

Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado

Caracterización Clínica de los pacientes con Pénfigo Vulgar, Foliáceo y Penfigoide Ampollosa en el Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología Dr. Raúl Blanco Cervantes desde el 2020 al primer semestre del 2024

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del comité de la especialidad en Dermatología para optar por el grado y título de especialista en Dermatología.

Dr. Luis Aguilar Chavarría.

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, San José, Costa Rica.

2025

Dedicatoria:

A mis padres Luis Aguilar Badilla y Marta Chavarría Rodríguez, a quienes les debo absolutamente todo lo que soy hoy en día.

A mis hermanos Tatiana, Adriano y Marisol, quienes siempre me guiaron por el mejor camino y apoyaron en todos los aspectos de la vida.

A Emerson Brenes, quién legalmente es mi cuñado, pero realmente es un hermano más.

A mis sobrinos Ignacio, Verónica y Samuel quienes me motivan indirectamente en ser un buen ejemplo a seguir en sus vidas.

A Fabiola Torres Conejo por su amor, apoyo y empatía en todo este proceso.

A mi gata Leia, que me acompañó en horas de mucho estudio y poco sueño en estos años.

Agradecimientos:

A mis amigos Jairo Cerdas, Liz Rodríguez, Ricardo González, Kenneth Montes, Lindsay Acuña y muchos más, quienes siempre brindaron su apoyo durante estos años en forma de cariño, bromas y celebraciones. ¡Salud!

A mi amiga Camila Martin, quien inició siendo una compañera de residencia y se convirtió mi amiga, en un apoyo emocional y académico en estos años. Una dermatóloga digna de mi eterna admiración con un brillante futuro por delante. Fue un honor ser tu compañero de residencia.

A la Dra. Eugenie Arguedas y la Dra. Sonia Koon, quienes siempre me enseñaron dermatología con calidad académica inigualable. Mi eterno agradecimiento por confiar en mí.

Al Dr. Marvin Céspedes y Dra. Catalina Segura, quienes me abrieron las puertas de la Dermatología el 5 de febrero del 2018 y siempre creyeron en mí.

A la Dra. Lourdes Víquez Dourmond por toda su ayuda, cariño y apoyo que me brindó cuando compartimos jornada laboral, almuerzos, tiempos de golosinas y charlas de consejos.

Al Servicio de Dermatología y Medicina Interna del Hospital Dr. Maximiliano Peralta Jiménez de Cartago, quienes me dieron el trabajo que me brindó la experiencia necesaria previo al inicio de la Residencia.

Al Dr. Geovanni Sandi, que de forma incondicional me brindó no solo su mano amiga sino también valiosos consejos para la vida que me espera.

Al Dr. Daniel Barquero. Sin su guía, esta tesis no existiría.

A todos mis compañeros y compañeras de Residencia de Dermatología, algunos por confiar en mis consejos y otros por tolerar mis aciertos y errores como Jefe de Residentes en estos años.

A todos mis tutores del Hospital México, Hospital Calderón Guardia, Hospital San Vicente de Paul, Hospital Nacional de Niños, Hospital Nacional Geriátrico, Hospital Monseñor Sanabria por dejarme absorber sus conocimientos y experiencias que demuestran la excelente calidad de dermatólogos que tenemos en Costa Rica.



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.

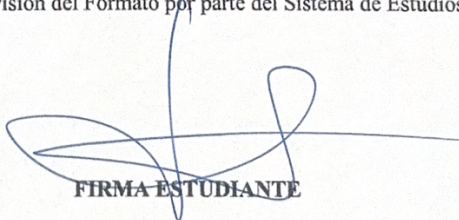
Yo, Luis Aguilar Chavarria, con cédula de identidad 114540719, en mi condición de autor del TFG titulado Caracterización Clínica de los pacientes con Penfigo Vulgar, Foliaceo y Penfigoide Ampolloso en el Hospital Nacional de Geriátria y Gerontología Dr. Raul Blanco Cervantes desde el 2020 al primer semestre del 2024

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).

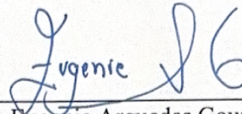
Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

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.

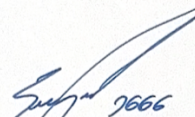

FIRMA ESTUDIANTE

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 318 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.

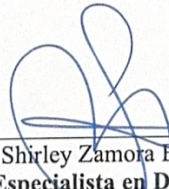
“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado Dermatología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Dermatología”



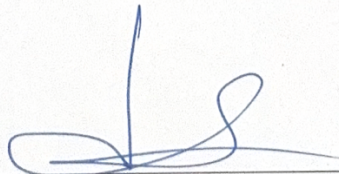
Dra. Eugenie Arguedas Gourzong
Médica Especialista en Geriatría y Dermatología
Coordinadora Nacional del Programa de Posgrado en Dermatología.



Dr. Said Fallas Moya
Médico Especialista en Dermatología
Tutor de Investigación.



Dra. Shirley Zamora Barquero
Médica Especialista en Dermatología
Lector de Tesis.



Luis Aguilar Chavarría.
Sustentante

Resumen

Introducción:

Las enfermedades ampollosas como el Pénfigo Vulgar, Pénfigo Foliáceo y Penfigoide, pueden llegar a afectar con mayor frecuencia a los adultos mayores con muy alta prevalencia, y en muchas ocasiones con enfermedades crónicas acompañantes que aumentan el riesgo de morbilidad de la enfermedad o por los tratamientos instaurado

El Hospital Nacional Geriátrico y Gerontológico cuenta con un servicio de Dermatología que valora y trata estas enfermedades en pacientes con otras comorbilidades.

Objetivo:

El principal objetivo es caracterizar clínica y epidemiológicamente los pacientes con enfermedades ampollosas que son valorados en el Hospital Nacional Geriátrico y de Gerontología. Como objetivos secundarios se busca identificar enfermedades crónicas relacionadas, medicamentos causantes, tiempo promedio de respuesta a tratamiento, relación entre mortalidad y grados de severidad y terapias de mantenimiento utilizadas.

