

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PERFIL CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON PENFIGOIDE AMPOLLOSO EN EL  
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CALDERÓN GUARDIA EN EL  
PERIODO DE ENERO DE 2007 A DICIEMBRE DE 2016

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de  
posgrado en dermatología para optar al grado y título de Doctorado  
Académico en dermatología

KAROL PAMELA ALFARO CORDERO

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2020

## DEDICATORIA

A mi esposo por ser mi apoyo incondicional  
A mi familia por estar a mi lado y sacar lo mejor de mí

## AGRADECIMIENTO

A mis compañeros de residencia, por crecer juntos.

A mis profesores de posgrado, por velar por nuestra formación e impulsarnos a mejorar  
cada día.

Al Dr. Barboza por ser parte de este proceso, que ha sido una guía implacable  
demostrándome el amor por la investigación y la medicina.

Al Dr. Greivin Rodríguez, un profesional al que admiro muchísimo, por la pasión y  
entrega con la que realiza su trabajo.

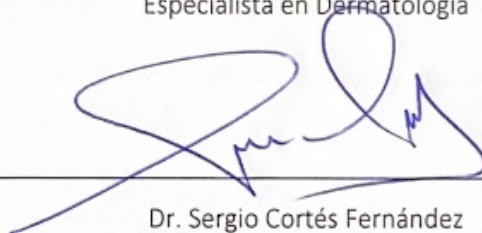
Al personal de archivo y redes del Hospital San Juan de Dios y del Hospital Calderón  
Guardia, por su ayuda en la búsqueda de expedientes.

“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Dermatología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Académica/Doctorado Académico en Dermatología”



---

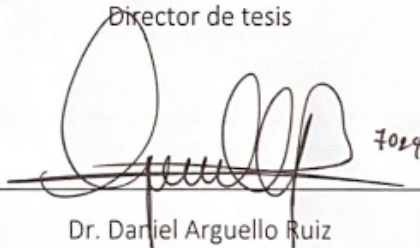
Dr. Jorge Alex Abarca Durán  
Coordinador del Programa de Posgrado en Dermatología  
Especialista en Dermatología



---

Dr. Sergio Cortés Fernández  
Especialista en Dermatología

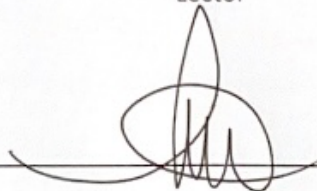
Director de tesis



---

Dr. Daniel Arguello Ruiz  
Especialista en Dermatología

Lector



---

Karol Pamela Alfaro Cordero  
Sustentante

## ÍNDICE

### Tabla de contenido

DEDICATORIA .....	II
AGRADECIMIENTO .....	III
ÍNDICE.....	V
RESUMEN .....	VII
Lista de figuras .....	IX
Lista de tablas.....	X
Lista de abreviaciones.....	XI
CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO.....	1
Introducción.....	1
Epidemiología .....	1
Fisiopatología.....	2
Etiología.....	2
1. Predisposición genética.....	3
2. Comorbilidades.....	3
a. Enfermedades neurológicas.....	3
b. Otras enfermedades autoinmunes y dermatológicas .....	4
c. Neoplasias asociadas .....	5
d. Enfermedades cardiovasculares .....	6
e. Envejecimiento .....	8
3. Factores ambientales .....	9
4. Fármacos.....	10
Manifestaciones clínicas .....	11

Diagnóstico.....	15
Tratamiento .....	16
Evolución y complicaciones .....	17
CAPÍTULO 2: JUSTIFICACIÓN.....	18
Pregunta de la investigación:.....	19
Objetivo General:.....	19
Objetivos específicos: .....	20
CAPÍTULO 3: MATERIALES Y MÉTODOS.....	21
Tamaño de la muestra .....	21
Criterios de inclusión .....	22
Criterios de exclusión.....	22
Marco muestral.....	23
Análisis estadístico .....	24
CAPÍTULO 4: RESULTADOS.....	25
CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN .....	31
CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES .....	35
Limitaciones .....	36
Recomendaciones.....	37
Anexos.....	38
BIBLIOGRAFÍA.....	41

## RESUMEN

Antecedentes: El penfigoide ampoloso (PA) es una afección cutánea ampollosa, autoinmune, que se caracteriza por una respuesta inmune contra las proteínas de anclaje hemidesmómicas, BP180 y BP230(1). Afecta principalmente la población de edad avanzada, con una incidencia creciente en las últimas dos décadas, la cual asocia además, altos costos de morbilidad, mortalidad y atención médica(2). Se caracteriza por ampollas tensas en la piel y, en algunos casos, en superficies mucosas. La histología típicamente muestra una ampolla subepidérmica con un infiltrado superficial que contiene eosinófilos y en algunos casos, neutrófilos. La inmunofluorescencia directa muestra IgG y C3 (el tercer componente del complemento) en la zona de la membrana basal (ZMB)(3). Los corticosteroides tópicos o sistémicos de alta potencia, así como los inmunosupresores, son el pilar actual del tratamiento. Este estudio se centra en el perfil epidemiológico y evolución clínica de estos pacientes

Objetivo: Analizar el perfil clínico de los pacientes con penfigoide ampoloso en el servicio de Dermatología del Hospital Calderón Guardia en el periodo de enero de 2007 a diciembre de 2016

Materiales y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, a partir de información recopilada de la base de datos del servicio de patología del Hospital Calderón Guardia de la Caja Costarricense de Seguro Social, en asociación con datos obtenidos del expediente físico y digital de los pacientes con diagnóstico de penfigoide ampoloso en el periodo de enero de 2007 a diciembre de 2016. Se documentó en cada uno de ellos, la edad, sexo, severidad de la patología, periodo que ameritó para arribar al diagnóstico de la patología, localización de las lesiones, hallazgos en la inmunofluorescencia directa (en caso de contar con ella), detalles de terapéutica empleada, patologías asociadas, y si se realizaron estudios complementarios para destacar posible neoplasia asociada, si se detectaron o no, neoplasia asociadas a la patología, y por último la mortalidad de estos pacientes.

Resultados: De los registros de servicio de patología, se obtuvo un total de 29 pacientes. De los cuales, se logró obtener información 19 pacientes, que cumplieran criterios de inclusión y exclusión. No se resató una diferencia estadísticamente significativa entre sexos. Los rangos de edades en los pacientes enrolados concuerdan con los datos bibliográficos internacionales. Los estudios complementarios en busca de patología de paraneoplásica en pacientes con penfigoide ampoloso no lograron evidenciar asociación paraneoplásica en la totalidad de los casos.

Conclusión: Los hallazgos epidemiológicos y presentación clínica de nuestra población, son similares a los observados en los grandes registros internacionales. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a comorbilidades en pacientes. No se presentó una mayor incidencia de patología neoplásica en nuestros pacientes.

Background: Bullous pemphigoid (PA) is a bullous, autoimmune skin condition characterized by an immune response against the hemidesmomic anchor proteins, BP180 and BP230 (1). It mainly affects the elderly population, with a growing incidence in the last two decades, which is also associated with high morbidity, mortality and medical care costs (2). It is characterized by tight blisters on the skin and, in some cases, on mucous surfaces. Histology typically shows a subepidermal bleb with a superficial infiltrate that contains eosinophils and, in some cases, neutrophils. Direct immunofluorescence shows IgG and C3 (the third complement component) in the area of the basement membrane (MBZ) (3). Topical or high-potency systemic corticosteroids, as well as immunosuppressants, are the current mainstay of treatment. This study focuses on the epidemiological profile and clinical evolution of these patients

Objective: To analyze the clinical profile of patients with bullous pemphigoid in the Dermatology service of the Calderón Guardia Hospital in the period from January 2007 to December 2016

Materials and methods: A retrospective, observational, descriptive study was carried out based on information collected from the database of the pathology service of the Calderón Guardia Hospital of the Costa Rican Social Security Fund, in association with data obtained from the physical and digital file of the patients diagnosed with bullous pemphigoid in the period from January 2007 to December 2016. The age, sex, severity of the pathology, the period that was required to arrive at the diagnosis of the pathology, was documented in each of them. location of the lesions, findings in direct immunofluorescence (if available), details of the therapy used, associated pathologies, and whether complementary studies were performed to highlight possible associated neoplasia, whether or not neoplasia associated with the pathology was detected, and finally the mortality of these patients.

Results: From the pathology service records, a total of 29 patients were obtained. Of which, information was obtained from 19 patients, who met the inclusion and exclusion criteria. There was no statistically significant difference between the sexes. The age ranges in enrolled patients are consistent with international bibliographic data. Complementary studies looking for paraneoplastic pathology in patients with bullous pemphigoid failed to show paraneoplastic association in all cases.

Conclusion: The epidemiological findings and clinical presentation of our population are similar to those observed in the large international registries. There were no statistically significant differences in terms of comorbidities in patients. There was no higher incidence of neoplastic pathology in our patients.



## Lista de figuras

Figura 1. Mecanismos asociados al envejecimiento que podrían contribuir a la inducción del inicio del PA. Modificado de Moro, F et al, 2020. ....	9
Figura 2. Índice de área de enfermedad del penfigoide bulloso (BPDAI). Modificado de Murrel, H et al, 2012. ....	14
Figura 3. Edad al momento del diagnóstico de acuerdo con el tipo de severidad del PA. ....	26
Figura 4. Oportunidad en el diagnóstico (días) de acuerdo con el tipo de severidad.....	28
Figura 5. Tratamiento sistémico brindado de acuerdo con el tipo de severidad de PA. ...	29

## Lista de tablas

Tabla 1. Características generales pacientes con PA. ....	25
Tabla 2. Análisis de Mortalidad pacientes con PA.....	27

## Lista de abreviaciones

- AAC: Autoanticuerpos.
- AINE: antiinflamatorio no esteroideo.
- ARN: ácido ribonucleico.
- AZT: Azatioprina.
- BPDAI: índice de área de enfermedad del penfigoide bulloso.
- C3: Tercer componente del complemento.
- CEC: Comité Ético Científico.
- CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad.
- CMV: Citomegalovirus.
- DE: Desviación estándar.
- DPP4i: inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV.
- ECA: enzima convertidora de angiotensina.
- ERO: especies reactivas de oxígeno.
- HCG: Hospital Calderón Guardia.
- IFD: inmunofluorescencia directa.
- IgA: Inmunoglobulina A.
- IgE: Inmunoglobulina E.
- IgG: Inmunoglobulina G.
- IIC: Intervalo intercuartil.
- IL: Interleucina
- MTX: Metotrexate.
- NS: neoplasias sólidas.
- PA: penfigoide ampolloso.
- PCE: proteína catiónica eosinófila.
- RAP: receptores activados por proteasas.
- SMR: tasa de mortalidad estandarizada.
- TEV: tromboembolismo venoso.

- TLR: receptores tipo Toll (por sus siglas en inglés de toll like receptor).
- TNF: factor de necrosis tumoral.
- VHB: virus hepatitis B.
- VHC: Virus hepatitis C.
- ZMB: zona de la membrana basal.



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Karol Pamela Alfaró Cordero, con cédula de identidad 206900759, en mi condición de autor del TFG titulado "Perfil Clínico de los pacientes con penfigoide ampolloso en el servicio de dermatología del Hospital Calderón Guardia en el periodo de enero de 2007 a diciembre 2016."

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:**

Nombre Completo: Karol Pamela Alfaró Cordero

Número de Carné: B79233 Número de cédula: 206900759

Correo Electrónico: kappa\_26@hotmail.com

Fecha: 6/01/2020, Número de teléfono: 8336 5050

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. Sergio Cortés Fernández

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota. El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 118 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá

## CAPÍTULO 1: MARCO TEÓRICO

### **Introducción**

El penfigoide ampolloso es la enfermedad ampollosa subepidérmica autoinmune más común de la piel y las mucosas(4). Una patología que suele afectar, a pacientes de edad avanzada. Si bien la presentación clínica del penfigoide ampolloso es amplia, el trastorno cutáneo se presenta, de manera característica, con ampollas tensas y prurito generalizado intenso. Una biopsia para tinción con hematoxilina y eosina mostrará una división subepidérmica con eosinófilos y la inmunofluorescencia directa resaltará los autoanticuerpos (AAC) contra la zona de la membrana basal (ZMB). El tratamiento, depende de la gravedad de la enfermedad; sin embargo, las terapias suelen involucrar agentes inmunosupresores tópicos o sistémicos. El pronóstico varía y, a menudo, se requiere un seguimiento a largo plazo(5).

