

ORIGINAL

Pénfigo vulgar: estudio de cohorte retrospectivo de sus características clínicas, tratamientos empleados y evolución



M.J. Cura^{a,*}, A.C. Torre^a, K.Y. Cueto Sarmiento^a, M.L. Bollea Garlatti^a,
J. Riganti^a, M.C. Puga^b y L.D. Mazzuocolo^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^b Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 8 de abril de 2019; aceptado el 28 de octubre de 2019

Disponible en Internet el 25 de mayo de 2020

PALABRAS CLAVE

Pénfigo vulgar;
Enfermedades
ampollares

Resumen

Antecedentes: El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad infrecuente y grave. Su tratamiento consiste en el uso de glucocorticoides sistémicos (GS) junto a fármacos ahorradores (FA) de los mismos.

Objetivos: Describir y analizar las características demográficas y clínicas de pacientes con PV.

Materiales y métodos: Estudio de cohorte retrospectivo, en adultos con PV, en un periodo de 12 años.

Resultados: Se incluyeron 32 pacientes. En 20 pacientes (63%) el inicio fue en mucosas; la región oral fue la más afectada, seguida de la vulvar. La afectación mucosa fue más frecuente en mujeres ($p=0,03$). Los pacientes cuyo PV comenzó en esta localización afectaron en su evolución a más de una mucosa, de forma independiente de la edad y el sexo ($p=0,003$). El comienzo de la enfermedad antes de los 40 años se asoció con un compromiso cutáneo generalizado ($p=0,003$), con la necesidad de tratamiento con FA ($p=0,05$) y con cierta refractariedad a los tratamientos ($p=0,02$). La azatioprina fue el FA más prescrito ($n=22$). Se observó corticodependencia en 8 pacientes (25%) y recaídas en 26 (81%). Se alcanzó una remisión completa con/sin tratamiento en 15 de los casos (47%). La mediana del tiempo libre de enfermedad fue de 14 meses y la mortalidad, del 6% ($n=2$).

Conclusión: El inicio del PV antes de los 40 años podría ser un factor de mal pronóstico, ya que en estos pacientes observamos una mayor probabilidad de presentar compromiso cutáneo generalizado, requerimiento de FA y refractariedad al tratamiento.

© 2020 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.cura@hospitalitaliano.org.ar (M.J. Cura).

KEYWORDS

Pemphigus vulgaris;
Bullous diseases

Pemphigus Vulgaris: A Retrospective Cohort Study of Clinical Features, Treatments, and Outcomes

Abstract

Background: Pemphigus vulgaris (PV) is an uncommon, serious disease that is treated with systemic corticosteroids and corticosteroid-sparing agents.

Objectives: To describe and analyze the demographic and clinical characteristics of patients with PV.

Material and methods: Retrospective cohort study of adults diagnosed with PV over a period of 12 years.

Results: PV presented with mucosal lesions in 20 of the 32 patients studied (63%); the most common site was the oral mucosa followed by the vulva. Mucosal involvement was more common in women ($P = .03$). Lesions were found at more than 1 mucosal site in patients whose disease began in the mucosa, independently of age or sex ($P = .003$). Disease onset before the age of 40 years was associated with generalized skin lesions ($P = .003$), a need for corticosteroid-sparing therapy ($P = .05$), and refractory PV ($P = .02$). Azathioprine was the most widely prescribed corticosteroid-sparing agent (in 22 patients). Eight patients (25%) were dependent on corticosteroids and disease recurred in 26 (81%). Complete remission, with or without treatment, was achieved in 15 patients (47%). Patients remained disease-free for a median of 14 months, and 2 patients died (6%).

Conclusion: Onset before the age of 40 years could be a sign of poor prognosis in patients with PV, as it was significantly associated with a higher risk of generalized skin involvement, a need for corticosteroid-sparing therapy, and refractory disease.

© 2020 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El pénfigo vulgar (PV) es una enfermedad ampollar autoinmune, de evolución crónica, que afecta con mayor frecuencia a los pacientes entre la quinta y la sexta décadas de vida^{1,2}.

Se manifiesta con ampollas flácidas que se rompen con facilidad y dejan erosiones dolorosas¹. Baum et al. observaron que afecta de forma inicial a las mucosas en el 41,7% de los casos, compromete a estas y a la piel en el 37,4%, y se presenta con compromiso cutáneo exclusivo en el 20,4%³.

El diagnóstico se sustenta en la biopsia de piel para su estudio microscópico con hematoxilina-eosina e inmunofluorescencia directa⁴.