Metodología:

Se realizó un análisis retrospectivo, descriptivo y observacional de los pacientes con códigos diagnósticos correspondientes a enfermedades ampollosas según el Expediente Digital Único en Salud en el período de enero 2020 a junio 2024. De una base de datos de 2672 casos nuevos en dicho período, solamente 30 tenían diagnóstico de enfermedades ampollosas. La muestra se redujo a 25 pacientes debido a que 5 cumplían con criterios de exclusión.

Resultados:

De un análisis de 25 pacientes, se identificó una fuerte prevalencia femenina del 80% así como el Penfigoide como la forma más frecuente en un 88% de la muestra con una media de edad de 79.9 años. Los esteroides orales a dosis no tipificada de peso fue el tratamiento de primera elección, con posterior uso de terapia de mantenimiento con otros inmunomoduladores en 68% de los casos. Los casos con mortalidad y morbilidad no tuvieron relación con dosis de esteroides inicial utilizada ni patologías de base, al igual que no se identificó algún factor de riesgo en los 7 pacientes que presentaron recidiva al disminuir la dosis de esteroide oral. El tiempo promedio de respuesta a tratamiento fue de 34.1 días.

Conclusiones:

Existe congruencia con la literatura internacional respecto a la prevalencia de genero, edad media de afectación y enfermedad ampollosa mas común con la población estudiada. No se logró identificar enfermedades que influyeran en el debut o en el grado de severidad, asi como tampoco el grado de severidad tuvo influencia en la tasa de mortalidad. El tiempo de respuesta a tratamiento difiere respecto a datos mundiales pero no influye directamente en la morbilidad ni mortalidad de la muestra analizada.

Abstract

Introduction:

Blistering diseases such as Pemphigus Vulgaris, Pemphigus Foliaceus, and Pemphigoid can more frequently affect older adults. This population often has various chronic diseases that cause greater fragility to underlying physiological aging. The National Geriatric and Gerontology Hospital has a Dermatology Service that evaluates and treats these diseases in patients with other comorbidities.

Objective:

The main objective is to clinically and epidemiologically characterize patients with blistering diseases who are evaluated at the National Geriatric and Gerontology Hospital. Secondary objectives are to identify related chronic diseases, causative medications, mean response time to treatment, the relationship between mortality and severity levels, and maintenance therapies used.

Methodology:

A retrospective, descriptive, and observational analysis was conducted of patients with diagnostic codes corresponding to blistering diseases according to the Single Digital Health Record from January 2020 to June 2024. From a database of 2,672 new cases during this period, only 30 were diagnosed with blistering diseases. The sample was reduced to 25 patients because 5 met exclusion criteria.

Results:

From an analysis of 25 patients, a high female prevalence of 80% was identified, with pemphigoid as the most common form in 88% of the sample, with a mean age of 79.9 years. Oral steroids at unspecified doses were the first-line treatment, followed by maintenance therapy with other immunomodulators in 68% of cases. The cases with mortality and morbidity were not related to the initial steroid dose used or underlying pathologies, nor were any risk factors identified in the 7 patients who experienced recurrence after decreasing the oral steroid dose.

Conclusions:

There is consistency with the international literature regarding gender prevalence, mean age at onset, and the most common blistering disease in the study population. No diseases were identified that influenced the onset or severity, nor did the severity influence the mortality rate. The response time to treatment differs from global data but does not directly influence morbidity or mortality in the analyzed sample.

Índice

Introducción	14
Definición	15
Epidemiología	16
Fisiopatología	17
Causas de Enfermedades Ampollosas.	18
Desencadenantes en Pénfigo	18
Desencadenantes en Penfigoide Ampolloso	20
Clínica	21
Pénfigo	21
Penfigoide Ampolloso	22
Pénfigo Para neoplásico	22
Diagnostico.	22
Tratamiento.	24
Pénfigo Vulgar Leve.	24
Pénfigo Foliáceo Leve.	24
Pénfigo Vulgar / Foliáceo Moderado a Severo	24
Penfigoide Ampolloso	25
Pénfigo Para neoplásico	26
Consideraciones durante el Tratamiento	26
Descenso de Dosis de Esteroides.	27
Recaídas.	27
Mortalidad	28
Motivos de Investigación.	29
Métodos de la Investigación.	30
Criterios de Inclusión.	30
Criterios de Exclusión	30
Forma de Recolección de Datos.	31
Limitantes	33
Análisis de los datos.	34
Cuadro 1	34

Cuadro 2	35
Figura 1:	36
Cuadro 3:	37
Cuadro 4	37
Figura 2	38
Cuadro 5:	39
Figura 3	40
Figura 4	41
Cuadro 6:	42
Cuadro 7	43
Figura 5:	44
Cuadro 8:	45
Cuadro 9:	46
Figura 6	47
Conclusiones.	48
Discusión de Resultados	49
Anexos	51
Escala de Severidad de Penfigo Vulgar o PDAI.	51
Escala de Severidad de Penfigoide Ampolloso o BPDAI	52
Bibliografía	53

Lista de Abreviaturas

Ac : anticuerpos.

Ag: antígenos.

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

ANA: Anticuerpos anti núcleo.

CCSS: caja costarricense del seguro social

Dsg: Desmogleína

EAA: Enfermedad ampollosa autoinmune.

EADV: European Academy of Dermatology and Venerology para Academia

Europea de Dermatología y Venereología

EDUS: expediente digital único en salud

HNGG: Hospital Nacional De Geriátría y Gerontología

INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censo

PA: Penfigoide Ampolloso

PF: Pénfigo Foliáceo

PV: Pénfigo Vulgar

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay para Ensayo inmune
absorbente ligado a enzimas.