### **Epidemiología**

Como se mencionó anteriormente, el PA afecta a individuos de edad avanzada, principalmente, mayores de 60 años, sin predilección de género, con pocos casos reportados en niños y adolescentes(6). La incidencia ha aumentado en las últimas décadas como resultado del envejecimiento de la población con múltiples comorbilidades y exposición a fármacos que potencialmente pueden desencadenar la enfermedad, así como la mejora en el diagnóstico clínico de presentaciones no ampollosas y en la precisión de las técnicas de laboratorio demostrar la presencia de autoanticuerpos contra proteínas hemidesmosomales(7).

Los estudios epidemiológicos de la PA en Europa demuestran que la incidencia varía de 2,5 a 42,8 casos / millón / año, mientras que en Asia la incidencia anual se estima en 2,6 a 7,5 casos / millón. La frecuencia del PA también aumenta en pacientes mayores de 80 años, con cerca de 150-330 nuevos casos / millón / año en este rango de edad(8). Aunque

los pacientes con PA pueden experimentar una remisión clínica en algunos casos, se han informado altas tasas de morbilidad y mortalidad. Un metaanálisis reciente mostró que la estimación combinada de la tasa de mortalidad a un año fue del 23,5%(9).

## **Fisiopatología**

En el PA, las ampollas son causadas por autoanticuerpos de la clase IgG (y en ocasiones IgE) dirigidos contra dos componentes estructurales del hemidesmosoma, un complejo multiproteico de la unión dermoepidérmica que proporciona adhesión estructural entre los queratinocitos basales y la matriz extracelular dérmica, el antígeno 230 de BP (BPAG1; BP por las siglas en inglés de Bullous Pemphigoid) y el antígeno 180 de BP (colágeno BPAG2 o tipo XVII) (10). La presencia de autoanticuerpos de tipo IgE se ha correlacionado recientemente con una forma grave de PA, y los pacientes positivos para anticuerpos IgE anti-BP180, requirieron mayor duración para la remisión, dosis más altas de prednisolona y terapias más intensivas para la remisión(7).

La eosinofilia sanguínea se observa con frecuencia al inicio de la PA y se ha sugerido que es un marcador de gravedad(11). En los pacientes con PA, los antígenos BP180 y BP230 son captados por las células presentadoras de antígenos, procesados, unidos al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II y, posteriormente, expuestos en la superficie celular. El reconocimiento de estos epítomos por las células T induce la producción de algunas citocinas y, posteriormente, las células B son estimuladas para producir AAC, activando una cascada inflamatoria que incluso podría ser desencadenada por la activación de células Th17 (12).

## **Etiología**

La etiopatogenia del PA se desconoce en gran medida, pero en varios casos se ha informado la aparición o exacerbación de la enfermedad en asociación con un “factor desencadenante” específico, como fármacos, factores físicos, vacunas, infecciones, trasplantes, entre otros. Sin embargo, un detonante específico (hasta ahora no conocido por

completo) podría actuar junto con varios factores predisponentes, como una cierta predisposición genética, comorbilidades y el envejecimiento, que conducirían finalmente, a la cascada patógena final (12).

### **1. Predisposición genética**

De manera análoga a otras enfermedades autoinmunes, el polimorfismo de algunos genes podría tener un papel en la aparición del PA. Teniendo en cuenta que la susceptibilidad genética se hereda, es muy importante considerar incluso los antecedentes genéticos familiares. Los genes del CMH, una región altamente polimórfica ubicada en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21), son un componente importante de la respuesta inmune. Las tres clases de moléculas dentro del CMH, son la clase I (HLA-A, HLA-B y HLA-C), clase II (HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ) y clase III (complemento y citocinas)(13). Específicamente, el HLA-DQB1\*03:01, que pertenece al alelo HLA de clase II, está asociado con el PA y con distintas variantes clínicas(14). Otros estudios sugieren que los genes HLA de clase I pueden estar estrictamente asociados con enfermedades autoinmunes por su papel en el procesamiento y presentación de péptidos a las células T (15).

### **2. Comorbilidades**

Se han realizado múltiples estudios de asociación entre el PA y otras enfermedades. Una enfermedad concomitante que precede a la aparición del PA, podría tener una relación causal con el PA o simplemente, ser considerado un factor predisponente, relacionado tanto con la enfermedad, como con los HLA, el envejecimiento o la desregulación del sistema inmunológico.

#### **a. Enfermedades neurológicas**

Se han postulado varias hipótesis para explicar la asociación entre PA y enfermedad neurológica. Se ha demostrado la existencia de diferentes isoformas de BPAG1 y BP230. Uno de ellos, BPAG1-a, se expresa en el tejido neural(16). El anti-BP180 circulante, puede encontrarse en pacientes con enfermedad neurológica también en ausencia de signos clínicos del PA, y recientemente se ha encontrado que sus niveles se correlacionan



positivamente con el deterioro cognitivo en pacientes con PA y enfermedad de Alzheimer(17). Por otro lado, otros colaboradores, no han encontrado una diferencia significativa en los perfiles de anticuerpos (anti-BP180 a / o anti-BP230)(18).

Recientemente, se ha demostrado que BPAG2 se expresa en el cerebro humano, lo que sugiere que este antígeno también podría desempeñar un papel patogénico. Una posible explicación es que el daño cerebral posterior a la enfermedad conduce a la exposición del antígeno neural ya la producción de autoanticuerpos que reaccionan de forma cruzada con los antígenos de la membrana basal (16). Esto es consistente con varios estudios, que informan que en el 50,3-72% de los pacientes, el inicio de la enfermedad neurológica precede a la PA. Sin embargo, este no es un hallazgo constante, ya que otros autores reportaron un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad neurológica durante el seguimiento de los pacientes con PA.

No se dispone de datos claros sobre los factores pronósticos de la asociación de la PA con la enfermedad neurológica, pero algunos estudios parecen indicar una tasa de mortalidad más alta para este subgrupo de pacientes(19).

En conclusión, si bien la asociación entre la PA y las enfermedades neurodegenerativas parece aceptada, los mecanismos patogénicos exactos aún no se han explicado completamente.

#### **b. Otras enfermedades autoinmunes y dermatológicas**

El PA se ha asociado con diversas enfermedades autoinmunes, pero no se han realizado grandes estudios de casos y controles sobre esta posible relación. Muchos autores sugirieron que esta relación es más que una coincidencia y podría compartir un mecanismo patogénico. Sin embargo, dentro de las patologías asociadas, destacan la artritis reumatoidea, psoriasis, lupus eritematoso, liquen plano, nefropatía membranosa, anemia perniciosa, tiroiditis, cirrosis biliar primaria, esclerosis múltiple, psoriasis y polimiositis. Además de esto, se han descrito algunos fenómenos autoinmunes, como niveles elevados de factor antinuclear, anticuerpos antitiroideos, anticuerpos antimúsculo liso y factor reumatoide(12).

En cuanto a la psoriasis, algunos autores indican que parece más frecuente entre los hombres y, en la mayoría de los pacientes, la psoriasis precedió al inicio del PA(20). En algunos estudios, se ha documentado, que los pacientes con psoriasis tienen un riesgo 3,05 veces mayor de desarrollar dicha patología (21). Se han propuesto varias hipótesis que explican esta asociación.

Teniendo en cuenta que la psoriasis precede al PA en la gran mayoría de los pacientes y, por tanto, esta última a menudo surge sobre lesiones psoriásicas anteriores, se ha postulado que el inicio del PA podría ser consecuencia de eventos epigenéticos relacionados con la cascada inflamatoria psoriásica(22).

Los cambios en la ZMB en la psoriasis, pueden ser responsables de la respuesta heterogénea de anticuerpos, y pueden desencadenar una enfermedad bulosa. Existe evidencia de que las células Th17 y la IL-17, pueden estar involucradas en la producción de citocinas proinflamatorias, metaloproteinasas de matriz, neutrófilos y eosinófilos, todos los cuales son importantes factores patogénicos en el PA (22).

### **c. Neoplasias asociadas**

La asociación de penfigoide ampolloso con neoplasias sólidas (NS) es motivo de controversia, ya que estudios previos arrojaron hallazgos no concluyentes. La asociación entre el PA y neoplasias, es controvertida(23). Los estudios de casos y controles más antiguos no lograron demostrar una mayor incidencia de tumores malignos entre los pacientes afectados.

Recientemente, Lucariello *et al* (24), en un metaanálisis que compara los resultados de 16 estudios, encontraron una tasa del 11% de neoplasias malignas entre pacientes con PA. Los autores encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la edad avanzada y la tasa de malignidad. Varios estudios sugieren una asociación con neoplasias hematológicas(23). Por el contrario, en otro gran estudio retrospectivo, no se encontró una asociación general entre el cáncer y el PA, excepto para algunos tumores específicos (cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia linfóide)(25).

Dentro de las hipótesis planteadas que explican este fenómeno, sobresale que, algunos autoanticuerpos dirigidos contra antígenos tumorales podrían reaccionar de forma

cruzada con antígenos de la membrana basal, provocando la formación de ampollas. Un posible antígeno podría ser laminina-332, una proteína involucrada en la unión entre los queratinocitos y la membrana celular basal, expresada también por otras neoplasias malignas sólidas (cáncer de mama, páncreas, colon y pulmón).

Otras hipótesis incluyen la producción de sustancias similares a hormonas que rompen la membrana basal provocando el desarrollo de anticuerpos anti-membrana basal, la actividad tumorigénica de factores externos que podrían dañar contextualmente a ZMB y la producción tumoral de antígeno de reacción cruzada hacia ZMB.

En conclusión, la asociación entre PA y tumores está lejos de ser confirmada definitivamente(12).

#### **d. Enfermedades cardiovasculares**

Varios estudios parecen indicar una asociación entre el PA y las enfermedades cardiovasculares(22). Se han propuesto varias razones posibles para explicar la asociación entre el PA y enfermedades cardiovasculares.

Una posible explicación de este vínculo es el estado de hipercoagulabilidad de los pacientes con PA, debido a la inhibición de la fibrinólisis y la activación de la coagulación (26). El estado de hipercoagulación puede relacionarse con anticuerpos antifosfolípidos, que son un grupo heterogéneo de anticuerpos, que incluyen el anticoagulante lúpico, el anticuerpo anti-cardiolipina y el anticuerpo anti-2 glicoproteína.

Estos anticuerpos aparecen con frecuencia en el lupus eritematoso sistémico, pero también se han detectado en enfermedades autoinmunes específicas de órganos, como diabetes mellitus insulino dependiente, miastenia gravis, enfermedades tiroideas autoinmunes y enfermedad inflamatoria intestinal.

Los anticuerpos antifosfolípido, pueden producir un estado protrombótico mediante la inhibición de las vías anticoagulantes naturales, la inhibición de los mecanismos fibrinolíticos y la inducción de la actividad procoagulante de las células endoteliales. Estos procesos predisponen a los pacientes a episodios trombóticos, en particular ictus isquémico(27).

Un estudio de cohorte multicéntrico reciente mostró que el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) es 4 veces mayor en pacientes con PA en comparación con la población general de la misma edad y sexo (28). Más específicamente, el riesgo de TEV aumenta hasta 15 veces durante la fase aguda de la enfermedad, lo que indica una estrecha relación entre el estado inflamatorio que ocurre en la patología activa y la trombosis.

Curiosamente, el riesgo de TEV se redujo 1,5 veces durante la remisión clínica, lo que indica que un buen control de la enfermedad reduce drásticamente la aparición de episodios trombóticos. Como se sabe, el desprendimiento dermoepidérmico se debe a la interacción de los AAC con los antígenos BP180 y BP230, seguida de la activación del complemento y la infiltración de leucocitos.

Los linfocitos T autorreactivos, cooperan con los linfocitos B en la producción de AAC; además, liberan citocinas, principalmente IL-5 e IL-16, y otros factores solubles responsables del reclutamiento y activación de eosinófilos.

De hecho, concentraciones elevadas de gránulos secretores, como la proteína catiónica eosinófila (PCE), así como niveles elevados de IL-5 e IL-16, se había encontrado en el líquido de las ampollas y el suero de pacientes con PA (29). En la piel lesionada, los eosinófilos producen y liberan metaloproteinasas, elastasa y gelatinasa, que contribuyen al daño tisular, degradando el BP180 y escindiendo la unión dermoepidérmica.

Además, los eosinófilos expresan fuertemente el factor tisular, que es el principal iniciador de la cascada de la coagulación (factores VII, X, VII, V y protrombina) que conduce a la generación de trombina. Esto aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos, favoreciendo así la migración transendotelial de células inflamatorias y su acumulación en la piel (30).

Los neutrófilos contribuyen a la patogénesis de la PA liberando especies reactivas de oxígeno (ERO) y proteasas. Las proteasas activadas, a su vez, actúan sobre los receptores activados por proteasas (RAP) e inducen la expresión de diversas citocinas proinflamatorias; esta interrelación entre la inflamación y la coagulación amplifica y mantiene la activación de ambos sistemas.