Sin tratamiento es una enfermedad potencialmente fatal. Antes de la introducción de los glucocorticoides sistémicos (GS) la mortalidad era del 60 al 90%⁵. En la actualidad, con el empleo de GS junto a fármacos ahorradores (FA) de los mismos, la mortalidad es del 10%⁶. La dosis inicial de GS es empírica, se basa en la experiencia clínica, suele ajustarse a la gravedad del cuadro y puede variar entre 0,5 y 2 mg/kg/día^{7,8}. Los FA, como el metotrexato, la azatioprina, el mofetil micofenolato (MM) y el rituximab, aumentan la eficacia, disminuyen el requerimiento y previenen los potenciales efectos adversos de los GS^{9,10}. En los casos graves se pueden utilizar pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida o gammaglobulina endovenosa^{10,11}. El uso de los GS y los FA ha cambiado a lo largo del tiempo. En los últimos 15 años el tratamiento de primera línea consistía en GS y FA como azatioprina o MM, en caso de ser necesario⁸. En la actualidad la guía de recomendaciones de expertos internacionales para

el diagnóstico y el tratamiento de PV de 2018 considera a los GS y al rituximab la primera línea de tratamiento, y a la azatioprina y el MM como FA de primera línea, de acuerdo con la evidencia científica actual^{12,13}.

Durante la evolución y el seguimiento de los pacientes se suelen observar complicaciones relacionadas con la enfermedad y los tratamientos instaurados^{14,15}.

Los objetivos de este trabajo fueron describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con PV, los tratamientos utilizados, la respuesta terapéutica y la evolución, así como analizar los factores asociados a las recaídas o a la refractariedad de la enfermedad.

Materiales y métodos

Diseño

Estudio observacional analítico de cohorte retrospectivo en un centro hospitalario de tercer nivel de complejidad, el Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

Población

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de PV por estudio microscópico con hematoxilina-eosina e inmunofluorescencia directa, en el período comprendido entre el 1 de septiembre de 2005 y el 31 de agosto de 2017, con un seguimiento mínimo de 6 meses.

Tabla 1 Definición de las variables: *Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus* y guía de recomendaciones de expertos del 2018

Remisión completa con/sin tratamiento ^{13,16} Recaída ^{13,16}	Ausencia de lesiones por un lapso de al menos 2 meses mientras el paciente recibía dosis equivalentes a terapia mínima o estaba libre de tratamiento Aparición de 3 o más lesiones que no resolvieron en forma espontánea en una semana o a la extensión de lesiones conocidas
Terapia mínima ^{13,16}	Requerimiento de dosis iguales o inferiores a 10 mg/día de prednisona, sus equivalentes o la mitad de la dosis plena del FA durante 2 meses
Corticodependencia ¹⁷	Imposibilidad para descender la dosis de GS por debajo de la terapia mínima, sin que se produzcan recaídas
Refractariedad ^{13,16}	Existencia de recaídas pese a dosis plenas en un mínimo período de tiempo según los fármacos utilizados

FA: fármacos ahorradores; GS: glucocorticoides sistémicos.

Se excluyeron los pacientes con diagnóstico concurrente de otras enfermedades ampollares o que estuviesen participando en otros protocolos de investigación.

Mediciones y variables exploratorias

Los datos demográficos y las características clínicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes se obtuvieron a partir de la historia clínica electrónica. El investigador principal validó los casos mediante la revisión de las evoluciones y los estudios complementarios.

Se registraron la edad al diagnóstico, el sexo, la forma de inicio, la presencia de compromiso de mucosas, las regiones cutáneas afectadas; la dosis inicial, el cambio de dosis, el tiempo total de tratamiento y la posibilidad de suspensión de los GS; la corticodependencia, el uso de FA, las complicaciones, los ingresos hospitalarios, las recaídas, la remisión completa con/sin tratamiento y la mortalidad global.

Las variables evolutivas se definieron según el *Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus* y la guía de recomendaciones de expertos del 2018 (tabla 1)^{13,16}. No existe una definición por consenso de corticodependencia en PV, por lo que se adoptó la de otras enfermedades¹⁷. Las intercorrientes vinculadas a la enfermedad y los efectos adversos de los tratamientos se definieron como complicaciones. Estos eventos se clasificaron en infecciones cutáneas y extracutáneas, complicaciones cutáneas no infecciosas, endocrinológicas, hematológicas, óseas/esqueléticas, oftalmológicas, psiquiátricas, digestivas, hepáticas, alteraciones de los lípidos, constitucionales, cardiovasculares, renales y urológicas, alteraciones del medio interno y otras.

Análisis estadístico

La prueba de Shapiro-Wilk se empleó para verificar la ausencia de distribución normal de los datos, por lo que se comunicaron como mediana e intervalo intercuartílico. Las variables categóricas se describieron como frecuencias absolutas y relativas. Para evaluar la asociación entre variables categóricas se utilizó la prueba exacta de Fisher y para las cuantitativas se empleó la prueba de Mann-Whitney. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el software STATA versión 14.0.