PCR: proteína C reactiva

USB: universal serial bus

Introducción

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano, con un promedio de 1.75-1.82 m² llegando a cumplir incluso un 6% del peso corporal. Cumple diversas funciones como la protección ambiental e inmunológica, homeostasis y hasta influenciar en la apariencia estética de cada persona según su genética. Debido a su complejidad natural, es de esperar que pueda ser víctima de diversas enfermedades de origen infeccioso, traumático, inmunológico y neoplásicas. Dentro de las patologías de causa inmunitaria se encuentran las que pueden afectar la piel generando separación de los queratinocitos en la epidermis o bien del estrato epidérmico de la membrana basal generando clínicamente una vesícula o ampolla. En este grupo de enfermedades ampollosas se encuentran el Pénfigo Vulgar con su variante Foliáceo, el Penfigoide Ampoloso, Penfigoide Cicatrizal y las Dermatitis Lineal por IgA. Los adultos mayores son más propensos a presentar PV así como PA, con una presentación clínica más extensa, asociada a mayores complicaciones propias de la enfermedad o del tratamiento debido a su condición basal usualmente asociada a enfermedades crónicas desgastantes.

Los datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) del 2023 reflejan que en Costa Rica existen 710417 personas mayores de 65 años por lo que el 13.63% de la población es adulta mayor. La Caja Costarricense del Seguro Social cuenta solamente con un Hospital Nacional dedicado a la atención exclusiva de la población adulta mayor desde 1976 siendo este centro el Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología Dr. Raúl Blanco Cervantes. Cuenta con un servicio de Dermatología que realiza un promedio de 668 atenciones anuales en consulta externa (desde el año 2020 al 2024). Debido a este grueso de pacientes, es de esperar que enfermedades autoinmunes ampollosas sean valoradas en este centro incluso ameritando estancias hospitalarias.

La finalidad de este trabajo es dar a conocer el perfil clínico y epidemiológico de los pacientes con PV, PF y PA atendidos en el HNGG para tener un panorama de los factores de riesgo que comparten, la tasa de severidad de los casos, así como sus respuestas a tratamientos institucionales de primera línea y documentar la incidencia de complicaciones de estos tratamientos. Como objetivo secundario se espera identificar las características de los pacientes con enfermedad severa inicial que requirieron otras terapias asociadas debido a efectos adversos o falta de respuesta.

Definición

Las enfermedades ampollosas autoinmunes (EAA) se caracterizan por la formación de vesículas o ampollas clínicas debido a acanto-lisis en el estrato epidérmico o subepidérmico mediada por auto anticuerpos contra proteínas de adhesión. Las ampollas pueden ser flácidas o tensas y varían según el sitio de afectación histológico. Las enfermedades ampollosas autoinmunes más comunes son el Pénfigo Vulgar (con su variante de Pénfigo Foliáceo), Pénfigo Para neoplásico, Penfigoide Ampoloso, Penfigoide Cicatrizal y Enfermedad Lineal por IgA. Cada una con un perfil epidemiológico, autoinmune, clínico e histológico distinto. La población mayor suele ser la más afectada por los casos de PV y PA, con mayor tasa de complicaciones por la enfermedad o bien el tratamiento. El diagnóstico se basa en una sospecha clínica basada en la presencia de un síndrome ampoloso que justifique la toma de biopsias de una ampolla intacta y de piel perilesional para realizar inmunofluorescencia. En países con disponibilidad se puede realizar la medición sérica de diversos anticuerpos específicos mediante ELISA para cada uno de las enfermedades mencionadas como lo son el Desmogleínas 1 y 3, BP180, BP230, Laminina 332 entre otros. El tratamiento actual se basa en el apego a guías internacionales para el manejo del PV y PA, así como estudios observacionales que sustenten terapias comunes para las otras variantes de EAA. Los pilares del tratamiento se mantienen en el uso de esteroides orales a dosis plenas, inmunomoduladores como terapia ahorradora de esteroides y de mantenimiento, Dapsona con o sin esteroides tópicos potentes en casos leves y limitados o bien el uso de anticuerpos anti-CD20 como Rituximab para los casos de mayor severidad o complejidad.

Epidemiología

A nivel mundial, las EAA tienen una prevalencia de 14.5-20-4 casos por cada millón de habitantes con una incidencia hombre : mujer similar a nivel global (7). Los casos de PV pueden variar según las poblaciones estudiadas o reportadas siendo más frecuentes en los grupos étnicos de origen Judío Askenazi o Mediterráneo, pero en general se pueden encontrar reportes de hasta 16 casos por millón de habitantes al año. Las edades de mayor afectación son el rango de 45 – 65 años, con reportes de pacientes menores a dichas edades en un 30% (10). En regiones de Suramérica (Brasil, Perú y Colombia norte) se han reportado casos de Pénfigo Endémico asociado a un entorno ambiental, con una afectación del 3.4% de la población sin discriminación de géneros. En lo que respecta al PA, es la EAA más común a nivel mundial con una tasa de 2.5 a 13 casos por millón de habitantes al año, con ligera predominancia femenina y una edad promedio de 70 años. (2, 7). El PA suele tener más asociación con medicamentos de diversas familias como diuréticos, beta bloqueadores, AINES, antibióticos, entre otros (6). En lo que respecta a la mortalidad anual, a nivel mundial, reportes de Estados Unidos y Reino Unido indican un 3.2% en el PV y 23.5% en el PA, principalmente asociado a las enfermedades crónicas concomitantes (9, 11).

Fisiopatología

La piel está compuesta por las siguientes capas: epidermis, dermis e hipodermis. En la epidermis corresponde a la capa más externa compuesta por las células residentes queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y de Merkel. Los queratinocitos son abundantes células de origen ectodérmico, que proliferan en la capa basal en forma compacta para posteriormente migrar en forma ascendente perdiendo su capacidad de maduración hasta formar el estrato corneo que brinda protección y estabilidad a la piel. El estrato córneo está compuesto por queratinocitos apoptóticos, sin núcleo, con citoplasma lleno de queratina que al sustituir su membrana citoplasmática en el proceso de maduración se forman fuertes enlaces de filamentos intermedios de queratina que permiten mantener un escudo protector del ambiente, evitar la pérdida desmedida de agua transepidermica y regular procesos osmóticos. Todo esto soportado en una matriz lipídica de ceramidas, colesterol y ácidos grasos.

Los queratinocitos están unidos entre si gracias a complejos moleculares de adhesión llamados Desmosomas los cuales están formados por múltiples glucoproteínas transmembranas llamadas Desmogleínas y Desmocollinas. Los hemidesmosomas se encargan de unir los queratinocitos basales a la membrana basal dermoepidérmica. La presencia de anticuerpos contra desmogleínas de los desmosomas o contra componentes del hemidesmosoma generan enfermedades del grupo Pénfigo y Penfigoide, respectivamente.