### e. Envejecimiento

Los cambios dependientes de la edad, afectan tanto la respuesta inmune adaptativa como la innata. La inmunosenescencia, es el proceso de desregulación del sistema inmunológico que resulta en tres eventos principales(31):

1. Respuesta inmune reducida.
2. Mayor producción de autoanticuerpos.
3. Inflamatorio (antecedentes de inflamación crónica, estéril, de bajo grado).

Con el envejecimiento, la producción y el desarrollo de células B se reducen debido a varios factores, como la celularidad modificada de la médula ósea, la epigenética y la modificación de los telómeros de las células madre hematopoyéticas, una transición deficiente de células pro B a células pre B, disminución del número de células B vírgenes, caída de la producción, liberación de IL-7 y recombinación del gen de la cadena pesada(32).

Con el envejecimiento, podemos observar un cambio en los receptores de superficie de las células T CD8<sup>+</sup> diferenciadas terminales hacia las células asesinas naturales, perdiendo receptores coestimuladores y expresando receptores asociados a linfocitos NK (por su traducción en inglés, de natural killer) (33).

En los tejidos de los ancianos, suele observarse un mayor número de células T de memoria no funcionales, como CD4<sup>+</sup> CD45RO<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> CD45RO<sup>+</sup>. El envejecimiento puede causar una disminución en la población de células T reguladoras, es decir, células T CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> (ver figura 1). Esta modificación podría inducir tolerancia hacia el desarrollo de procesos autoinmunes(34)

Disminuye el número de células dendríticas; su capacidad para estimular linfocitos y procesamiento y presentación de antígenos está comprometida. El envejecimiento afecta negativamente la capacidad de las células dendríticas de quimiotaxis, endocitosis y migraciones. Además, la función de los receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés de toll like receptor), se ve comprometida.

Las activaciones y funciones de los macrófagos disminuyen debido a una desregulación en la cascada de señalización de TLR1 y TLR4. Se puede observar disminución de la

fagocitosis, quimiotaxis y menor expresión de CMH-II. Además, la producción y liberación de especies reactivas de oxígeno se ven comprometidas con el envejecimiento (35).

A pesar de los altos niveles de AAC en los ancianos, la incidencia de enfermedades autoinmunes en esta población no es alta, como se esperaba, excepto en algunas enfermedades como el pénfigo, el pénfigoide ampolloso, la polimialgia reumática y la arteritis temporal (36). El significado de esta relevancia en una elección selectiva de enfermedades queda por aclarar.

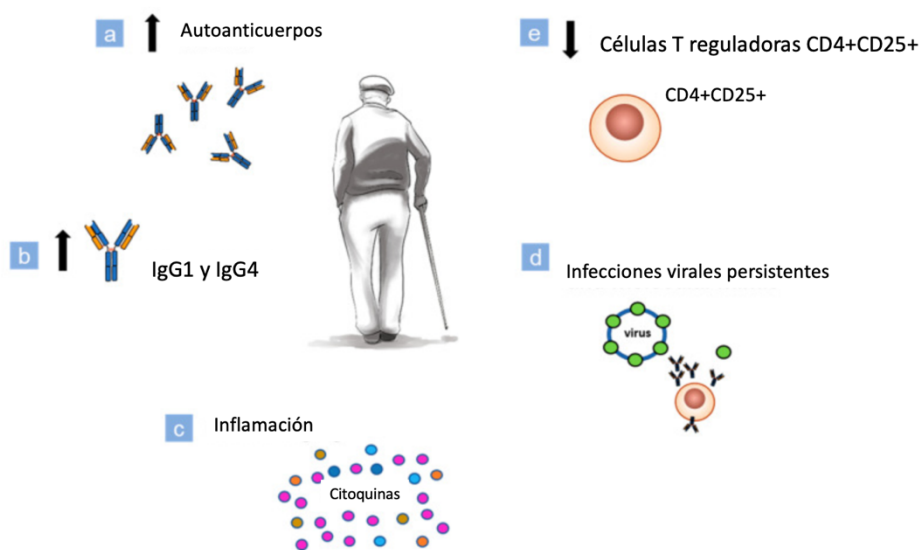


Figura 1. Mecanismos asociados al envejecimiento que podrían contribuir a la inducción del inicio del PA. Modificado de Moro, F *et al*, 2020.

### 3. Factores ambientales

Los factores físicos, como la radioterapia(37), la luz ultravioleta (38) y la terapia fotodinámica (39), también pueden relacionarse con la aparición de PA localizado o generalizado. Estos factores pueden cambiar la antigenicidad de la membrana basal y estimular la formación de autoanticuerpos. Un efecto inmunomodulador indirecto de la irradiación ionizante puede alterar el equilibrio entre las células T auxiliares y reguladoras

(40). Otros eventos, incluidos procedimientos quirúrgicos, traumatismos, quemaduras térmicas y picaduras de insectos, se han identificado como desencadenantes del PA (41).

#### 4. Fármacos

El PA relacionado con fármacos se puede dividir en PA inducida por fármacos y PA activada por fármacos. Ambos pueden iniciarse con fármacos sistémicos o tópicos. La resolución de lesiones, se llevará a cabo en aquellos casos en los cuales, las lesiones fueron inducidas por fármacos, pero no en las que fueron activadas por fármacos, razón por la cual es de suma importancia investigar el historial de fármacos utilizados por el paciente, y el periodo en el que han sido utilizados.

La edad de aparición suele ser más joven en la PA inducida por fármacos. Se han notificado más de 50 agentes como posibles agentes causales, incluidos antibióticos (especialmente los que contienen o liberan sulfhidrilo), inhibidores de la ECA, AINE, diuréticos (p. Ej., Captopril, furosemida y espironolactona), antidiabéticos, inhibidores del TNF y vacunas(42).

Los fármacos pueden actuar como haptenos antigénicos en la patogénesis de enfermedades autoinmunes. Al combinarse con moléculas en la lámina lúcida o la membrana basal, los epítomos ocultos pueden quedar expuestos e iniciar una respuesta autoinmune(43). El mimetismo molecular es otro mecanismo patogénico potencial para el PA relacionada con fármacos. Muchos fármacos pueden unirse al micro ARN, así como a otros reguladores de la transcripción y la traducción, provocando una inmunorregulación aberrante y el desarrollo de una respuesta autoinmune (44).

Se ha demostrado que las infecciones virales, como *Helicobacter pylori*, *Toxoplasma gondii*, VHB, VHC y CMV, podrían ser desencadenantes del PA(45). Los virus podrían desencadenar dichas manifestaciones clínicas mediante el mimetismo molecular, en el que las similitudes entre los péptidos virales y los autopéptidos de la piel y las membranas mucosas dan lugar a una respuesta inmunitaria contra los autoantígenos(46).

La creciente evidencia sugiere que los agentes orales antihiper glucémicos del grupo de inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (DPP4i), como sitagliptina, vildagliptina, linagliptina y alogliptina, pueden estar implicados en el desarrollo del PA(10). Un posible mecanismo es la inhibición de la plasmina por DPP4i, que altera la división apropiada de BP180, aumentando su antigenicidad. Los fármacos antipsicóticos, particularmente las fenotiazinas con cadenas laterales alifáticas, también se han asociado con un mayor riesgo de PA. (2)

### **Manifestaciones clínicas**

La presentación clásica de esta patología, se caracteriza clínicamente por ampollas tensas, serosas o hemorrágicas de 1-3 cm de diámetro que aparecen en piel eritematosa o aparentemente normal (47). Las vesículas o ampollas, ocasionalmente asumen patrones anulares y figurativos. En la fase previa a la aparición de ampollas, los signos y síntomas generalmente son inespecíficos, se presentan como prurito aislado, a veces intratable o asociado con excoriaciones, pápulas o lesiones urticarianas, que pueden persistir de semanas a meses(48)(7).

La enfermedad suele presentarse con una distribución simétrica, y los sitios de predilección incluyen la parte inferior del abdomen, las superficies flexoras de las extremidades, las ingles y las axilas. Las ampollas evolucionan hacia áreas erosionadas y con costras, y luego resuelven sin dejar cicatrices. Aunque los cambios posinflamatorios (milia, hiperpigmentación o hipopigmentación) pueden ser visibles(49).

Las regiones mucosas suelen afectarse en 10 a 25% de los pacientes (41). La mucosa oral se ve afectada con más frecuencia que la conjuntiva, la nariz, la faringe, el esófago y el área anogenital. El curso suele ser crónico con exacerbaciones y remisiones espontáneas, pero autolimitado con curación en unos pocos años. Las lesiones cutáneas o de las mucosas no suelen poner en peligro la vida, pero la mortalidad de los pacientes con PA, es alrededor de 6 veces mayor que la de la población sana de la misma edad(4).

En hasta el 20% de los pacientes con PA, las ampollas características no se desarrollan y las lesiones inespecíficas iniciales, que se mencionan anteriormente, permanecen como la



única manifestación. Esta presentación no clásica ha recibido el término "penfigoide cutáneo no ampoloso"(47).

La variante eczematososa, o no ampolosa, se presenta con pápulas eritematosas excoriadas, nódulos o placas eczematosas con prurito severo. Las pápulas y placas urticarianas pruriginosas son las principales características de la variante urticariana. El penfigoide nodularis se presenta con nódulos pruriginosos, parecidos a prurigo, en las extremidades distales de pacientes ancianos. Las ampollas suelen estar ausentes; si están presentes, pueden preceder o seguir al desarrollo de lesiones nodulares y surgir en sitios de lesiones nodulares o en piel no afectada(50).

Se podría presentar una variante vesicular, en la que se presentan múltiples vesículas agrupadas, pequeñas y tensas con una distribución simétrica que imita la dermatitis herpetiforme. El penfigoide dishidrosiforme se caracteriza por vesículas que se asemejan a pofólix, confinadas en el área palmoplantar y más tarde pueden extenderse a otras partes del cuerpo(41). El penfigoide vegetante es clínicamente similar al pénfigo vegetante con lesiones vegetativas y purulentas localizadas en áreas intertriginosas (47). La presentación eritodérmica de esta patología es rara, con o sin formación de ampollas.

El liquen plano penfigoide representa las características clínicas e histopatológicas de una superposición del liquen plano y PA. Afecta principalmente a grupos de edad más temprana y muestra un curso relativamente benigno. También se han descrito casos raros de PA similar al eritema multiforme y similar a la necrólisis epidérmica tóxica. Y aunque no existe una asociación clara de PA con neoplasias, las lesiones eritematosas figuradas pueden ser un signo de advertencia de una neoplasia maligna subyacente(51).

Esta patología ocurre con menos frecuencia en los niños. El PA infantil tiene características similares a las de los adultos; sin embargo, la afectación acral puede predominar en el cuadro clínico. Suele tener un buen pronóstico y se resuelve rápidamente tras el inicio del tratamiento(52).

El penfigoide de Brunsting-Perry se caracteriza por ampollas recurrentes limitadas a la región de la cabeza y el cuello. Por lo general, afecta a hombres de edad avanzada y las lesiones suelen resolver con cicatrices atróficas. Se considera una variante del penfigoide

ampollosa, del penfigoide de las membranas mucosas o de la epidermólisis ampollosa adquirida, ya que se han descrito varios autoantígenos diana como BP180, BP230, colágeno tipo VII, laminina-332 y desmoplaquinas(53).

La gravedad de la enfermedad puede definirse de acuerdo con el porcentaje de afectación de la superficie corporal, de la siguiente manera: menos del 10% como leve, del 10% al 30% como moderado y más del 30% como grave(54). Sin embargo, también se puede utilizar, como de manera reciente se indica, el índice de área de enfermedad del penfigoide bulloso (BPDAI)(55).

El BPDAI consta de dos componentes: objetiva y subjetiva (el prurito). El componente objetivo, tiene hasta 360 puntos e incluye ampollas o erosiones, lesiones urticariformes o eritematosas y afectación mucosa, cada una con un valor de hasta 120 puntos (ver figura 2). El componente subjetivo, que corresponde al prurito, cuenta de manera exclusiva, con hasta 30 puntos y tiene en cuenta, la gravedad subjetiva del prurito en las últimas 24 horas, semana y mes. El BPDAI ha sido validado en términos de su sensibilidad al cambio, precisión y validez externa por dos estudios separados. Los estudios mostraron que el BPDAI se correlacionó bien con la superficie de la piel eritematosa / eccematosa / urticariana del paciente, el número de ampollas nuevas diarias y los títulos de anti-BP180 probados mediante ELISA, pero no con los títulos de anti-BP230. También se ha informado que las confiabilidades entre evaluadores e intracalificadores del BPDAI son excelentes, y los altos coeficientes de correlación intraclase se detallaron en un resumen de la conferencia que resume sus resultados preliminares(56).