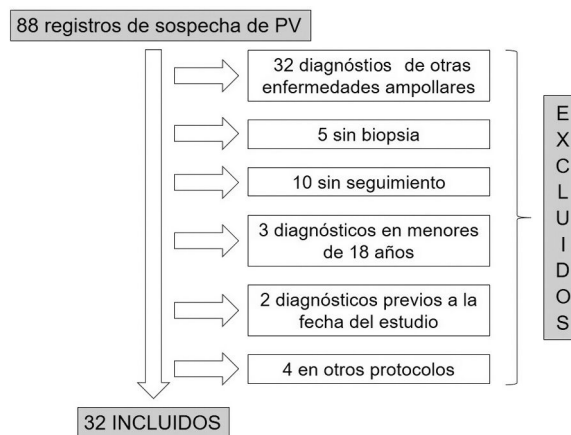


Figura 1 Diagrama de flujo de la selección de la población.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Italiano de Buenos Aires (protocolo n.º 2980).

Resultados

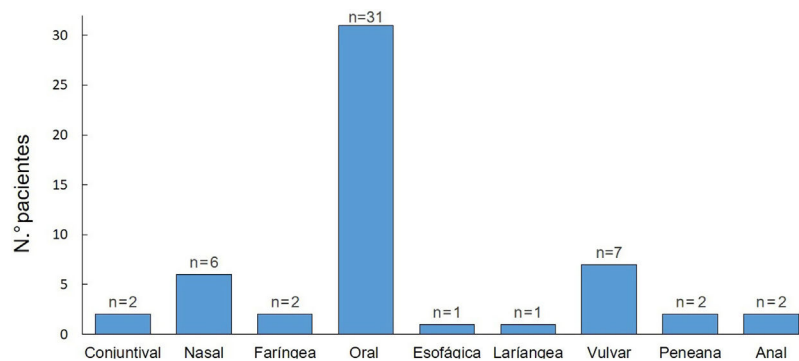
De las 88 historias clínicas de pacientes con sospecha de PV, 32 cumplieron los criterios de inclusión (fig. 1). De estos, 19 (59%) fueron mujeres y la mediana de edad al diagnóstico en ambos sexos fue de 49 años, con un rango intercuartílico (RIC) de 40-63 (tabla 2).

En 20 pacientes (63%) la manifestación inicial fue la presencia de lesiones en alguna de las mucosas; en 7 (22%) comenzó con una afectación cutaneomucosa simultánea y en 5 (16%) con un compromiso cutáneo exclusivo. De los 20 pacientes que presentaron inicio en alguna de las mucosas, 18 tuvieron compromiso oral, 6 genital, 1 faríngeo, 1 esofágico y 1 nasal. Cinco pacientes presentaron una afectación simultánea de más de una mucosa. De los 7 pacientes que comenzaron con afectación cutaneomucosa concurrente, 2 presentaron lesiones cutáneas generalizadas, 4 en el cuero cabelludo, 3 en el tronco, 2 en los miembros superiores y los pabellones auriculares, y 1 con una paroniquia. De los 5 pacientes que presentaron un inicio cutáneo exclusivo, 3 comenzaron con lesiones en el tronco, 2 en el cuero cabelludo, 1 en los pabellones auriculares y los miembros superiores. En 25 pacientes (78,1%) existió compromiso simultáneo de más de una región.

Tabla 2 Características demográficas y clínicas de los pacientes con PV (n = 32)

	n (%) o mediana (RIC)		
	Grupo total	Mujeres	Varones
<i>Sexo</i>		19 (59)	13 (41)
<i>Edad al diagnóstico, años</i>	49 (40-63)	50 (39-65)	48 (41-62)
<i>Forma de inicio</i>			
Mucoso	20 (63)	15 (79)	5 (39)
Cutáneo	5 (16)	2 (11)	3 (23)
Cutáneo-mucoso	7 (22)	2 (11)	5 (39)
<i>Membranas mucosas</i>			
Compromiso mucoso	32 (100)	19 (100)	13 (100)
Más de una mucosa	14 (44)	9 (47)	5 (39)
<i>Cutáneo</i>			
Compromiso cutáneo	28 (88)	16 (84)	12 (92)
Más de una región topográfica	25/28 (89)	14/16 (88)	11/12 (92)
Cara	15/28 (54)	7/16 (44)	8/12 (67)
Cuero cabelludo	15/28 (54)	7/16 (44)	8/12 (67)
Tronco	22/28 (79)	13/16 (81)	9/12 (75)
Extremidades	22/28 (79)	14/16 (88)	8/12 (67)

RIC: rango intercuartílico.