En lo que respecta al PV, los anticuerpos que se generan son de tipo IgG4 dirigidos principalmente contra las desmogleínas 1 y/o 3 (7). La Dsg1 es la principal glucoproteína transmembrana en toda la piel queratinizada, mientras que la DSG 3 se encuentra en mucosas. La unión de anticuerpos a estas desmogleínas genera una inhibición de la función de adherencias de estas glucoproteínas llevando a separación de los queratinocitos. Si la DSG 3 está afectada, se pierden las uniones de los queratinocitos a nivel de mucosas y la DAG 1 se encarga de compensar la afectación en piel queratinizada. En los casos de PV mucocutáneo, ambas desmogleínas están afectadas.

Un desbalance entre los linfocitos T regulares y los linfocitos T Helper puede llevar a una pérdida de tolerancia que provoque la formación de anticuerpos dirigidos contra componentes de los hemidesmosomas. El anticuerpo BP 180 o Colágeno XVII va dirigido contra una glicoproteínas transmembrana de 180 KDA que funciona como anclaje a diversas proteínas extracelulares como la

pletina, Integrina $\alpha 6$, Laminina 5 y proteínas citoplasmáticas Laminina-5, Integrina $\beta 4$, Pletina, y otros (3, 7). Una vez que se pierde la función de dichas proteínas de enlaces, se forma una ampolla subepidérmica que clínicamente se traduce en una ampolla tensa. Estudios recientes han evidenciado un patrón inflamatorio Tipo 2 caracterizado por linfocitos Th2 que liberan IL-4, IL 5 e IL-13 y que en el 70-85% de los pacientes los anticuerpos involucrados son de tipo IgE. Estos hallazgos explican la presencia del importante infiltrado eosinofílico típico en los casos de PA, favorecido por la desgranulación de mastocitos por los IgE asociados y por la IL-5 encargada de prolongar la vida de los mismos (3). Los altos niveles de IL-31, liberada por los eosinófilos, explican el prurito intenso asociado en estos pacientes.

Causas de Enfermedades Ampollosas.

Si bien la mayoría de los casos de enfermedades del grupo Pénfigo o Penfigoide son de origen idiopático se han reconocido causas genéticas, infecciosas, para neoplásicas, medicamentosas y hasta geográficas como desencadenantes.

Desencadenantes en Pénfigo

- El PV clásicamente se ha asociado a etnias judías, de oriente medio y de Europa sureste. Se ha identificado que los pacientes con HLA-DRB1*0402, HLA-DRB1*14, HLADQB1*0503, HLA-DRB1*0302, and HLA-DRB1*08 tienen mayor predisposición de PV (9).
- Las vacunas de Influenza, Hepatitis B, Tétano y Rabia han sido reportadas como posibles gatillos de PV. En lo que respecta a las vacunas de COVID-19 (Comirnaty (BNT162b2), Vaxzevria, Spikevax, ChAdOx1 nCoV-19 y Sinopharm COVID-19 (BBIBP-CorV)) se han reportado 15 casos de PV y 7 de PF posterior a su aplicación (5, 10).
- Durante el embarazo puede existir una inclinación en la respuesta linfocítica hacia un perfil Th2 favorecido por los estrógenos que puede predisponer a producción de anticuerpos anti desmogleína y llevar a un Pénfigo (5).
- Si bien existe una variante clínica propia de Pénfigo Para neoplásico, diversos tipos de neoplasias hematológicas (Leucemia Crónica, Mieloma, Linfoma No Hodking) pueden ser gatillos de PV hasta en un

3.9% de los casos. Otros tipos de cáncer presentes como desencadenantes son oro faríngeo, gastrointestinal y de colon (5).

- Los virus que tienen una habilidad de epidermotropismo pueden desencadenar a la producción de anticuerpos como lo son los Virus de Herpes Simplex, Virus del Herpes 8 y Virus del Epstein Barr (9).
- Múltiples fármacos que tienen capacidad de unirse a proteínas de adherencia celular epitelial pueden desencadenar Pénfigo. Los más comunes son Penicilamina, Captopril, Cefalosporinas entre otros (9).
- La variante endémica de Pénfigo Foliáceo, *Fogo Selva gem*, ocurre en las zonas rurales de Brasil, Colombia y Túnez. Estas zonas tienen prevalencia de mosquitos del género *Simulium*, y se cree que un componente en la saliva transmitido durante la picadura induce la producción de anticuerpos anti-Dsg1 (8).
- Otros desencadenantes reportados: estrés emocional, radiación ultravioleta, Tiroiditis de Hashimoto, alimentos como nueces, con contenido de Tiol (ajo, puerro, cebolla, cebollino), con fenoles (pimienta negra, mango, chile), con taninos (vino, frutos rojos, te), entre otros (9).

Desencadenantes en Penfigoide Ampolloso

- En lo que respecta al PA, los complejos de HLA clase II son los más asociados con dicha enfermedad ampollosa, especial el HLA-DQB1*03:01. Recientemente se ha identificado que los alelos Clase I y II predisponen a los Chinos de Dinastía Han a PA(6).
- El PA tiene desencadenantes compartidos con el PV como lo son las vacunas, las infecciones, radiación terapéutica, factores físicos como el estrés o el trauma cutáneo y radiación ultravioleta. Aun así, son desencadenantes poco frecuentes (6).
- Los fármacos juegan un papel más predominante como desencadenantes de PA. Existen diversas teorías de cómo se desarrollan los anticuerpos anti BP debido a un medicamento. Una de las teorías corresponde a la Hipótesis de los 2 pasos en la cual se expone que la interacción entre 2 fármacos molecularmente similar pueden inducir la respuesta inmune cruzada. Otra teoría propuesta indica que los fármacos que tengan bajo peso molecular pueden ser reconocidos por el complejo mayor de histocompatibilidad o por receptores de Linfocitos T lo que llevaría a la producción de anticuerpos cruzados. En el caso de los anticuerpos monoclonales inhibidores del punto de control inmunitario PD-1 utilizados para tratar neoplasias avanzadas como Melanoma o Carcinoma Epidermoide pueden generar PA debido a una amplitud de la respuesta inmune de los linfocitos T estimulada por el fármaco (6).
- Dentro de los fármacos más frecuentemente asociados están: furosemida, espironolactona, captopril, anti DPP-4, ciprofloxacina, amoxicilina, D-Penicilamina, entre muchos otros (1, 2).