El BPDAI también se correlaciona estrechamente con los títulos de autoanticuerpos contra BP180, pero no con los títulos de autoanticuerpos contra BP230. Los pacientes con PA, con afectación de la mucosa suelen tener una enfermedad más grave que los pacientes sin afectación de la mucosa y presentan una puntuación de BPDAI más alta.

BPDAI					
PIEL	ACTIVIDAD		ACTIVIDAD		DAÑO
Localización anatómica	Erosiones / Ampollas	Número de lesiones si <3	Urticaria / Eritema / otras	Número de lesiones si <3	Pigmentación / otros
	0 Ausentes		0 Ausentes		0 Ausentes, 1 presentes
	1 1-3 lesiones, ninguna >1 cm diámetro		1 1-3 lesiones, ninguna >6 cm diámetro		
	2 1-3 lesiones, al menos una >1 cm diámetro		2 1-3 lesiones, al menos una >6 cm diámetro		
	3 >3 lesiones, ninguna >2 cm diámetro		3 >3 lesiones o al menos una > 10 cm diámetro		
	5 >3 lesiones y al menos una >6 cm diámetro		5 >3 lesiones y al menos una > 25 cm diámetro		
	10 >3 lesiones y al menos una > 5 cm diámetro, o toda un área anatómica		10 >3 lesiones y al menos una > 50 cm diámetro, o toda un área anatómica		
Cabeza					
Cuello					
Pecho					
Brazo izquierdo					
Brazo Derecho					
Manos					
Abdomen					
Genitales					
Espalda/nalgas					
Pierna izquierda					
Pierna derecha					
Pies					
Total piel	/ 120		/ 120		
MUCOSA	Erosión / Ampollas				
	1 1 lesión				
	2 2-3 lesiones				
	5 > 3 lesiones o 2 lesiones > 2 cm				
	10 toda un área				
Ojos					
Nariz					
Mucosa oral					
Paladar duro					
Paladar blando					
Mucosa gingival superior					
Mucosa gingival inferior					
Lengua					
Suelo de la boca					
Mucosa labial					
Faringe posterior					
Anogenital					
Total mucosa	/120				

Figura 2. índice de área de enfermedad del penfigoide bulloso (BPDAI). Modificado de Murrel, H *et al*, 2012.

El título de autoanticuerpos IgG contra el dominio NC16A de BP180 de pacientes con PA con afectación de la mucosa utilizando el ELISA también es más alto que el de los pacientes sin afectación de la mucosa. Estos datos sugieren que el grado de afectación de la mucosa puede ser un marcador de gravedad. Sobre la base de la literatura previa, una puntuación total de BPDAI  $\geq 56$  podría denotar "PA grave". Por tanto, el BPDAI puede considerarse un método intuitivo para reflejar la gravedad de la presentación clínica de los pacientes con PA(57).

## Diagnóstico

El diagnóstico del penfigoide ampolloso se basa en el escenario clínico y las pruebas de laboratorio. La histopatología revelará una escisión subepidérmica con un infiltrado inflamatorio perivascular superficial y numerosos eosinófilos.

La espongirosis y el infiltrado dérmico papilar superficial de eosinófilos sin vesiculación son rasgos característicos de las lesiones de urticaria y pueden indicar al dermatopatólogo un diagnóstico de penfigoide urticariano o prebulloso. En estos casos, los estudios de inmunofluorescencia directa son imperativos.(58)

La inmunofluorescencia directa implica la detección directa de autoanticuerpos unidos al tejido y es el estándar de oro de evaluación en enfermedades autoinmunes con ampollas. Deben obtenerse al menos 2 biopsias en sacabocados en el momento de la evaluación: una para enviar a tinción con hematoxilina y eosina, y la otra es de piel perilesional no afectada para inmunofluorescencia directa.

El patrón de IFD para el penfigoide ampollar mostrará el depósito de C3 e IgG en un patrón lineal homogéneo en la zona de la membrana basal. En las primeras etapas de esta enfermedad de la piel, solo C3 puede estar presente(3).

## Tratamiento

El tratamiento de la PA generalmente se ha dividido en enfermedad leve o localizada y moderada, grave o extensa según el número de nuevas ampollas por día(59). La eficacia de la terapia tópica con corticosteroides tópicos superpotentes en formas localizadas y moderadas de PA está respaldada por múltiples estudios de gran envergadura(60).

La viabilidad y las limitaciones de este régimen farmacológico son que, para algunos pacientes con PA, una aplicación tópica dos veces al día(61) en áreas extensas resulta difícil debido a la logística que conlleva. En las formas localizadas, no graves, los fármacos inmunomoduladores no inmunosupresores como la doxiciclina pueden considerarse una opción viable(62). Aunque no se comprende bien su mecanismo de acción exacto, la doxiciclina demostró no ser inferior a la prednisolona oral para el control de las ampollas a corto plazo y es más segura a largo plazo(63).

Para la forma extensa, los corticosteroides sistémicos son la opción principal, en la que se recomienda un régimen de prednisona oral de 0,5 a 0,75 mg/kg/día(50). Se ha discutido el uso de drogas inmunosupresoras; ciertos grupos recomiendan su uso solo como terapia de segunda línea, cuando falla la monoterapia con corticosteroides o si hay alguna contraindicación.

La terapia complementaria incluye la combinación con azatioprina, micofenolato de mofetilo, tetraciclinas más nicotinamida, metotrexato y dapsona(64). Los datos disponibles sugieren que el rituximab puede proporcionar beneficios clínicos para los pacientes con PA refractaria, aunque con menor eficacia.

Una interacción compleja de la activación del complemento de los autoanticuerpos IgG depositados en la zona de la membrana basal dérmica-epidérmica y la respuesta inflamatoria podría no estar completamente regulada por una regulación a la baja de las células B y una disminución en los títulos de autoanticuerpos(65).

Estudios recientes apoyan un papel patogénico de la IgE en el desarrollo de la PA. Esta hipótesis está avalada por el hallazgo de depósito de IgE en la zona de la membrana basal en pacientes con PA. Además, existe una correlación entre los niveles séricos de

autoanticuerpos IgE contra BP180 y la actividad de la enfermedad de PA. El uso de terapias dirigidas a IgE, como el omalizumab, ha demostrado ser prometedor en estudios recientes, con tasas de respuesta completa del 80% y un tiempo medio hasta la recurrencia de 3,4 meses(66).

### **Evolución y complicaciones**

El PA es una enfermedad crónica recidivante que afecta a personas de edad avanzada a menudo con múltiples comorbilidades y deterioro funcional. Las complicaciones relacionadas con la enfermedad, como la infección secundaria que conduce a la hospitalización y la sepsis, o los efectos adversos de los medicamentos necesarios para el control de la enfermedad, se traducen en una mortalidad 3,6 veces mayor que la población de la misma edad (67).

Esta enfermedad puede hacer que la piel del paciente sea frágil y susceptible a la invasión microbiana. Los pacientes deben evitar traumatismos en la piel. La higiene de la piel es un componente crucial para prevenir complicaciones, y los pacientes deben reconocer tanto las complicaciones como los eventos adversos del tratamiento para poder informarlos a su médico. También necesitan comprender la gravedad de la afección.

El penfigoide ampolloso es típicamente una enfermedad crónica con exacerbaciones impredecibles, con hasta un 30% de los pacientes afectados que recaen durante el primer año. Cuando se interrumpe el tratamiento, hasta el 50% de los pacientes pueden recaer dentro de los primeros tres meses después de la interrupción. La tasa de mortalidad aumenta en el penfigoide bulloso debido a que la población anciana se ve afectada, con una tasa de mortalidad de aproximadamente el 10% al 40% (68).

## CAPÍTULO 2: JUSTIFICACIÓN

La población costarricense experimenta a los 60 años de edad, una expectativa de vida de 23 años, y a los 80, una expectativa de vida de 8 años, con una esperanza de vida al nacer comparable con la de países desarrollados. Para el año 2030, se espera que haya un porcentaje de población adulta mayor (más de 65 años de edad), cercano al 15%, con fuerte tendencia al crecimiento sostenido y continuo hacia el 2100(69). Debido a esto es de vital importancia contar con información, y brindar un enfoque a patologías que se presentan en este grupo etario pues es posible que su incidencia vaya a mostrar un aumento en el futuro.

El PA, suele afectar a pacientes de edad avanzada, entre 60 y 80 años, sin embargo, puede presentarse a cualquier edad(50) y su diagnóstico requiere pruebas clínicas, histopatológicas e inmunológicas mediante la detección de autoanticuerpos unidos a tejidos y circulantes. Se reportan diversos desencadenantes de la enfermedad como el trauma, quemaduras, radioterapia, y radiación ultravioleta(7).

La incidencia anual de PA puede variar entre 2,4 y 21,7 casos nuevos por millón de personas, aumenta exponencialmente con la edad(5) y parece ser mayor en mujeres hasta los 75 años; a partir de entonces, la incidencia tiende a ser mayor en los hombres(70). Datos recientes de varios países apuntan a una tendencia al aumento de la incidencia de PA en las últimas década, asociado a la mejora de la esperanza de vida en los países involucrados, y el aumento concomitante de la demencia y otros trastornos neurológicos incapacitantes reconocidos como factores de riesgo principales para la PA entre los pacientes de edad avanzada.(5)(71)

El penfigoide ampolloso frecuentemente tiene un curso crónico. Los pacientes deben ser examinados clínicamente de manera regular hasta que logren una remisión clínica completa o hasta que se suspenda el tratamiento(48). El PA implica un aumento de la mortalidad con tasas de mortalidad a 1 año que van del 6 al 41% en diferentes cohortes (70). Los datos sobre la tasa de mortalidad estandarizada (SMR) indican un aumento de dicho rubro en pacientes con PA, que oscila entre 1.9 y 7.2. La edad avanzada, la ascendencia no blanca y la presencia de comorbilidad neurológica en la presentación son predictores de

mortalidad. Las infecciones son la principal causa de muerte en pacientes con PA y se observó una mayor tasa de mortalidad en pacientes tratados con prednisona a una dosis inicial mayor de 35 mg/día(5).

El aumento de la mortalidad dentro del primer año después del diagnóstico puede tener un trasfondo combinado. En muchas pautas, los corticosteroides sistémicos se enumeran como el tratamiento de primera línea y muchos pacientes con PA sufren de deterioro de la salud y tienen varias comorbilidades que incluyen diabetes y cardiopatía isquémica, así como hipertensión en el momento del diagnóstico. En pacientes con dicha patología, el tratamiento con corticosteroides sistémicos, podría aumentar el riesgo de muerte(5).

Con este estudio se logrará obtener información epidemiológica relevante acerca del comportamiento de los pacientes en nuestro país y de esta manera dimensionar el impacto y las posibles comorbilidades asociadas. Además de esto, se podrá describir la respuesta ante diferentes opciones terapéuticas de los pacientes, tomando en cuenta que los adultos mayores, suelen contar con el consumo de múltiples fármacos debido a patologías preexistentes, y la administración o adición de terapia sistémica debe ser brindada solo en casos necesarios.

#### Pregunta de la investigación:

¿Cuál es el perfil clínico de los pacientes con penfigoide ampolloso, valorados en el servicio de dermatología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia en el periodo de enero de 2007 a diciembre de 2016?

#### **Objetivo General:**

- Analizar el perfil clínico de los pacientes con penfigoide ampolloso en el servicio de Dermatología del Hospital Calderón Guardia en el periodo de enero de 2007 a diciembre de 2016



**Objetivos específicos:**

- Describir las características sociodemográficas y condición de salud de la población en estudio.
- Describir la evolución clínica de la población en estudio.
- Detallar el abordaje terapéutico de los pacientes con penfigoide ampolloso.

### CAPÍTULO 3: MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizará un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, a partir de información recopilada de la base de datos del servicio de patología del Hospital Calderón Guardia de la Caja Costarricense de Seguro Social, en asociación con datos obtenidos del expediente físico y digital de los pacientes con diagnóstico de penfigoide ampolloso en el periodo de enero de 2007 a diciembre de 2016.

- Se solicitará al departamento de Patología, la lista de pacientes con diagnóstico de Penfigoide ampolloso. Se recolectarán los datos en la hoja de recolección de datos y se asignará a cada paciente un número consecutivo.
- Almacenaje de los datos y confidencialidad. Se manejarán los datos de forma anónima. No se realizarán entrevistas, procedimientos, exámenes de laboratorio, o toma de biopsias diferentes de los datos que se encuentren consignados en el expediente.
- El almacenaje de datos se realizará en un documento digital con clave, resguardado únicamente en la computadora del investigador. Tendrán acceso a este documento el investigador principal y el tutor de la tesis. Los datos en la tabla de Excel tendrán únicamente un consecutivo para identificar a cada paciente y así mantener la confidencialidad del mismo.
- Todas las variables se recolectarán del expediente clínico (físico o EDUS).