**Figura 2** Topografía mucosa.

Todos los pacientes presentaron una afectación de mucosas durante el seguimiento. La mucosa oral fue la más frecuentemente afectada (97%) y la genital ocupó el segundo lugar (28%) (fig. 2). El 44% tuvieron una afectación de más de una mucosa.

La afectación cutánea se observó en 28 pacientes (88%). El tronco y las extremidades fueron las áreas afectadas con mayor frecuencia (ambos en 22/28 [79%]).

El tratamiento inicial en todos los pacientes fue con GS (tabla 3). La dosis de ≥ 1 -1,5 mg/kg/día fue la seleccionada para comenzar el tratamiento con mayor frecuencia (44%). El 81% (n=26) requirieron aumentar la dosis de GS durante el seguimiento y la mediana de duración de este tratamiento fue de 35 meses (RIC 11-74). Al momento de la última consulta, el 61% (19/31) continuaban con este fármaco. De los 32 pacientes, 8 presentaron corticodependencia. El 94% (n=30) recibieron FA (fig. 3). De estos últimos, la azatioprina fue el tratamiento de primera línea en 15 de los pacientes (50%) y el MM en 12 (40%). Como segunda línea se empleó rituximab en primer lugar, y luego MM y azatioprina con la misma frecuencia. La azatioprina fue el fármaco

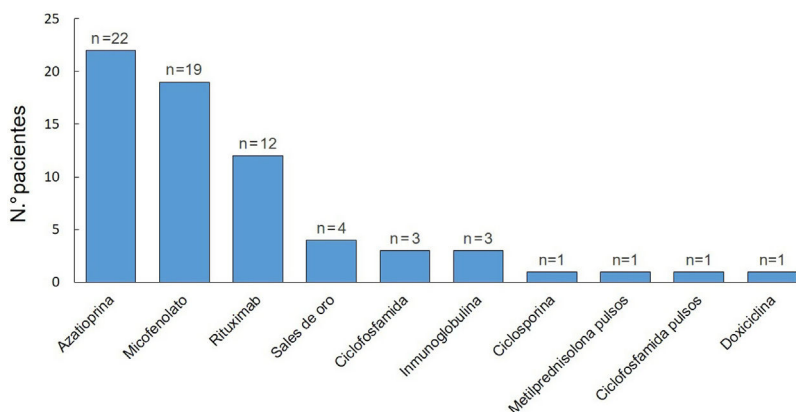
más empleado al considerar todas las líneas de tratamiento (22/30, 73%), y el segundo fue el MM, que se utilizó en el 63% (19/30).

El rituximab se empleó en el 40% (12/30). Se indicó por enfermedad refractaria en el 58% (n=7) y en el 42% (n=5) por corticodependencia. Un paciente recibió rituximab como FA de primera línea, y en 5 se indicó como segunda línea. En los demás casos fue empleado como FA tras varias líneas de tratamiento. A 7 pacientes se les indicó por primera vez rituximab antes del año 2015 y la dosis utilizada fue de 375 mg/m² semanales durante 4 semanas. A partir de 2015 se prescribió el primer ciclo de rituximab a 5 pacientes y la dosis fue de 1 g en los días 0 y 15. Siete de los pacientes (7/12) recibieron un ciclo de tratamiento. El resto requirió más de un ciclo: 2 pacientes 2 ciclos, 2 requirieron 3 ciclos y 1, 4 ciclos. Cuatro pacientes recibieron una dosis de mantenimiento a los 6 meses por única vez durante el período del estudio, debido a persistencia de erosiones en la mucosa oral en un caso y en los 3 restantes en forma programada, sin evidencia de recaída al momento de la prescripción. Además, un paciente recibió una dosis de mantenimiento al año del

Tabla 3 Tratamiento y evolución de los pacientes con PV (n = 32)