Clínica

Pénfigo

El PV puede iniciar con un compromiso mucoso exclusivo en un 50-70% de los pacientes, para posteriormente generalizarse a otras mucosas y piel. La mucosa oral suele ser la más afectada en forma de una gingivitis descamativa y formación de erosiones en paladar blando, mucosa yugal y lengua. Otras mucosas que se pueden afectar son la conjuntival, nasal y genital. Los pacientes que inician con compromiso cutáneo tienen un 90% de posibilidades de tener afectación mucosa en algún momento del curso de la enfermedad (4). La afectación cutánea se caracteriza por la formación súbita de ampollas flácidas que fácilmente se rompen. Las erosiones pueden llegar a confluir formando grandes áreas de piel desnuda. Los signos clínicos de Nikolsky y Hasboe Hansen corresponden en hacer presión horizontal con el pulgar en piel sana y presión vertical en piel sana para formar una nueva ampolla, respectivamente. Todas estas lesiones tienen un inicio de predilección en tronco para posterior afectación en cualquier zona del cuerpo. Las erosiones resultantes presentan formación de costras serohemáticas con frecuencia y poca tendencia a curación espontánea (7). La variante de PV Vegetante corresponde a un 1-2% de los casos, con la formación de costras y placas vegetantes en las lesiones intertriginosas de PV (variante de Neumann) o la forma leve de placas vegetantes que inician con pústulas (variante de Hallopeu) (4). El compromiso de piel cabelluda está presente en un 60% de los pacientes debido a que la Dsg 3 está presente en todas las capas de la vaina radicular externa y en medula del folículo piloso. La presentación clínica suele ser con grandes placas oleosas, amarillentas y costrosas con base eritematosa. Por la naturaleza de estas lesiones es común un olor similar a humedad. Se genera un fenómeno llamado Efluvio Anágeno Normal en el cual se desprende el cabello con la vaina radicular intacta debido a la inflamación de piel (9). La variante de Pénfigo Foliáceo o Superficial suele afectar más a hombres, en forma de placas eritematodescamativas o costrosas en piel de predominancia seboreica (piel cabelluda, de la barba, centro tórax). Dentro de sus variantes se encuentra la variante endémica Fogo Salva gem, caracterizada por ampollas y erosiones en áreas seboreicas y el Síndrome de Senear – Usher. Este último es un traslape con Lupus Eritematoso ya que asocia la formación de lesiones en placas eritematosas malares en forma de mariposa que pueden avanzar a

placas vegetantes o costrosas, afectación en áreas foto expuestas, una IFD positiva en la unión dermoepidérmica y un 30-80% de presencia de anticuerpos anti núcleo (ANA) (12).

Penfigoide Ampoloso

En el PA es común que exista una afectación en pacientes de una edad promedio de 70 años o hasta más, con una presentación clínica muy variada. Los pacientes pueden cursar con una fase inicial inespecífica caracterizada por prurito sin lesiones o asociado a pápulas o placas urticariformes. Posteriormente se forman ampollas tensas con líquido seroso. Los sitios de mayor afectación son las áreas flexoras de las extremidades, tronco inferior y axilas. En un 10-30% pueden tener afectación mucosa. Las lesiones pueden sanar con hiperpigmentación post inflamatoria o milia, pero sin cicatrización (1). En un 20% de los casos ocurre un Penfigoide No Buloso, caracterizado solamente por lesiones eccematosas, urticariformes o nodulares.

Pénfigo Para neoplásico

Se cree que se produce debido a una reacción cruzada por moléculas cancerígenas. La principal característica es una mucositis o gingivitis hemorrágica persistente y rebelde al tratamiento. Los signos cutáneos suelen ser inespecíficos y variables como maculas eritematosas, pápulas liquenoides, erosiones, ampollas flácidas o lesiones similares a un eritema multiforme. Suele asociarse con neoplasias como el Linfoma No Hodking y Leucemia Linfocítica Crónica, así como enfermedad de Castleman, Macroglobulinemia de Waldstrom y Sarcomas.

Diagnostico.

El proceso diagnóstico de una enfermedad ampollosa se debe basar en una correcta historia clínica, una amplia anamnesis por aparatos y sistemas para identificar síntomas de enfermedades asociadas o alguna señal de enfermedad neoplásica conjunta, laboratorios generales como hemograma, bioquímica renal y hepática. Se deben descartar embarazo en mujeres de edad fértil así como enfermedades infecciosas latentes que peligren una reactivación con el tratamiento inmunomodulador como Hepatitis o Tuberculosis. Si existieran datos clínicos de infección se recomienda realizar reactivos de fase aguda

(Proteína C Reactiva o Procalcitonina) y hemocultivos. En caso que se considere tratamiento con Dapsona se recomienda tener hemograma, niveles de G6PD (no disponibles a nivel institucional) y metahemoglobinemia base previo al comienzo del medicamento.

El pilar del diagnóstico es la realización de una biopsia de piel de una ampolla intacta o del borde de una de mayor tamaño que sea reciente (idealmente menor a 24 horas) con otra muestra de piel para Inmunofluorescencia Directa de piel perilesional sana (4). La biopsia de la ampolla debe manejarse con sumo cuidado para intentar conservar el área de acantolisis esperable, y conservarse en solución de formol al 10% para su proceso en cortes coronales. La muestra para IFD debe ser protegida de la luz solar, conservada en solución salina o Solución de Michel para su procesamiento inmediato (9).