#### **Tamaño de la muestra**

De acuerdo a la prevalencia estimada del penfigoide ampolloso en los registros multicéntricos, la misma se estima entre 2.7-27% de las poblaciones estudiadas(5). Al extrapolar la información del tamaño muestral en un estudio transversal epidemiológico con una población no limitada, usando una prevalencia del 15% de la proporción poblacional, con un intervalo de confianza del 95% y un margen de error del 5%, el tamaño muestral es de 196 casos .

Unlimited population: 
$$n = \frac{z^2 \times \hat{p}(1-\hat{p})}{\epsilon^2}$$

Donde: z es el valor z

$\epsilon$  es el margen de error

N es el tamaño poblacional

$\hat{p}$  es la proporción poblacional

De acuerdo a las características del estudio actual, se decide utilizar un muestreo por conveniencia del total de pacientes con el diagnóstico confirmado de penfigoide ampolloso en el Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia, de enero de 2007 a diciembre de 2016, que cumplan con los criterios de inclusión, ante la limitación actual de la pandemia para poder estructurar un estudio multicéntrico que pueda englobar a la muestra requerida, con una capacidad de muestreo para el período cercano a 30 pacientes (15% del total requerido).

#### **Criterios de inclusión**

1. Pacientes con diagnóstico histopatológico de penfigoide ampolloso diagnosticados por el servicio de patología en enero 2007 a diciembre 2016.
2. Rango de edad: pacientes mayores de 18 años
3. Género, etnia: no existe restricción en el enrolamiento de participantes que se basen en el género o la etnia del paciente.

#### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes en quienes no se localice expediente físico o digital con información requerida.
2. Pacientes menores de edad.
3. Pacientes con un subtipo de penfigoide diferente a penfigoide ampolloso

Con el fin de obtener la información, se confeccionó una hoja de recolección de datos. Los datos se recolectaron de forma codificada y a cada paciente se le asignó un número secuencial. Cabe mencionar que toda la información se resguardo de forma adecuada. Posteriormente se creó una base de datos en Excel que incluyó el marco muestral inicial y las variables a analizar, tanto cualitativas como cuantitativas: (Ver Anexo 1)

- Edad (años).
- Sexo
- Tipo de severidad del penfigoide
- Oportunidad en el diagnóstico
- Localización de las lesiones
- Inmunofluorescencia
- Tipo de tratamiento brindado
- Número de agentes sistémicos utilizados
- Patologías asociadas
- Estudios complementarios para descartar posible neoplasia asociada
- Detección o no de neoplasia asociada a dermatosis
- Mortalidad

### **Marco muestral**

Debido a la naturaleza del objetivo y pregunta del estudio se tomaran en cuenta todos los pacientes masculinos o femeninos, mayores de 18 años, con diagnóstico histopatológico de Penfigoide ampolloso en el Hospital Calderón Guardia de Enero de 2007 a Diciembre de 2016. No se aplicara una prueba estadística para determinar el tamaño de la muestra. Sin embargo se estiman de 20 a 30 pacientes.

## Análisis estadístico

Las variables categóricas nominales y ordinales se expresarán mediante conteos y porcentajes, mientras que las variables continuas (edad, número de lesiones, tiempo para el diagnóstico), se expresarán a través de media y su desviación estándar (DE), o mediana e intervalo intercuartil (IIC), de acuerdo a la distribución de normalidad de la misma (estimada por el estadístico de Shapiro Wilk).

Las comparaciones de asociación entre variables categóricas (dependiente: severidad del tipo de penfigoide, independientes: presencia de neoplasia, compromiso de mucosas, tipo de patrón histológico, comorbilidades, sexo, edad categorizada), así como dependiente dicotómica (muerte) vs. Independiente nominal (severidad del tipo de penfigoide), se analizarán mediante el estadístico de Fisher, con corrección de Yates.

Las comparaciones de asociación entre variables continuas y categóricas (dependiente: tiempo al diagnóstico vs. Independiente: sexo, compromiso de mucosa), se realizarán mediante la prueba de T de Student o el estadístico de U-Mann Whitney, de acuerdo a la distribución de normalidad. Para todas las pruebas se considera un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. Los análisis se realizarán utilizando el paquete estadístico SPSS versión 22.0, para Macintosh.

## CAPÍTULO 4: RESULTADOS

Se llevó a cabo el análisis de los expedientes clínicos de los pacientes con los criterios de inclusión previamente mencionados.

Se obtuvo un total de 29 pacientes, de los cuales, se tuvo que excluir 10 pacientes, pues no fue posible localizar dichos expedientes en el archivo de registros médicos, correspondientes a expedientes pasivos. Al total de pacientes enrolados, se les aplicó las técnicas de análisis de datos descritas en el apartado anterior.

**Tabla 1. Características generales pacientes con PA.**

	Penfigoide leve n=4 (%)	Penfigoide moderado n=10(%)	Penfigoide severo n=5 (%)	Total N=19 (%)	P
Edad, mediana (IIC)	67 (50-85)	81 (72-89)	73 (66-85)	77 (66-87)	0.41*
Femenino	2 (50.0)	7 (70.0)	2 (40.0)	11 (57.9)	0.51
Tiempo al diagnóstico, mediana días (IIC)	60 (25-82)	15 (10-52)	90 (26-150)	30 (14-60)	0.03*
<b>Patologías asociadas</b>					
Cardiovascular	2 (50.0)	6 (60.0)	4 (80.0)	12 (63.2)	0.62
Metabólica/endocrinológica	2 (50.0)	7 (70.0)	3 (60.0)	12 (63.2)	0.77
Psiquiátrica	0	2 (20.0)	1 (20.0)	3 (15.8)	0.62
Renal	2 (50.0)	1 (10.0)	0	3 (15.8)	0.09
Neurológica	1 (25.0)	4 (40.0)	2 (40.0)	7 (36.8)	0.86
<b>Clínica</b>					0.62
Piel exclusivo	4 (100)	8 (80.0)	4 (80.0)	16 (84.2)	
Piel y mucosas	0	2 (20.0)	1 (20.0)	3 (15.8)	
<b>Estudios complementarios para descartar neoplasias</b>	2 (50.0)	4 (40.0)	4 (80.0)	10 (52.6)	0.42
<b>Inmunofluorescencia Directa</b>					0.63
Negativa	1 (25.0)	1 (10.0)	1 (20.0)	3 (15.8)	
Positiva	1 (25.0)	3 (30.0)	3 (60.0)	7 (36.8)	
No realizada	2 (50.0)	6 (60.0)	1 (20.0)	9 (47.4)	
<b>Tratamiento</b>					<0.001
Tópico	4 (100)	0	0	4 (21.1)	
Sistémico	0	2 (20.0)	0	2 (10.5)	
Combinado	0	8 (80.0)	5 (100)	13 (68.4)	
Cantidad de agentes sistémicos, media (DE)	-	1 (0.4)	1 (1.3)	1.1 (1.6)	0.09*

\*Valor de P por U Mann Whitney Wilcoxon

IIC: intervalo intercuartil; DE: desviación estándar

Fuente: Base de datos

Tal como se menciona en la tabla 1, la mediana de edad de aparición fue de 77 años, sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de severidad, con edades que rondan entre los 50 y 89 años. Los pacientes incluyeron 11 (57,9%) mujeres y 8 (42,1%) hombres (ver figura 1).

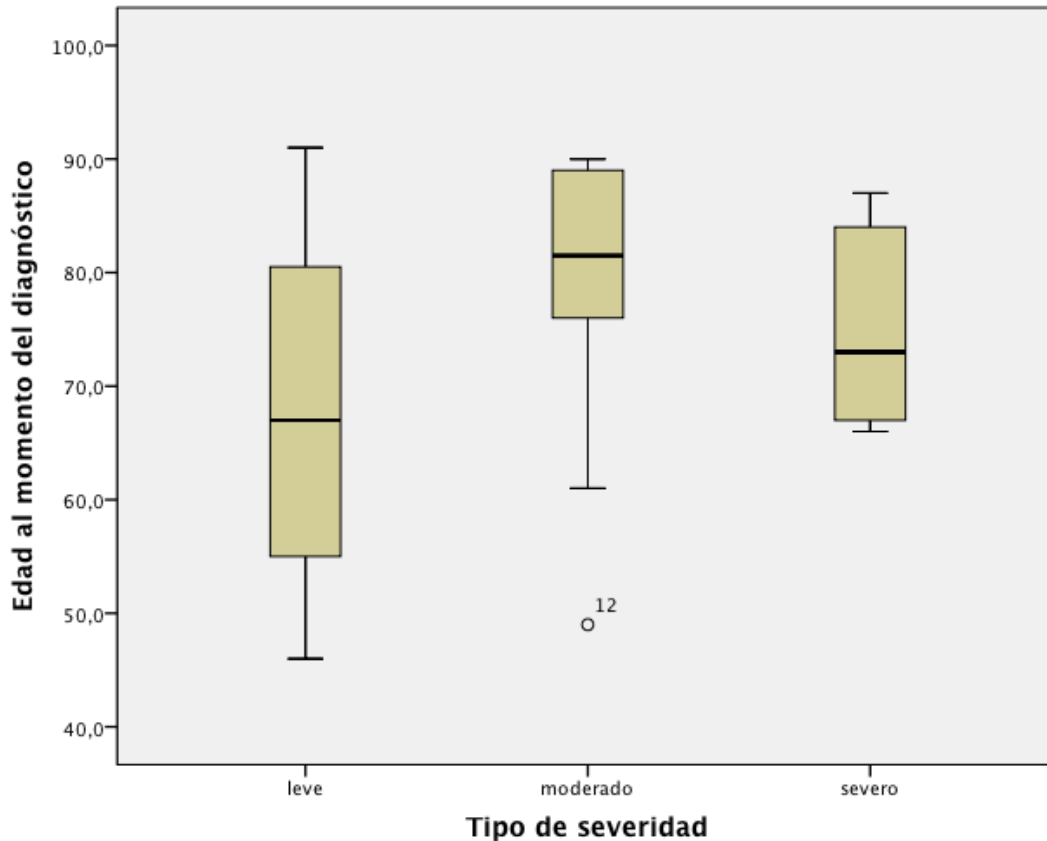


Figura 3. Edad al momento del diagnóstico de acuerdo con el tipo de severidad del PA.

En más de la mitad de los pacientes se encontraron patologías asociadas, dentro de las que sobresalen patologías cardiovasculares (63,2%), metabólicas o endocrinológica (63,2%), psiquiátricas (15,8%), neurológicas (36,8%) y renales (15,8%).

En cuanto a las patologías cardiovasculares, la hipertensión arterial, e infarto agudo de miocardio, fueron las dos patologías que se presentaron con mayor frecuencia y en el

caso de las alteraciones metabólicas o endocrinológicas, la obesidad, diabetes mellitus e hipotiroidismo, de manera predominante.

Dentro del apartado de comorbilidades renales, la enfermedad renal crónica correspondió a la totalidad de los casos, de manera llamativa en los 3 pacientes los que se presentó dicha patología, el estadio clínico fue avanzado (estadio IV-V).

La patología neurológica, estuvo presente en 7 de 19 pacientes, en la que se mencionan la enfermedad de parkinson, demencia vascular y antecedente de evento cerebro vascular, de manera predominante. Sin excluir, las alteraciones psiquiátricas, presentes en el 3 de 17 pacientes, correspondientes a depresión.

Tabla 2. Análisis de Mortalidad pacientes con PA.

	Mortalidad n=13 (%)	OR	IC 95%	P
<b>Severidad</b>				
• Leve	2 (15.4)	0.3	0.04-3.5	0.55
• Moderado	7 (53.8)	1.1	0.17-8.1	0.87
• Severo	4 (30.8)	2.2	0.19-25.7	0.51
Femenino	8 (61.5)	1.6	0.22-11.2	0.63
Lesiones en piel exclusivo	10 (76.9)	0.6	0.42-0.91	0.20
<b>Comorbilidades</b>				
• Cardiovasculares	10 (76.9)	6.6	0.79-56.2	0.06
• Metabólicas	9 (69.2)	2.2	0.31-16.4	0.42
• Psiquiátricas	3 (23.1)	0.6	0.42-0.91	0.20
• Renal	2 (15.4)	0.9	0.06-12.5	0.94
• Neurológica	6 (46.2)	4.2	0.38-47.6	0.21
<b>Tipo de tratamiento</b>				
• Tópico	2 (15.4)	0.3	0.04-3.5	0.37
• Sistémico	1 (7.7)	0.4	0.02-8.0	0.55
• Combinado	10 (76.9)	3.3	0.42-26.0	0.24

Fuente: Base de datos.

En cuanto a la presentación clínica, el 84,2% de los pacientes presentó afección cutánea exclusiva, mientras que 3 pacientes, equivalentes al 15,8% de los pacientes, se asoció, compromiso de regiones mucosas (de manera predominante en mucosa bucal).