	n (%) o mediana (RIC)		
	Grupo total	Mujeres	Varones
Tratamiento GS			
<i>Dosis inicial meprednisona</i>			
< 0,5 mg/kg/día	3 (9)	2 (11)	1 (8)
≥ 0,5-0,75 mg/kg/día	7 (22)	3 (16)	4 (31)
≥ 0,75-1 mg/kg/día	3 (9)	3 (16)	0
≥ 1-1,5 mg/kg/día	14 (44)	9 (47)	5 (38)
≥ 1,5 a < 2,5 mg/kg/día	3 (9)	2 (11)	1 (8)
≥ 2,5 mg/kg/día	2 (6)	0	2 (15)
<i>Aumento de dosis</i>	26 (81)	15 (79)	11 (85)
<i>Duración de tratamiento, meses</i>	35 (11-74)	35 (11-83)	31 (6-74)
<i>Falta de suspensión</i>	19/31 (61)	14/19 (74)	5/12 (42)
<i>Corticodependencia</i>	8 (25)	6 (32)	2 (15)
Tratamiento FA			
<i>Requerimiento</i>	30 (94)	17 (90)	13 (100)
<i>Tratamientos/paciente</i>	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-3)
Refractarios	9 (28)	5 (26)	4 (31)
Complicaciones	30 (94)	17 (90)	13 (100)
Ingresos hospitalarios			
<i>Requerimiento de ingresos hospitalarios</i>	18 (53)	12 (63)	6 (46)
<i>Ingresos hospitalarios/paciente</i>	3 (1-5)	3 (2-6)	2 (1-3)
<i>Ingresos hospitalarios para infusión de tratamientos</i>	11/18 (61)	8/12 (67)	3/6 (50)
Recaídas			
<i>Recaídas</i>	26 (81)	15 (79)	11 (85)
<i>Recaídas/paciente</i>	2 (1-5)	2 (1-4)	2 (1-7)
<i>Tiempo a la primer recaída, meses</i>	12 (4-34)	12 (3-23)	12 (4-46)
Remisión con/sin tratamiento	15 (47)	9 (47)	6 (46)
Tiempo libre de enfermedad, meses	14 (4-23)	7 (2-23)	16 (9-17)
Muertes			
<i>Muertes</i>	2 (6)	2 (11)	0
<i>Relación directa con PV</i>	1 (50)	1 (50)	0
<i>Tiempo a la muerte, meses</i>	32 (27-37)	32 (27-37)	0

GS: glucocorticoides sistémicos; PV: pénfigo vulgar; RIC: rango intercuartílico.

**Figura 3** Fármacos ahorradores de glucocorticoides.

ciclo de tratamiento inicial de forma programada. Se requirió el uso de otros FA tras el rituximab en 6 pacientes y el MM fue el utilizado con mayor frecuencia. Solo 3 casos tratados con rituximab lograron la suspensión de los GS (tabla 4).

De los 32 casos, el 28% (n=9) presentaron enfermedad refractaria. El 81% presentaron recaídas, con una mediana de tiempo entre el diagnóstico y la primera recaída de 12 meses (RIC 6-34). De los 12 pacientes tratados con

Tabla 4 Tratamiento con rituximab (n = 12)

	Año 1. ^{er} ciclo	I 1. ^{er} ciclo	Año 2. ^o ciclo	I 2. ^o ciclo	Año 3. ^{er} ciclo	I 3. ^{er} ciclo	Año 4. ^o ciclo	I 4. ^o ciclo	N. ^o ciclos	M 6 m	M 12 m	Recaída	Remisión	Suspensión GS	FA tras rituximab
1	2010	R	—	—	—	—	—	—	1	—	—	Sí	No	No	AZA/MM
2	2010	C	—	—	—	—	—	—	1	—	—	PS	PS	PS	—
3	2010	R	2011	Persistencia	2013	Recaída	2016	Recaída	4	Sí	No	Sí	No	No	—
4	2011	C	—	—	—	—	—	—	1	—	—	PS	PS	PS	—
5	2012	R	—	—	—	—	—	—	1	—	—	PS	PS	PS	—
6	2013	R	2015	Recaída	2016	Pautado	—	—	3	Sí	No	Sí	Sí	No	—
7	2014	C	2015	Pautado	—	—	—	—	2	No	Sí	No	Sí	No	—
8	2015	C	—	—	—	—	—	—	1	—	—	Muerte	Muerte	Muerte	IgIV
9	2015	C	2017	Recaída	2017	Pautado	—	—	3	Sí	No	Sí	Sí	Sí	MM
10	2016	R	—	—	—	—	—	—	1	—	—	No	Sí	Sí	MM
11	2016	R	2017	Pautado	—	—	—	—	2	Sí	No	No	Sí	Sí	MM
12	2017	R	—	—	—	—	—	—	1	—	—	Sí	No	No	AZA/IgIV

AZA: azatioprina; C: corticoddependencia; GS: glucocorticoides sistémicos; I: indicación; IgIV: inmunoglobulina intravenosa; M: mantenimiento; MM: micofenolato de mofetilo; PS: pérdida de seguimiento; R: refractariedad.