A nivel de histología de PV se evidencia una acantolisis o separación de las células epidérmicas a nivel del estrato espinoso o bien supra basal, sin necrosis de queratinocitos. A nivel de dermis es esperable un infiltrado moderado de eosinófilos y/o mononucleares. En el PF es difícil visualizar la acantolisis, pero cuando está presente lo hacen en la capa granulosa o adyacente a ella. El pénfigo para neoplásico muestra un polimorfismo de patrones histológicos ya que puede presentar acantolisis asociada a infiltrados linfocíticos, necrosis de queratinocitos o incluso un patrón liquenoide asociado. En la IFD se evidencia depósito de IgG (subtipo 4) a lo largo de la membrana basal en el 100% de los casos, sin C3 debido a que las IgG4 no fijan complemento (7). Es de considerar que la IFD tiene una sensibilidad de un 94% pero especificidad de un 36% por lo que si bien es confirmatoria, tiene una alta tasa de falsos negativos. En el PV se puede recurrir a solicitar una muestra sanguínea periférica o saliva para realización de enzimo-inmunoanálisis de adsorción (ELISA por sus siglas en inglés) para detectar anticuerpos contra Dsg1 o Dsg3 con una correlación clínica con severidad y una especificidad del 90% (9). Dicho estudio no se encuentra disponible en Costa Rica a nivel institucional o comercial privado.

En lo que respecta el PA, la histología nos revela una ampolla subepidérmica con un infiltrado mixto de neutrófilos y eosinófilos en dermis. Incluso dicho infiltrado está presente en fases pre ampollosas. La IFD nos revela una depósitos lineales y finos de IgG + C3 a lo largo de la membrana basal. También existen pruebas ELISA para detectar anticuerpos séricos de BP180 o BP230 con la misma especificidad de las pruebas para PV.

Como parte del proceso diagnóstico, también se recomienda la recolección de datos clínicos para las 2 escalas de puntuación validadas: Pemphigus Disease Area Index (PDAI), Bullous Pemphigoid Disease Area Index (BPDAI) o Autoimmune Bullous Skin Intensity and Severity Score (ABSIS) (13). Dichos sistemas de puntuación pueden tener un tiempo medio de realización de 5.8 minutos. También está aceptado el uso del Superficie de Área Corporal Afectada en porcentajes para guiar el tratamiento según las guías vigentes.

Tratamiento.

Pénfigo Vulgar Leve.

Corresponde a un PV con un ASC menor del 10% sin afectación mucosa o bien un PDAI de 15 puntos o menos. Las guías actuales de manejo de Pénfigo por parte de European Academy of Dermatology and Venerology (EADV) recomiendan como primera línea el uso de Rituximab 1 gr en infusión IV en la semana 0 y semana 2. Dicha terapia se puede acompañar o no del uso de Prednisolona a 0.5 mg/kg/d. En caso de no disponer de Rituximab, se puede optar como Primera Línea Prednisolona 0.5-1 mg/kg/día combinado con Azatioprina 2 mg/kg/día o Micofelonato Mofe tilo 2 gr / día VO. (13)

Pénfigo Foliáceo Leve.

Esta es la única presentación clínica en la cual es recomendado el uso de esteroides tópicos de alta potencia en lesiones localizadas o en combinación con el tratamiento sistémico con Dapsona a dosis de 50-100 mg. También se encuentra validado el uso de Prednisolona a dosis de 0.5 mg/kg/día. En caso de ausencia de respuesta se puede utilizar Rituximab. (13)

Pénfigo Vulgar / Foliáceo Moderado a Severo

Corresponde a casos con un ASC mayor del 10%, afectación mucosa o PDAI mayor de 15 puntos pero menor de 45 puntos (moderado) o mayor de 45 puntos (severo). La primera línea de tratamiento se mantiene con Rituximab a dosis como descrita pero con un aumento de la Prednisolona asociada a 1-1.5 mg/kg/día. (13). Aquellos pacientes con puntaje mayor de 45 puntos deben

recibir 2 dosis de 1 gramo de Rituximab separadas por una semana a los 6 meses aun así estén en remisión de la enfermedad y tengan o no anticuerpos anti-Dsg elevados (según disponibilidad de comprobarlos). Los pacientes que lograron remisión de la enfermedad con Rituximab, deben recibir una infusión de 500 mg al mes 12 y mes 18. (13).

Penfigoide Ampolloso

Se debe clasificar la severidad del paciente usando según la herramienta BPDAI. En puntajes menores de 20 puntos es aceptado el uso de esteroides tópicos de alta potencia hasta un total de 20 – 30 gramos cada 12 – 24 hrs hasta obtener un control de la enfermedad, definido como la ausencia de nuevas lesiones y el comienzo de la cicatrización de las actuales (14). Una vez logrado dicho punto se recomienda continuar dosis inicial hasta 15 días para comenzar con el descenso gradual en un periodo de 4 – 12 meses de la siguiente manera:

- Primer Mes: dosis diaria
- Segundo Mes: cada 2 días
- Tercer Mes: 2 veces por semana
- Cuarto Mes: una vez por semana

En los casos con puntaje de BPDAI mayor a 20 puntos se recomienda tratamiento sistémico con Prednisolona 0.5 mg/kg/día para lograr un control de la enfermedad a los 21 días en un 75%, 69% y 46% en los casos leves, moderados y severos respectivamente. En los casos moderados (BPDAI mayor a 20 puntos pero menor a 57 puntos) esta aceptado como segunda línea el uso de Doxiciclina 100 mg cada 12 horas o Dapsona 100 mg al día VO. En los casos de un puntaje BPDAI mayor a 57 puntos se clasifica como un caso severo por lo que la dosis de Prednisolona puede ser hasta 0.75 mg/peso/día o una dosis de 0.5 mg/kg/día combinada con esteroides tópicos de alta potencia (14).

De momento el uso de inmunomoduladores como Azatioprina, Micofelonato o Metotrexato no ha brindado evidencia sólida para uso de primera línea en el PA. Dichos tratamientos están reservados para pacientes con enfermedad resistente o comorbilidades que impiden el uso de esteroides. Sucede una situación similar con el uso de biológicos como Rituximab, Omalizumab, Dupilumab o incluso Inmunoglobulina IV. Dichas terapias pueden usarse

individualizando el caso de cada paciente como aquellos con enfermedad esteroide dependiente o recalcitrante (14).