La biopsia cutánea con inmunofluorescencia, se realizó en únicamente 10 (52,6%) de 19 pacientes, de los cuales, se logró detectar en 7 (70%) de de los pacientes, la presencia de IgG y C3 en el 100% de los casos, y únicamente en un caso se detectó de manera aislada, la presencia de C3.

En cuanto al manejo terapéutico, la totalidad de pacientes con penfigoide leve, ameritó únicamente, el uso de terapia tópica, con esteroides superpotentes, con lo que lograron obtener control de su enfermedad. A diferencia de los pacientes con penfigoide moderado, los cuales utilizaron tratamiento sistémico en la totalidad de los casos, y en el 80% de los casos, de manera combinada con tratamiento tópico. En cuanto al penfigoide severo, amerito tratamiento combinado en el 100% de los casos.

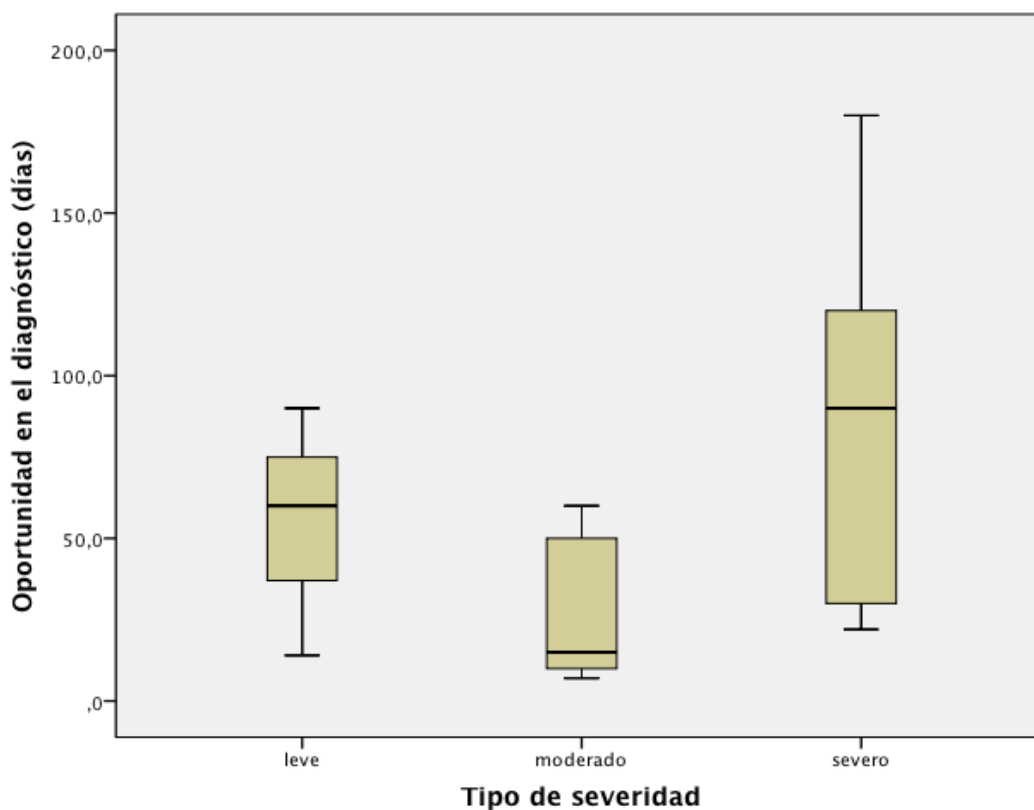


Figura 4. Oportunidad en el diagnóstico (días) de acuerdo con el tipo de severidad

Cabe destacar que, independientemente de la severidad de la patología, el 63% de los pacientes que utilizó terapia sistémica, requirió el uso de un único tipo de terapia sistémica, en su mayoría, brindada por esteroides sistémicos, y en su defecto por dapsona o metotrexate, con adecuada respuesta a tratamiento (ver figura 5).

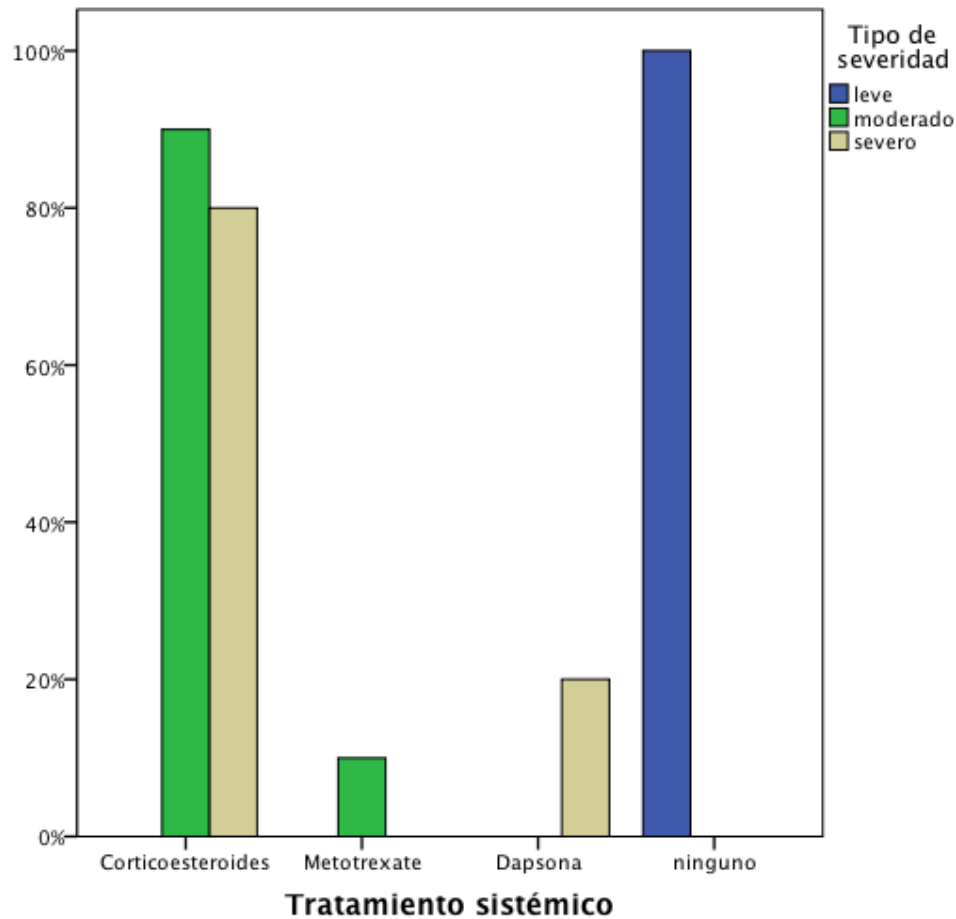


Figura 5. Tratamiento sistémico brindado de acuerdo con el tipo de severidad de PA.

No se presentó una diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad, con respecto a la severidad del cuadro clínico, tal y como se ejemplifica en la tabla 2, con un discreto predominio femenino en dicho rubro; de igual forma, sin diferencia significativa.

En pacientes fallecidos, 10 de 13 pacientes presentaron lesiones en piel de manera aislada, por lo que el compromiso de regiones asociado no fue predominante en este subgrupo de pacientes.

Las patologías cardiovasculares, metabólicas y neurológicas, correspondieron a las comorbilidades más asociadas a la mortalidad en los pacientes en estudio. En todas ellas, sin una significancia estadística.

Igualmente, sin diferencias estadísticamente significativas, el tratamiento más asociado a la mortalidad de pacientes, correspondió al tratamiento combinado, con fármacos tópicos y sistémicos en el 76,9% de los casos.

Para arribar al diagnóstico de estos pacientes, se requirió, en promedio 30 días (ver tabla 1 y figura 2). Con rangos amplios, especialmente en la presentación severa del penfigoide ampolloso, la cual ameritó en uno de los casos, hasta 150 días.

En cuanto a los estudios complementarios, que se realizaron en busca de una posible causa neoplásica asociada, se realizaron en 10 de 19 pacientes (52.6%) de la población en estudio. Estudios de cribaje no mostraron una uniformidad en la solicitud de estudios entre dichos objetos de estudios, sin embargo de de los estudios realizados, ninguno evidenció alteraciones o hallazgos que sugirieran una posible asociación paraneoplásica de la dermatosis.

## CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN

El PA es la enfermedad ampollosa autoinmune más común entre los ancianos. La mediana de edad de aparición durante el presente estudio fue de 77 años, bastante similar a la encontrada en estudios previos, 74 a 76 años en los estudios de Bernard(72), Zillikens(73), Parker(74), Cozzani(47), y Marazza y Cortes en Suiza(75), pero algo menor que la encontrada en el estudio del Reino Unido, donde se cuenta con un rango de edad, de 80 años(76). Uno de los criterios de inclusión de este estudio, fue edad mayor a 18 años, por lo que no se ve reflejado la incidencia de PA infantil.

La mayor incidencia de PA en los ancianos puede explicarse en parte por un sistema inmunológico alterado. La inmunosenescencia, definida como cambios en el sistema inmunológico relacionados con la edad, y su papel en el desarrollo de enfermedades autoinmunes entre los ancianos, es un tema importante de investigación científica(77). El sistema inmunológico innato y adaptativo cambia con el envejecimiento. Además de la inmunosenescencia, también existe la senescencia celular, un proceso relacionado con el desarrollo de algunas enfermedades relacionadas con la edad. Un cambio de fenotipo distinto de la célula es la adquisición del fenotipo de secreción asociado a la senescencia, que incluye factores inflamatorios, reguladores del crecimiento y remodeladores secretados.

Curiosamente, algunas de las citocinas reguladas positivamente por estos procesos propios del envejecimiento, son las mismas citocinas involucradas en la patogenia del PA: interleucina (IL)-1, IL-6 e IL-8, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y metaloproteinasas de matriz(77).

Se documentó la presencia en el estudio de 11 de 19 pacientes del sexo femenino, correspondiente al 57,9% (no estadísticamente significativo), concordante de igual manera con registros internacionales previos(78).

El tiempo promedio que se requirió para el diagnóstico de la patología en estudio fue de 30 días, siendo mas extenso el rango en el caso del penfigoide severo (26-150 días). Es importante recalcar, que debido al grupo etáreo en el que se presenta el PA, las consultas y la logística en general del manejo del paciente, podría ser compleja. El núcleo familiar y la red de apoyo con la que cuenta el paciente, es vital en estos casos, puesto que en muchas

ocasiones el desplazamiento incluso, del paciente hacia el centro médico, podría estar limitado y por ende, la atención médica, retrasarse o incluso no brindarse en momento oportuno.

Estudios anteriores han informado que ciertas comorbilidades, incluidas las enfermedades neurológicas, en particular la demencia, la enfermedad de Parkinson y el accidente cerebrovascular(68). La presencia de múltiples comorbilidades en nuestros pacientes, sin embargo ninguna de estas patologías mostró una presencia estadísticamente significativa o una asociación predominante. Se debe tener presente que la muestra obtenida, tampoco permite refutar o confirmar la existencia o no de dichas asociaciones en nuestra población.

Varios factores desencadenantes, como fármacos, quemaduras térmicas o eléctricas, procedimientos quirúrgicos, traumatismos, irradiación ultravioleta, radioterapia, preparaciones químicas, trasplantes e infecciones pueden inducir o exacerbar la enfermedad de la PA(12). A pesar de esto, en nuestro registro médicos, no se evidenció en ninguno de ellos, un posible origen causal en pacientes en estudio.

Las lesiones de la mucosa en el PA suelen estar restringidas a la mucosa oral y pueden observarse hasta en el 20% de los pacientes(67). No obstante, la frecuencia de afectación de la mucosa entre los pacientes con PA varía sustancialmente en diferentes cohortes de estudio. En Singapur se notificó una baja prevalencia del 5,7%(19), mientras que se observaron tasas de prevalencia más altas del 14,5% y 18,6% en Suiza(79) y el norte de Francia(77) , respectivamente. La afectación general de la mucosa observada en nuestra cohorte se encuentra dentro del rango de las cifras de la literatura, siendo del 15,8% de los casos.

Kridin *et al.* (2019), mencionan: " La afectación de las mucosas en el PA se asocia con enfermedad cutánea extensa, eosinofilia periférica y tratamiento más agresivo". Con respecto a la afirmación anterior, es difícil establecer, debido al tamaño de la muestra, si la severidad de la presentación en nuestra investigación, correlaciona o no con la afectación mucosa. No obstante, a manera de observación, en la totalidad de los casos categorizados

como leve, no se presentó afectación de la misma, a diferencia de los casos moderados y severos, ambos con 20% de afectación.