Tabla 5 Complicaciones: se constataron 190 eventos en 30 pacientes (n = 30/32)

Tipo	n
<i>Infecciones cutáneas</i>	17
Celulitis, tiña	3
Impetiginización de las erosiones de pénfigo, herpes zoster, pitiriasis versicolor, onicomycosis*	2
Herpes simplex, forunculosis, verrugas*	1
<i>Infecciones extracutáneas</i>	18
Candidiasis oral	5
Neumonía	3
Sepsis	2
Queratitis herpética, herpes genital, infección urinaria, gastroenteritis, hepatitis C, bronquitis, reactivación de CMV, cuadro de vía aérea superior*	1
<i>Cutáneas no infecciosas</i>	10
Estrías	3
Rosácea	2
Acné monomorfo, eritema multiforme, úlceras por decúbito, lipodermatoesclerosis aguda, caída de pelo*	1
<i>Endocrinológicas</i>	29
Síndrome de Cushing	14
Hiperglucemia/diabetes	9
Insuficiencia suprarrenal	5
Hiperparatiroidismo secundario	1
<i>Hematológicas</i>	8
Anemia	5
Leucopenia	2
Banda monoclonal	1
<i>Óseas/esqueléticas</i>	27
Osteoporosis/osteopenia	15
Fracturas vertebrales, mialgias o debilidad muscular*	5
Artritis por cristales, artralgias*	1
<i>Oftalmológicas</i>	16
Cataratas	11
Glaucoma	4
Xeroftalmia	1
<i>Alteración del metabolismo lipídico</i>	
Elevación de triglicéridos y colesterol	11
<i>Psiquiátricas</i>	5
Depresión	2
Ansiedad, angustia, psicosis*	1
<i>Digestivas</i>	5
Hemorragia digestiva	3
Diarrea	2
<i>Hepáticas</i>	
Elevación de transaminasas de causa no infecciosa	1
<i>Cardiovasculares</i>	16
Hipertensión arterial	5
Trombosis venosa profunda	4
Edemas, insuficiencia cardíaca*	3
Tromboembolismo	1
<i>Renales y urológicas</i>	7
Proteinuria, insuficiencia renal*	2
Hematuria, cristaluria, retención aguda de orina*	1
<i>Alteración del medio interno</i>	3
Hipercalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia*	1
<i>Constitucional y estado general</i>	11
Disminución de peso	4
Aumento de peso	3
Astenia, adinamia*	2

Tabla 5 (continuación)

Tipo	n
Otros	6
Amenorrea, metrorragia*	2
Hipertrofia gingival, temblor*	1
Total	190

* Cada complicación se presenta con la frecuencia indicada en forma individual.

Tabla 6 Diferencias por edad entre pacientes con PV (n = 32)

	N (%) o Mediana (RIC)		p
	< 40 años (n = 8)	≥ 40 años (n = 24)	
Compromiso cutáneo generalizado	5 (62,5)	1 (4,2)	0,003
Corticoddependencia	1 (12,5)	7 (29,2)	0,64
Duración de tratamiento GS, meses	36 (20-66)	33 (9-74)	0,52
Falta de suspensión GS	6/8 (75)	8/15 (53,3)	0,39
Requerimiento GS y ≥ 2 ahorradores GS	7 (87,5)	11 (45,8)	0,05
Refractarios	5 (62,5)	4 (16,7)	0,02
Recaídas	8 (100)	18 (75)	0,30
Tiempo a la primer recaída, meses	10,5 (0,5-58,5)	14 (6-23)	0,78
Remisiones con/sin tratamiento	3 (37,5)	12 (50)	0,69
Tiempo libre de enfermedad, meses	3,7 (0-23,2)	14,5 (6,9-30,5)	0,38

GS: glucocorticoides sistémicos; RIC: rango intercuartílico.

rituximab, el 42% (5/12) presentaron recaídas. En 4 casos se presentaron tras el primer ciclo del fármaco y en uno la recaída apareció luego del segundo ciclo.

Alcanzaron la remisión completa con/sin tratamiento el 47% (n = 15), con una mediana de tiempo libre de enfermedad de 14 meses (RIC 4-23) (tabla 3). De los que presentaron remisión sin el uso de rituximab (10/15), el 60% (6/10) habían realizado tratamiento con azatioprina, el 20% (2/10) con MM, el 10% (n = 1) con azatioprina y MM. El 10% (n = 1) no requirieron FA. Cinco pacientes lograron la remisión con rituximab. De ellos, 4 habían recibido de forma previa azatioprina y MM. La mediana de tiempo desde la primera infusión a la remisión de la enfermedad fue de 4 meses (RIC 3-8).

Durante la evolución, el 53% (n = 18) requirieron al menos un ingreso hospitalario. Se registró un total de 44 episodios de ingresos. La mediana de los mismos por paciente fue de 3, con un RIC de 1 a 5. De estos, 19 fueron para infusión de tratamientos de un día de duración. Los 25 episodios restantes se debieron a la enfermedad, interurrencias o complicaciones. La mediana de duración de los ingresos en esos casos fue de 8 días, con un RIC de 2 a 15.