Pénfigo Para neoplásico

El Pénfigo Para neoplásico tiene un pronóstico malo debido a la neoplasia asociada. Si bien el tratamiento del cáncer asociado brinda mejoría clínica del Pénfigo, puede durar 6 a 12 meses en lograrse. Las recomendaciones de PV pueden extrapolarse para uso en esta presentación.

Consideraciones durante el Tratamiento

Todo paciente que amerite tratamiento con esteroides sistémicos debe tener un control regular para monitorizar efectos adversos inmediatos como lo es alteración cognitiva o psicosis, hiperglicemia, hipertensión, trastornos del metabolismo del potasio, aumento de riesgo de ulcera péptica, catarata, desarrollo de síndrome de Cushing a futuro próximo, entre otros. La suplementación con Calcio y Vitamina D se debe considerar en todos los pacientes que van a recibir terapia con corticoesteroides por más de 3 meses (16). Los pacientes se deberían someter a estudios para determinar el riesgo de fractura como Densitometría Ósea al iniciar la terapia. Si el riesgo de fractura es moderado se podría considerar el tratamiento con anti resortivos; pero en pacientes con riesgo Alto y Muy Alto de Fractura se recomienda fuertemente dar tratamiento anti resortivo (16). Si bien los estudios sobre profilaxis contra Neumonía por Pneumocistys Jirovecci se han centrado en paciente inmunosupresor por Depleción de CD4 o enfermedades hematológicas, hay evidencia sobre recomendar profilaxis por un año en pacientes que van utilizar Rituximab a dosis de un comprimido de doble fuerza de Trimetropim Sulfametoxazol 3 veces por semana (15). En países de regiones tropicales se recomienda desparasitar al paciente con Ivermectina y Albendazol a dosis usuales para prevenir progresión de infecciones parasitarias silentes.

Descenso de Dosis de Esteroides.

Una vez que un paciente logra control de la enfermedad con el uso de Rituximab y esteroides orales, se debe mantener estos últimos por 4-6 meses. Posteriormente se recomienda el siguiente esquema de descenso (13):

En los pacientes que no recibieron Rituximab se debe mantener la dosis de esteroides que logro control de la enfermedad y disminuir según respuesta clínica. Aun no hay un consenso claro, pero se recomienda bajar un 10-25% de la dosis cada 2 a 3 semanas hasta llegar a una dosis media de 15-25 mg diarios. A partir de este punto no hay una recomendación clara sobre cómo proceder con el subsecuente descenso por lo que debe realizarse según cada paciente.

Los pacientes con PA deben comenzar el descenso de esteroides 15 días después de lograr control de la enfermedad. En caso de que no lo hayan logrado se debe aumentar la dosis a 0.75 mg/kg/día y agregar un inmunomodulador. Una vez que se alcanza control de la enfermedad, se debe realizar el descenso en 4 a 6 meses hasta llegar a una dosis mínima de 0.1 mg/kg/día y suspender la terapia luego de 3 a 6 meses de control con dicha dosis mínima (14).

Recaídas.

Si un paciente presenta una recaída durante el proceso de descenso de esteroides se debe indicar Rituximab si no lo recibió como parte de la Primera Línea de Tratamiento. Si no hay disponibilidad del tratamiento anti CD20, se debe aumentar dosis de esteroides a la que logro control junto con algún inmunomodulador. Si un paciente presentó recidiva de su enfermedad entre los meses 0-4 cuando recibió terapia inicial de Rituximab + Esteroide, se debe aumentar la dosis de esteroide a la inicial. Si dicha recidiva ocurre luego del mes 4, se puede adelantar el segundo ciclo de Rituximab (13).

Mortalidad

Los datos sobre mortalidad en enfermedades ampollasas pueden diferir en la literatura en gran parte por registros no unificados, tipo de enfermedad ampollasa, poblaciones afectadas y formas de tratamiento. Previo a la era de los corticoesteroides orales, la tasa de mortalidad podía llegar a ser hasta de un 70%. En la actualidad, el uso de los mismo y de terapias inmunosupresoras ahorradoras de esteroides permite una tasa estimada de mortalidad en el Pénfigo Vulgar de un 30%, incluso según la población estudiada se puede reportar hasta de un 5%. La tasa de sobrevivida a 1, 5, 10, 15 y 20 años corresponde a 95.2, 92.9, 89.5, 80.2, y 65.3%, respectivamente (20). La naturaleza mas controlada del PF en relación al PV permite que tenga una tasa de mortalidad comparable con los grupos etarios de control sanos según la edad en los estudios, con una tasa de sobrevivida de 1, 5, 10, 15 y 20 años de 100, 96.7, 92.5, 81.2, and 81.2%, respectivamente. No hubo casos donde se reportara que la mortalidad fuera inducida directamente por la enfermedad ampollasa, sino por sepsis, neumonía, así como patología cardiovascular y ulcera péptica (20).

En los casos de PA, la literatura es aun mas variada reportando tasas de mortalidad del primer año entre un 10 al 40%. En una revision sistematica y metanálisis de Chen *at al*, se revisaron 2435 pacientes con diagnostico de PA y se logró determinar que los pacientes con títulos séricos medibles de AgBP180, demencia, DM2, enfermedad cerebrovascular asi como una baja reserva función determinada por un puntaje de Karnofsky menor de 40 puntos son factores que inciden directamente en la mortalidad de estos pacientes.

Motivos de Investigación.

Como objetivo primario se busca una caracterización clínica e epidemiológica y de tratamiento de los pacientes con enfermedades ampollas atendidos en el Hospital Nacional Geriátrico, y compararlos con estadísticas internacionales en este rango etario.

Como objetivos secundarios a la revisión se busca:

1. Identificar enfermedades crónicas que predispusieran a enfermedades ampollas
2. Identificar medicamentos causantes de la enfermedad ampollas
3. Determinar promedio de los días en los que se controló la enfermedad con esteroides orales
4. Determinar relación entre severidad inicial de la enfermedad ampollas y la mortalidad registrada
5. Determinar cual medicamento se usó con mayor frecuencia como terapia de mantenimiento

Métodos de la Investigación.