La relación entre el PA y la malignidad ha sido objeto de debate durante muchos años y todavía es controvertida. Algunos informes han sugerido una mayor frecuencia de ciertos carcinomas (p. Ej., Estómago, colon, próstata, mama y pulmón), así como trastornos linfoproliferativos(36)(25). Dado que la PA afecta predominantemente a los ancianos, se esperaba que hubiera una mayor frecuencia de neoplasias malignas que en la población general. Otros autores no encontraron relación entre la PA y la malignidad(80). En nuestro estudio, las neoplasias, no fueron representativas dentro de los antecedentes personales patológicos.

Debido a esta posible asociación con malignidad, a nivel mundial, muchos profesionales, realizan estudios de extensión en pacientes con penfigoide ampolloso. Dentro de los expedientes revisados, estos estudios de cribaje, fueron realizados en 11 de 19 pacientes, sin mostrar alteraciones en su totalidad. Algunos autores recomiendan el cribado del cáncer cuando existen manifestaciones sistémicas y presentaciones atípicas, como el inicio en una persona de mediana edad, evolución tórpida a pesar de tratamiento y manejo óptimo o signos y síntomas clínico que lo orienten(25).

El diagnóstico se basa en una cuidadosa correlación de las características clínicas sugestivas de PA con hallazgos inmunopatológicos. *Los autoanticuerpos in situ* y circulantes contra las proteínas hemidesmosomales pueden detectarse mediante inmunofluorescencia (IF) directa e indirecta, respectivamente. La inmunofluorescencia directa (DIF) se realiza en una muestra obtenida de piel perilesional; Los depósitos lineales de IgG y / o C3 a lo largo del ZMB son consistentes con el diagnóstico de PA, con una sensibilidad de acuerdo con estudios, que alcanza el 90%(49). Las muestras valoradas de nuestros pacientes, muestran hallazgos positivos en el 70% de las muestras procesadas y un 30%, no logró evidenciar autoanticuerpos in situ. Esto posiblemente, cuente con muchos factores asociados, en los que se involucran desde el sitio de toma de la biopsia, manipulación de la misma posterior a la toma y procesamiento posterior. Además de esto, no se logró realizar dicho estudio en 9

de 19 pacientes debido a que para su procesamiento, se requiere de personal y equipo, que en algunas ocasiones, por razones externas, no se cuenta con ellos en la totalidad del tiempo.

El tratamiento con corticosteroides sistémicos es considerado el tratamiento de primera línea para los pacientes con PA moderado y severo. Por otro lado y tal como se evidencia en el estudio, es posible lograr resolución de las lesiones en aquellos pacientes con un nivel leve de severidad. En el caso de los pacientes con una presentación moderada o severa, el 100% de los éstos, ameritó el uso de terapia sistémica para lograr obtener control de sus síntomas. El fármaco más utilizado, correspondió al esteroides (prednisolona).

Se debe recalcar, que el uso de esteroides sistémicos, a pesar de ser una excelente opción terapéutica en este pacientes, y que tal y como se muestra en análisis de mortalidad (ver tabla 2), en la que se evidencia la inexistencia de algún factor que muestre alguna variable firmemente ligada al aumento de mortalidad en estos pacientes, no está desprovista de efectos secundarios y es a menudo responsable de la exacerbación de enfermedades asociadas en la población de adultos mayores. Por lo que, el tratamiento en estos pacientes debe ser establecido de manera cuidadosa, procurando mantener su integridad, y brindar un adecuado monitoreo, especialmente en aquellos pacientes que ameriten fármacos inmunosupresores.

## CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES

- La edad de aparición de la enfermedad y el sexo de los pacientes, concuerdan con los datos bibliográficos internacionales.
- A pesar de la gran cantidad de comorbilidades en los pacientes enrolados en el presente estudio, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas.
- No se determinaron variables representativas, en asociación con la mortalidad de los pacientes con penfigoide ampolloso.
- No existe un consenso en cuanto a los estudios que se solicitan en pacientes de nuestro centro médico con penfigoide ampolloso, en el caso de que se desee descartar posible asociación paraneoplásica.
- Los estudios complementarios, realizados a pacientes en busca de patologías neoplásicas, no evidenciaron alteraciones en la totalidad de los casos.
- El diagnóstico de PA requiere una combinación de pruebas clínicas, histopatológicas e inmunológicas.
- En la práctica, la elección del tratamiento y el manejo general dependerá en gran medida del tipo de paciente ante el que nos encontramos.
- Los mecanismos patológicos implicados en la pérdida de la adhesión dermoepidérmica en pacientes con PA, secundaria a la unión de los autoanticuerpos no se comprenden completamente.
- El PA sigue siendo una enfermedad rara, y su incidencia aumenta exponencialmente en los ancianos.



## Limitaciones

El presente estudio cuenta con varias limitaciones, sobre todo por su naturaleza retrospectiva. Los datos de los pacientes se obtuvieron a través de los expedientes físicos, y de los registros del expediente electrónico. Podrían existir, por ende, sesgos en la información, principalmente ante la posibilidad de datos erróneos o ante la ausencia de algunos de los datos.

Además, por tratarse de una muestra pequeña y, en ocasiones no contarse con los datos completos de todos los pacientes, se limita la significancia estadística de los resultados obtenidos.

Hay una escasez de estudios demográficos y clínico-patológicos sobre diferentes enfermedades ampollas autoinmunes subepidérmicas en Costa Rica. El presente estudio describe las características demográficas y clínico-patológicas del penfigoide ampolloso, en comparación con otros países, por lo que, al tratarse de una patología con múltiples factores desencadenantes, podrían jugar un papel importante, factores autóctonos no conocidos previamente.

El sistema de clasificación del penfigoide ampolloso ha sido una cuestión de debate durante muchos años y una cuestión de debate ante muchos expertos, caso que se ve representado en los expedientes médicos de nuestros pacientes, en los que, en algunas ocasiones, la evolución clínica fue determinada, en algunos casos, de acuerdo con el porcentaje de superficie corporal afectada, y en otros, por el número de ampollas durante el periodo de observación, arrojando datos y variables muy heterogéneas.

## Recomendaciones

El uso de escalas, como el BPADI, permiten minimizar la subjetividad de la evaluación clínica, y es de gran utilidad para comparar resultados de forma fiable en el mismo paciente o con otros pacientes, y especialmente para comparar resultados de grupos distintos a nivel de estudios, por lo sería ideal que se utilicen de manera global en la evaluación y manejo de estos pacientes en el futuro.

## Anexos

### ANEXO 1. Cuadro de Operacionalización de variables.

Objetivo específico	Variable y definición conceptual	Indicador	Categorías	Criterios de Medición	Tipo de variable	Escala de Medición (Nominal, continua, discreta, razón)
Describir las características sociodemográficas y condición de salud de la población en estudio.	Edad: Cantidad de años cumplidos desde el día de nacimiento	Edad	No aplica	Años	Cuantitativa	Discreta
	Sexo	No aplica	Masculino Femenino	0: mujer 1: hombre	Categórica	Nominal
Describir las características sociodemográficas y condición de salud de la población en estudio.	Severidad de penfigoide ampolloso:	Porcentaje de área afectada	Leve Moderado Severa	0: leve 1: Moderado 2: Severo	Categórica	Ordinal
Describir la evolución clínica de los pacientes en estudio	Oportunidad en el diagnóstico: Tiempo transcurrido en días desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico	Días desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico	Número de días desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico	No aplica	Cuantitativa ordinal	Continua
Describir la evolución clínica de la población en estudio.	Inmunofluorescencia directa: técnica se realiza tras la obtención de una biopsia de piel o mucosas para determinar la presencia o ausencia de autoanticuerpos.	Uso de inmunofluorescencia en el diagnóstico de penfigoide ampolloso	Si No	0: No 1: Si	Categórica	Nominal

	Autoanticuerpos detectados en la inmunofluorescencia directa	Presencia o ausencia	IgG, C3, IgE, otros	0: IgG 1: C3 2: IgE 3: Otros	Categórica	Nominal
Describir la evolución clínica de la población en estudio	Compromiso de regiones mucosas: Ubicación anatómica de las ampollas, erosiones y/o costras en regiones mucosas asociado a lesiones cutáneas.	Compromiso de regiones mucosas	Si o no	No aplica	Categórica	Nominal
Detallar el abordaje terapéutico de los pacientes con penfigoide ampoloso	Tratamiento tópico/sistémico: Utilización de tratamiento tópico, sistémico o combinado	No aplica	1- Terapia tópica 2- Terapia sistémica 3- Combinado	No aplica	Cualitativa	Nominal
	Tratamiento sistémico: Agente farmacológico o sistémico utilizado	No aplica	1- Corticosteroides sistémicos. 2- Azatioprina. 3- Metotrexate. 4- Dapsona. 5- Tetraciclinas. 6- Otros.	No aplica	Cualitativa	Nominal
	Número de agentes sistémicos utilizados: Número de agentes sistémicos utilizados	No aplica	1- Uno 2- Dos 3- Tres 4- Cuatro o más	No aplica	Cuantitativa	Continua
Describir la evolución clínica de la población en estudio	Estudios complementarios para descartar posible neoplasia asociada: si se realizaron o no.	Cualquier estudio complementario que haya sido realizado para detectar una posible asociación	Si o no	No aplica	Categórica	Nominal

		paraneoplásica				
Describir la evolución clínica de la población en estudio	Detección de neoplasia asociada a dermatosis	No aplica	Si o no	No aplica	Categórica	Nominal
Describir las características sociodemográficas y condición de salud de la población en estudio	Patologías asociadas: Tipo de antecedente personal patológico presente a la hora del diagnóstico	No aplica	1- Infecciosa 2- Cardiovascular 3- Metabólica 4- Hematológica 5- Neurológica 6- Psiquiátrica 7- Renal 8- Hepática 9- Ósea 10- Neoplásica 11- Otras 12- Ninguna	No aplica	Cualitativa	Nominal
Describir la evolución clínica de la población en estudio	Muerte de pacientes: cantidad de pacientes fallecidos	Mortalidad	Vivo Muerte	0: Vivo 1: Muerte	Categórica	Nominal

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Garrido PM, Queirós CS, Travassos AR, Borges-Costa J, Filipe P. Emerging treatments for bullous pemphigoid. *J Dermatolog Treat* [Internet]. 2020;0(0):1–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2020.1782325>
2. Varpuluoma O, Försti AK, Jokelainen J, Turpeinen M, Timonen M, Huilaja L, et al. Vildagliptin Significantly Increases the Risk of Bullous Pemphigoid: A Finnish Nationwide Registry Study. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1659–61.
3. Hammers CM, Stanley JR. Recent Advances in Understanding Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2020;140(4):733–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2019.11.005>
4. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol*. 2012;132(8):1998–2004.
5. Pezzolo E, Naldi L. Epidemiology of major chronic inflammatory immune-related skin diseases in 2019. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2020;16(2):155–66. Available from: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1719833>
6. NAEMSE Standards & Practices Commit. Value of Continuing Medical Education in the Prehospital and Emergency Department. *Prehospital Emerg Care*. 2004;8(2):232–232.
7. Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E. Pemphigoid diseases: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Autoimmunity*. 2012;45(1):55–70.
8. Alpsoy E, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res*. 2015;307(4):291–8.
9. Kridin K, Shihade W, Bergman R. Mortality in patients with bullous pemphigoid: A retrospective cohort study, systematic review and meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2018;99(1):72–7.
10. Hung CT, Liu JS, Cheng CY, Chung CH, Chiang CP, Chien WC, et al. Increased risk of bullous pemphigoid in dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: A nationwide, population-

- based, cohort study in Taiwan. *J Dermatol.* 2020;47(3):245–50.
11. Masmoudi W, Vaillant M, Vassileva S, Patsatsi A, Quereux G, Moltrasio C, et al. International validation of the Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI) severity score and calculation of cut-off values for defining mild, moderate and severe type of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2020;
  12. Moro F, Fania L, Sinagra JLM, Salemme A, Di Zenzo G. Bullous pemphigoid: Trigger and predisposing factors. *Biomolecules.* 2020;10(10):1–29.
  13. Drago F, Nozza P, Casazza S, Brusati C, Bandelloni R, Rebora A. Human herpesviruses in bullous pemphigoid lesions [6]. *Br J Dermatol.* 2005;152(2):375–6.
  14. Esmaili N, Mortazavi H, Chams-Davatchi C, Daneshpazhooh M, Damavandi MR, Aryanian Z, et al. Association between HLA-DQB1\*03:01 and Bullous pemphigoid in Iranian patients. *Iran J Immunol.* 2013;10(1):1–9.
  15. Franco Brochado MJ, Nascimento DF, Saloum Deghaide NH, Donadi EA, Roselino AM. Data on HLA class I/II profile in Brazilian pemphigus patients. *Data Br.* 2016;8:364–74.
  16. Lai YC, Yew YW, Lambert WC. Bullous pemphigoid and its association with neurological diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(12):2007–15.
  17. Kokkonen N, Herukka SK, Huilaja L, Kokki M, Koivisto AM, Hartikainen P, et al. Increased Levels of the Bullous Pemphigoid BP180 Autoantibody Are Associated with More Severe Dementia in Alzheimer’s Disease. *J Invest Dermatol.* 2017;137(1):71–6.
  18. Taghipour K, Chi CC, Bhogal B, Groves RW, Venning V, Wojnarowska F. Immunopathological characteristics of patients with bullous pemphigoid and neurological disease. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014;28(5):569–73.
  19. Cai SCS, Allen JC, Lim YL, Chua SH, Tan SH, Tang MBY. Mortality of bullous pemphigoid in Singapore: Risk factors and causes of death in 359 patients seen at the National Skin Centre. *Br J Dermatol.* 2014;170(6):1319–26.
  20. Ohata C, Ishii N, Koga H, Fukuda S, Tateishi C, Tsuruta D, et al. Coexistence of