Respecto a las complicaciones, se constataron 190 eventos en 30 pacientes (n = 32) (tabla 5). Las endocrinológicas fueron las más frecuentes (15%; n = 29/190), seguidas por las óseas/esqueléticas (14%; n = 27/190), con 15 casos de osteopenia/osteoporosis y 5 de fracturas vertebrales. Estas se produjeron pese a las medidas preventivas instauradas, que consistieron en la evaluación precoz por un endocrinólogo, prescripción de vitamina D (72%, n = 23), calcio (53%, n = 17) y bifosfonatos (53%, n = 17), según correspondiera. En tercer lugar observamos complicaciones infecciosas extra-cutáneas. Durante el seguimiento fallecieron 2 pacientes:

uno por insuficiencia renal crónica en estadio terminal y otro por una neumonía adquirida en la comunidad.

De acuerdo con el sexo, el inicio del PV en las mucosas fue más frecuente en mujeres (n = 15, 79%) que en varones (n = 5, 39%), p = 0,03.

Se analizaron las variables según el diagnóstico de PV antes o después de los 40 años de edad (tabla 6). Los pacientes en los cuales la enfermedad apareció antes de los 40 años presentaron con mayor frecuencia compromiso cutáneo generalizado, con afectación de la cara, del cuero cabelludo, del tronco y de las extremidades (n = 5; 63%; p = 0,003). Estos pacientes requirieron más de 2 tratamientos, incluidos GS y uno o más FA (p = 0,05), presentaron recaídas de forma más frecuente (p = 0,30) y tuvieron una probabilidad mayor de ser refractarios (p = 0,02).

Los pacientes mayores de 40 años fueron más propensos a presentar remisiones con/sin tratamiento (p = 0,69) y tuvieron un tiempo libre de enfermedad que fue en promedio 11 meses más prolongado (p = 0,38). Sin embargo, estos resultados no alcanzaron significancia estadística para establecer diferencias.

El inicio en las mucosas fue un predictor independiente del compromiso de múltiples mucosas (p = 0,003).

Discusión

En nuestro estudio se encontraron dos resultados relevantes. En primer lugar se observó que el inicio del PV antes de los 40 años puede ser un factor de mal pronóstico, ya que estos casos manifiestan con mayor frecuencia compromiso cutáneo generalizado, requieren mayor número de FA y son más refractarios a los tratamientos empleados. En segundo lugar,

se evidenció que los pacientes que presentaron el comienzo de la enfermedad en las mucosas evolucionaron con compromiso de más de una de ellas, independientemente de la edad y del sexo.

El curso más benigno en los que desarrollaron PV después de los 40 años se podría explicar por la teoría de la inmunosenescencia, tal como sucede en el lupus eritematoso sistémico de inicio tardío. La inmunosenescencia predispone a los adultos mayores a presentar una alta prevalencia de autoanticuerpos, enfermedades autoinmunes, cánceres e infecciones. Sin embargo, cuando una enfermedad autoinmune se presenta en edades avanzadas, suele tener un curso clínico benigno y respuesta satisfactoria a los tratamientos inmunosupresores, que se explica por el mayor número de células T reguladoras periféricas que se encuentran en estos pacientes^{18,19}.

Al comparar nuestros resultados con los de Svecova²⁰ en población eslovaca, encontramos como similitudes el predominio de PV en mujeres, la frecuencia del inicio del cuadro en mucosas, el compromiso genital, la frecuencia de recaídas y coincidencias con respecto a la azatioprina como FA más empleado. Por otro lado, observamos diferencias en el compromiso de más de una mucosa, que fue más frecuente en el trabajo consultado (68%) y en el tratamiento. La dosis inicial de GS comunicada por Svecova fue mayor a la de nuestro estudio (1,5-2 mg/kg/día en el 64% de los pacientes), mientras que los FA fueron empleados con menor frecuencia por este autor (29%). Por último, en el trabajo consultado la frecuencia de casos refractarios al tratamiento fue inferior a la de nuestra casuística (14%) y alcanzaron la remisión con/sin tratamiento una cifra superior de pacientes (75%). Sin embargo, la mortalidad global comunicada por Svecova fue superior (11%).

El tratamiento en nuestro medio, con menores dosis iniciales de GS y mayor prescripción de FA, resulta en una frecuencia similar de recaídas, menor remisión y mayor refractariedad. Es probable que, en relación con los avances sobre la utilidad del rituximab en el PV y con las recomendaciones de la nueva guía de expertos, se modifique la estrategia terapéutica en la práctica clínica en los países latinoamericanos^{12,13}. Sin embargo, todavía no existe consenso con respecto a cuál es el intervalo adecuado para efectuar los ciclos de mantenimiento (6 meses vs 12 meses), ni sobre la dosis óptima (500 mg vs 1 g) para prevenir las recaídas y mantener la remisión de la enfermedad²¹. Joly et al.¹² consideran que el primer ciclo de mantenimiento debería administrarse tras 6 meses del ciclo de tratamiento, debido a que el 73% de los pacientes de su estudio presentaron recaídas antes de los 12 meses. En nuestro estudio, 4 pacientes presentaron recaída tras el primer ciclo de rituximab y en uno se produjo después del segundo.

