profile of fogo selvagem (endemic pemphigus foliaceus) at the University Hospital of Brasília-Brazil. *Epidemiological and clinical considerations*. *Int J Dermatol*. 2005;44:293–8.
- Tsankov N, Vassileva S, Kamarashev J, Kazandjieva J, Kuzeva V. Epidemiology of pemphigus in Sofia, Bulgaria. A 16-year retrospective study (1980–1995). *Int J Dermatol*. 2000;39:104–8.
- Mahajan VK, Sharma NL, Sharma RC, Garg G. Twelve-year clinico-therapeutic experience in pemphigus: a retrospective study of 54 cases. *Int J Dermatol*. 2005;44:821–7.
- Uzun S, Murat D, Akman A, Gunasti S, Uslular C, Memisoglu HR, et al. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol*. 2006;45:523–8.
- Naldi L, Bertoni M, Cainelli T. Feasibility of a registry of pemphigus in Italy: two years experience. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia (GISED). *Int J Dermatol*. 1994;33:287–8.
- Micali G, Musumeci ML, Nasca MR. Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily. *Int J Dermatol*. 1998;37:197–200.
- Seo PG, Choi WW, Chung JH. Pemphigus in Korea: clinical manifestations and treatment protocol. *J Dermatol*. 2003;30:782–8.
- Salmanpour R, Shahkar H, Namazi MR, Rahman-Shenas MR. Epidemiology of pemphigus in south-western Iran: a 10-year retrospective study (1991–2000). *Int J Dermatol*. 2006;45:103–5.
- Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus: Analysis of 1,209 cases. *Int J Dermatol*. 2005;44:470–6.
- Esmaili N, Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus vulgaris in Iran: a clinical study of 140 cases. *Int J Dermatol*. 2007;46:1166–70.
- Alsaleh QA, Nanda A, Al-Baghli NM, Dvorak R. Pemphigus in Kuwait. *Int J Dermatol*. 1999;38:351–6.
- Ljubojević S, Lipozenčić J, Brenner S, Budimčić D. Pemphigus vulgaris: a review of treatment over a 19-year period. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16:599–603.
- Woldegiogis S, Swerlick RA. Pemphigus in the southeastern United States. *South Med J*. 2001;94:694–8.
- Tallab T, Joharji H, Bahamdan K, Karkashan E, Mourad M, Ibrahim K. The incidence of pemphigus in the southern region of Saudi Arabia. *Int J Dermatol*. 2001;40:550–7.
- El Tal AK, Posner MR, Spigelman Z, Ahmed AR. Rituximab: A monoclonal antibody to CD20 used in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:449–59.
- Barrera MV, Mendiola MV, Bosch RJ, Herrera E. Prolongued treatment with rituximab in patients with refractory pemphigus vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2007;18:312–4.
- Domínguez-Fernández I, Pérez-Gala S, Goiriz R, Sánchez-Pérez J, Fernández-Herrera J. Pemphigus vulgaris treated with rituximab. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:221–2.
- Pitarch G, Sánchez-Carazo JL, Pardo J, Torrijos A, Roche E, Fortea JM. Treatment of severe refractory pemphigus vulgaris with rituximab. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:48–51.