- autoimmune bullous diseases (AIBDs) and psoriasis: A series of 145 cases. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2015;73(1):50–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.016>
21. Ho YH, Hu HY, Chang YT, Li CP, Wu CY. Psoriasis is associated with increased risk of bullous pemphigoid: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *J Dermatol*. 2019;46(7):604–9.
  22. Dainichi T, Kabashima K. Interaction of psoriasis and bullous diseases. *Front Med*. 2018;5(AUG):1–9.
  23. Schulze F, Neumann K, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Malignancies in pemphigus and pemphigoid diseases. *J Invest Dermatol*. 2015;135(5):1445–7.
  24. Lucariello RJ, Villablanca SE, Mascaró JM, Reichel M. Association between bullous pemphigoid and malignancy: A meta-analysis. *Australas J Dermatol*. 2018;59(4):253–60.
  25. Ong E, Goldacre R, Hoang U, Sinclair R, Goldacre M. Associations between bullous pemphigoid and primary malignant cancers: An English national record linkage study, 1999–2011. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(1):75–80.
  26. Marzano A V., Tedeschi A, Polloni I, Crosti C, Cugno M. Prothrombotic state and impaired fibrinolysis in bullous pemphigoid, the most frequent autoimmune blistering disease. *Clin Exp Immunol*. 2013;171(1):76–81.
  27. De Amorim LCD, Maia FM, Rodrigues CEM. Stroke in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: Risk factors, clinical manifestations, neuroimaging, and treatment. *Lupus*. 2017;26(5):529–36.
  28. Cugno M, Marzano A V., Bucciarelli P, Balice Y, Cianchini G, Quaglino P, et al. Increased risk of venous thromboembolism in patients with bullous pemphigoid: The INVENTEP (INcidence of VENous Thromboembolism in bullous Pemphigoid) study. *Thromb Haemost*. 2016;115(1):193–9.
  29. Cugno M, Borghi A, Garcovich S, Marzano AV. Coagulation and skin autoimmunity. *Front Immunol*. 2019;10(JUN):1–11.
  30. Marzano A V., Tedeschi A, Berti E, Fanoni D, Crosti C, Cugno M. Activation of



- coagulation in bullous pemphigoid and other eosinophil-related inflammatory skin diseases. *Clin Exp Immunol*. 2011;165(1):44–50.
31. Watad A, Bragazzi NL, Adawi M, Amital H, Toubi E, Porat BS, et al. Autoimmunity in the Elderly: Insights from Basic Science and Clinics - A Mini-Review. *Gerontology*. 2017;63(6):515–23.
  32. Mehr R, Melamed D. Reversing B cell aging. *Aging (Albany NY)*. 2011;3(4):438–43.
  33. Pereira BI, Akbar AN. Convergence of innate and adaptive immunity during human aging. *Front Immunol*. 2016;7(NOV):1–9.
  34. Mellanby RJ, Thomas DC, Lamb J. Role of regulatory T-cells in autoimmunity. *Clin Sci*. 2009;116(8):639–49.
  35. Linehan E, Fitzgerald D. Ageing and the immune system: focus on macrophages. *Eur J Microbiol Immunol*. 2015;5(1):14–24.
  36. Grolleau-Julius A, Ray D, Yung RL. The role of epigenetics in aging and autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;39(1):42–50.
  37. Kluger N, Mandelin J, Santti K, Jeskanen L, Nuutinen P. Pemphigoïde bulleuse déclenchée par une radiothérapie pour un cancer du sein. *Press Medicale [Internet]*. 2017;46(1):128–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2016.09.019>
  38. Sacher C, König C, Scharffetter-Kochanek K, Krieg T, Hunzelmann N. Bullous pemphigoid in a patient treated with UVA-1 phototherapy for disseminated morphea. *Dermatology*. 2001;202(1):54–7.
  39. Rakvit P, Kerr AC, Ibbotson SH. Localized bullous pemphigoid induced by photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(5):251–3.
  40. Dănescu S, Chiorean R, MacOvei V, Sitaru C, Baican A. Role of physical factors in the pathogenesis of bullous pemphigoid: Case report series and a comprehensive review of the published work. *J Dermatol*. 2016;43(2):134–40.
  41. Bağcı IS, Horváth ON, Ruzicka T, Sárdy M. Bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2017;16(5):445–55.
  42. Heymann WR. Bullae for you: The increasing importance and implications of drug-

- induced bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2018;79(6):1026–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.09.038>
43. Takama H, Yoshida M, Izumi K, Yanagishita T, Muto J, Ohshima Y, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid: Recurrence with epitope spreading. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(10):983–4.
  44. Stavropoulos PG, Soura E, Antoniou C. Drug-induced pemphigoid: A review of the literature. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2014;28(9):1133–40.
  45. Jang H, Jin YJ, Yoon CH, Kim CW, Kim L. Bullous pemphigoid associated with chronic hepatitis C virus infection in a hepatitis B virus endemic area: A case report. *Med (United States)*. 2018;97(15).
  46. Baum H, Butler P, Davies H, Sternberg MJE, Burroughs AK. Autoimmune disease and molecular mimicry: an hypothesis. *Trends Biochem Sci*. 1993;18(4):140–4.
  47. Cozzani E, Gasparini G, Burlando M, Drago F, Parodi A. Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2015;14(5):438–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.006>
  48. Goletz S, Zillikens D, Schmidt E. Structural proteins of the dermal-epidermal junction targeted by autoantibodies in pemphigoid diseases. *Exp Dermatol*. 2017;26(12):1154–62.
  49. Miyamoto D, Santi CG, Aoki V, Maruta CW. Bullous pemphigoid. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2):133–46.
  50. Santi CG, Gripp AC, Roselino AM, Mello DS, Gordilho JO, de Marsillac PF, et al. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: Bullous pemphigoid, mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita – Brazilian society of dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2):33–47.
  51. Goldscheider I, Herzinger T, Varga R, Eming R, Ruzicka T, Flaig MJ, et al. Childhood lichen planus pemphigoides: Report of two cases treated successfully with systemic glucocorticoids and dapsone. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(6):751–3.
  52. De La Fuente S, Hernández-Martín Á, De Lucas R, González-Enseñat M, Vicente A,

- Colmenero I, et al. Postvaccination bullous pemphigoid in infancy: Report of three new cases and literature review. *Pediatr Dermatol*. 2013;30(6):741–4.
53. Jedlickova H, Niedermeier A, Zgaarová S, Hertl M. Brunsting-perry pemphigoid of the scalp with antibodies against laminin 332. *Dermatology*. 2011;222(3):193–5.
54. Amonchaisakda N, Aiempanakit K. Clinical characteristics, mortality, and prognostic factors for bullous pemphigoid in a Thai population. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(43):e22850.
55. Daneshpazhooh M, Ghiasi M, Lajevardi V, Nasiri N, Balighi K, Teimourpour A, et al. BPDAI and ABSIS correlate with serum anti-BP180 NC16A IgG but not with anti-BP230 IgG in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res [Internet]*. 2018;310(3):255–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-018-1817-9>
56. Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernández P, Mascaró-Galy JM. Penfigoide ampolloso: guía de manejo práctico. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(4):328–46.
57. Liu Y, Wang Y, Chen X, Jin H, Li L. Factors associated with the activity and severity of bullous pemphigoid: a review. *Ann Med*. 2020;52(3–4):55–62.
58. Yang M, Wu H, Zhao M, Chang C, Lu Q. The pathogenesis of bullous skin diseases. *J Transl Autoimmun [Internet]*. 2019;2(June):100014. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2019.100014>
59. Patel PM, Jones VA, Murray TN, Amber KT. A Review Comparing International Guidelines for the Management of Bullous Pemphigoid, Pemphigoid Gestationis, Mucous Membrane Pemphigoid, and Epidermolysis Bullosa Acquisita. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(4):557–65.
60. Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Df M, Wojnarowska F, Np K. Interventions for bullous pemphigoid: a summarised Cochrane review. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(4):449–50.
61. Eming R, Sticherling M, Hofmann SC, Hunzelmann N, Kern JS, Kramer H, et al. S2k-Leitlinie zur Therapie des Pemphigus vulgaris/foliaceus und des bullösen Pemphigoid. *JDDG - J Ger Soc Dermatology*. 2015;13(8):833–45.
62. Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E, et al.

- Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10079):1630–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30560-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30560-3)
63. Yamagami J. Recent advances in the understanding and treatment of pemphigus and pemphigoid [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research*. 2018;7(0):1–8.
  64. Sticherling M, Franke A, Aberer E, Gläser R, Hertl M, Pfeiffer C, et al. An open, multicentre, randomized clinical study in patients with bullous pemphigoid comparing methylprednisolone and azathioprine with methylprednisolone and dapsone. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1299–305.
  65. Kremer N, Snast I, Cohen ES, Hodak E, Mimouni D, Lapidot M, et al. Rituximab and Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of the Literature. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2019;20(2):209–16. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0401-6>
  66. Di Lernia V, Casanova DM, Goldust M, Ricci C. Pemphigus Vulgaris and Bullous Pemphigoid: Update on Diagnosis and Treatment. *Dermatol Pract Concept*. 2020;10(3):e2020050.
  67. Kridin K, Schwartz N, Cohen AD, Zelber-Sagi S. Mortality in bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis of standardized mortality ratios. *J Dermatol*. 2018;45(9):1094–100.
  68. Fichel F, Barbe C, Joly P, Bedane C, Vabres P, Truchetet F, et al. Clinical and immunologic factors associated with bullous pemphigoid relapse during the first year of treatment: A multicenter, prospective study. *JAMA Dermatology*. 2014;150(1):25–33.
  69. Morales-martínez F. The ageing process in Costa Rica: a current and future perspective. *Acta Med Costarric*. 2015;57(2):74–9.
  70. Kridin K, Bergman R. Association between bullous pemphigoid and psoriasis: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(2):370–2.
  71. Hübner F, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Prevalence and Age Distribution

- of Pemphigus and Pemphigoid Diseases in Germany. *J Invest Dermatol.* 2016;136(12):2495–8.
72. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, Bedane C, Arbeille B, Denoeux JP, et al. Incidence and Distribution of Subepidermal Autoimmune Bullous Skin Diseases in Three French Regions. *Arch Dermatol.* 1995;131(1):54–6.
73. Zillikens D, Wever S, Roth A, Weidenthaler Barth B, Hashimoto T, Bröcker EB. Incidence of Autoimmune Subepidermal Blistering Dermatoses in a Region of Central Germany. *Arch Dermatol.* 1995;131(8):957–8.
74. Parker SRS, Dyson S, Brisman S, Pennie M, Swerlick RA, Khan R, et al. Mortality of bullous pemphigoid: An evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in the general population in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(4):582–8.
75. Marazza G, Pham HC, Schärer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trüeb RM, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: A 2-year prospective study. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):861–8.
76. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris - Incidence and mortality in the UK: Population based cohort study. *Bmj.* 2008;337(7662):160–3.
77. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Page A Le, Frost EH, Cohen AA, et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: Friends or Foes? *Front Immunol.* 2018;8(JAN).
78. Wojnarowska F, Kirtschig G, Highet AS, Venning VA, Khumalo NP. Guidelines for the management of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2002;147(2):214–21.
79. Della Torre R, Combescure C, Cortés B, Marazza G, Beltraminelli H, Naldi L, et al. Clinical presentation and diagnostic delay in bullous pemphigoid: A prospective nationwide cohort. *Br J Dermatol.* 2012;167(5):1111–7.
80. Jedlickova H, Hlubinka M, Pavlik T, Semradova V, Budinska E, Vlasin Z. Bullous pemphigoid and internal diseases - A case-control study. *Eur J Dermatology.* 2010;20(1):96–101.