Si bien no es la primera serie de pacientes con PV, este trabajo consigna con detalle el requerimiento de ingresos hospitalarios y la relación de las variables con la edad de inicio de la enfermedad, aspectos novedosos de interés para el conocimiento de esta enfermedad.

Las limitaciones de este trabajo están relacionadas con el diseño metodológico (estudio retrospectivo, unicéntrico, con un número bajo de casos) y el periodo de inclusión durante el cual el tratamiento de la enfermedad fue cambiando. Además, no se pudieron determinar autoanticuerpos anti-desmogleína por falta de disponibilidad del método.

Finalmente, encontramos dificultad para comparar algunos resultados con la bibliografía, ya que aún no existe consenso mundial para clasificar la enfermedad como leve, moderada o grave¹³. Con respecto a esto último, consideramos primordial la definición de puntos de corte de las herramientas de medida de gravedad, al igual que la estandarización de conceptos como corticodependencia en PV.

En conclusión, en este estudio se ha observado que los pacientes con un inicio de la enfermedad antes de los 40 años tienen un pronóstico peor y que el inicio de la enfermedad en las mucosas es un predictor independiente para la posterior afectación de múltiples mucosas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.ad.2019.10.004](https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.10.004).

Bibliografía

- Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). *Clin Dermatol*. 2011;29:432-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.01.013>.
- Shah AA, Seiffert-Sinha K, Sirois D, Werth VP, Rengarajan B, Zrnchik W, et al. Development of a disease registry for autoimmune bullous diseases: Initial analysis of the pemphigus vulgaris subset. *Acta Derm Venereol*. 2015;95:86-90, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-1854>.
- Baum S, Astman N, Berco E, Solomon M, Trau H, Barzilai A. Epidemiological data of 290 pemphigus vulgaris patients: A 29-year retrospective study. *Eur J Dermatol*. 2016;26:382-7, <http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2016.2792>.
- Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and classification of pemphigus and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2014;13:477-81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.011>.
- Korman NJ. New and emerging therapies in the treatment of blistering diseases. *Dermatol Clin*. 2000;18:127-37, [http://dx.doi.org/10.1016/S0733-8635\(05\)70153-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0733-8635(05)70153-4).
- Carson PJ, Hameed A, Ahmed R. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:645-52, [http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622\(96\)80066-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0190-9622(96)80066-1).
- Bystryjn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol*. 1996;132:203-12, <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.1996.03890260105016>.
- Hertl M, Jedlickova H, Karpatis S, Marinovic B, Uzun S, Yayli S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment-guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:405-14, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12772>.
- Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2003;149:926-37, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2003.05665.x>.
- Sinha AA, Hoffman MB, Janicke EC. Pemphigus vulgaris: Approach to treatment. *Eur J Dermatol*. 2015;25:103-13, <http://dx.doi.org/10.1684/ejd.2014.2483>.

11. Werth VP. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids. *Arch Dermatol.* 1996;132:1435–9, <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.1996.03890360021005>.
12. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, 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 randomised trial. *Lancet.* 2017;389:2031–40, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30070-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30070-3).
13. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations by an International Panel of Experts. *J Am Acad Dermatol.* 2018;82:575–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.02.021>.
14. Hsu DY, Brieva J, Sinha AA, Langan SM, Silverberg JI. Comorbidities and inpatient mortality for pemphigus in the U.S.A. *Br J Dermatol.* 2016;174:1290–8, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.14463>.
15. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Zillikens D. Current therapy of the pemphigus group. *Clin Dermatol.* 2012;30:84–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.03.014>.
16. Murrell DF, Dick S, Ahmed JD, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:1043–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.01.012>.
17. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Öresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Gut.* 2006;55:i16–35, <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2005.081950b>.
18. Vadasz Z, Haj T, Kessel A, Toubi E. Age-related autoimmunity. *BMC Med.* 2013;11, <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-11-94>.
19. Rovenský J, Tuchynová A. Systemic lupus erythematosus in the elderly. *Autoimmun Rev.* 2008;7:235–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2007.11.014>.
20. Svecova D. Pemphigus vulgaris: A clinical study of 44 cases over a 20-year period. *Int J Dermatol.* 2015;54:1138–44, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.12644>.
21. Sanchez J, Ingen-Housz-Oro S, Chosidow O, Antonicevli F, Bernard P. Rituximab as single long-term maintenance therapy in patients with difficult-to-treat pemphigus. *JAMA Dermatol.* 2018;154:363–5, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.5176>.