Se realizó una recolección de datos de manera retrospectiva, descriptiva y observacional mediante revisión de expedientes clínicos digitales del Expediente Digital Único en Salud de la Caja Costarricense del Seguro Social.

Criterios de Inclusión.

Para esta revisión se tomaron en cuenta los siguientes pacientes:

- Adultos mayores de 65 años
- Diagnosticados por primera vez con Pénfigo Vulgar / Foliáceo o Penfigoide en el Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología.
- Diagnóstico Clínico e Histológico de PV, PF o PA
- Diagnóstico realizado entre 2020 y primer semestre del 2024
- Pacientes descritos en población vulnerable y Otros previamente serán incluidos si cumplen previos criterios de inclusión
- Pacientes extranjeros que cumplan con los otros criterios de inclusión.

Criterios de Exclusión

- Menores de 65 años
- Pacientes mayores de 65 años que llevan control en el HNGG de otras patologías, pero con diagnóstico y control de su enfermedad ampollosa en otro centro de la CCSS.
- Pacientes mayores de 65 años que llevan control en el HNGG de otras patologías, pero con diagnóstico y control de su enfermedad ampollosa en medicina privada.
- Pacientes con diagnóstico de PV, PF o PA antes del 2020 con control en expediente físico previo.
- Pacientes con diagnóstico de PV, PF o PA en el segundo semestre del 2024.

Forma de Recolección de Datos.

Se solicitaron los códigos de diagnósticos en EDUS L100 Pénfigo Vulgar, L102 Pénfigo Foliáceo, L108 Otros Pénfigos, L109 Pénfigo no especificado, L120 Penfigoide Flictenar, L128 Otros Penfigoides y L129 Penfigoide no especificado al departamento de Estadística del HNGG. La lista final incluía los pacientes que tenían esos diagnósticos colocados como primera vez en el Hospital por los servicios de Emergencias, Dermatología o Geriátrica en los periodos de enero 2020 a junio 2024. Se valoraron un total de 2672 pacientes como nuevos a lo largo de ese periodo, y la lista contenía un total de 30 pacientes con enfermedades ampollasas. Al realizar una valoración de los criterios de inclusión se excluyeron 5 pacientes que tenían controles y diagnósticos en otros centros, por lo que la muestra final fueron 25 pacientes (0.94% de todos los casos nuevos en el periodo analizado). Se solicitó a la Jefatura Médica del HNGG la exención del Consentimiento Informado debido a que es un estudio sin riesgo y que no afecta los derechos de los pacientes. Para mantener el anonimato se omitió usar nombres personales o siglas que identifiquen al paciente. Se realizó una hoja de recolección de datos con las siguientes variables a evaluar:

- Año de diagnostico
- Edad
- Genero
- Tipo de Enfermedad Ampollosa (PV, PF, PA)
- Afectación mucosa
- Severidad (Leve tomado como afectación limitada a un segmento corporal descrito en notas, Moderada tomada como afectación menor de un 5% descrito en notas,, Severa como afectación mayor del 5% o con afectación mucosa descrito en notas)
- Enfermedades crónicas asociadas: HTA, DM2, ERC, Demencia, Hipotiroidismo
- Funcionabilidad (independencia, dependencia parcial, dependencia total según capacidad de realizar tareas básicas de la vida diaria)
- Tratamiento inicial
- Tratamiento de mantenimiento
- Días en responder a la terapia
- Recidiva al descenso de esteroides (y con qué dosis)
- Morbilidad asociada al tratamiento

- Mortalidad asociada
- Causa de mortalidad
- Asociación medicamentosa
- Asociación para neoplásica

Respecto a estas variables, es importante definir el grado de severidad. De forma retrospectiva y subjetiva, se asignó como Leve aquellos pacientes con lesiones localizadas y que requerían manejo tópico. Los pacientes con compromiso Moderado eran aquellos con descripción de lesiones en áreas como extremidades o tronco y el compromiso Severo con afectación Mucosa y/o lesiones diseminadas. Respecto a las variables de funcionabilidad, se asignó el termino de Independiente a aquellos pacientes que no necesitan ningún tipo de asistencia en su día a día, Independiente Parcial a los pacientes que conservan sus capacidades instrumentales de vida diaria, pero requieren de asistencia para movilizaciones. La variaba de Dependiente total se asignó a aquellos pacientes que tuvieran encamamiento o que por sus enfermedades crónicas necesiten asistencia diaria.

Estos datos se recolectaron entre la última semana de marzo del 2025 y la primera semana de abril 2025 utilizando el perfil de consultor de expediente de EDUS. Se almacenaron en un documento digital de Excel con código de apertura que solamente el investigador principal conoce en su computadora personal con clave de acceso. Se realizó respaldo de dicho documento en almacenamiento en la nube del correo personal del investigador principal, así como en dispositivo USB de datos exclusivo para este proyecto de investigación.

Limitantes.

A la hora de la recolección de datos se identificaron las siguientes limitantes:

- El grado de severidad no se registra mediante escalas validadas, solamente mediante anotaciones descriptivas.
- No hay registro de peso en la consulta, por lo que la dosis de esteroide oral no es basada en el mismo
- No hay solicitud de Inmunofluorescencia Directa de forma uniforme, esto debido a que no hay servicio de patología propio del HNGG
- Hay vacíos en la información clínica digital debido al hackeo al sistema institucional en el año 2022
- No hay un protocolo terapéutico institucional estandarizado para el tratamiento de estos pacientes por lo que había variabilidad en las dosis utilizadas de los medicamentos.

Análisis de los datos.

Características Generales de los pacientes adultos mayores con enfermedades ampollas

Un total de 25 pacientes adultos mayores con enfermedades ampollas fueron estudiados los cuales presentaron una distribución según sexo del 80,0%(20/25) del sexo femenino con una media de edad para la totalidad de los pacientes de 79,9 (DE:8,7) años.

Cuadro 1: Características generales de pacientes adultos mayores con enfermedades ampollas

Características	N = 25¹
Sexo	
Femenino	20 (80,0%)
Masculino	5 (20,0%)
Edad (años)	79,9 (8,7)

¹n (%); Media (DE)

Antecedentes personales Patológicos

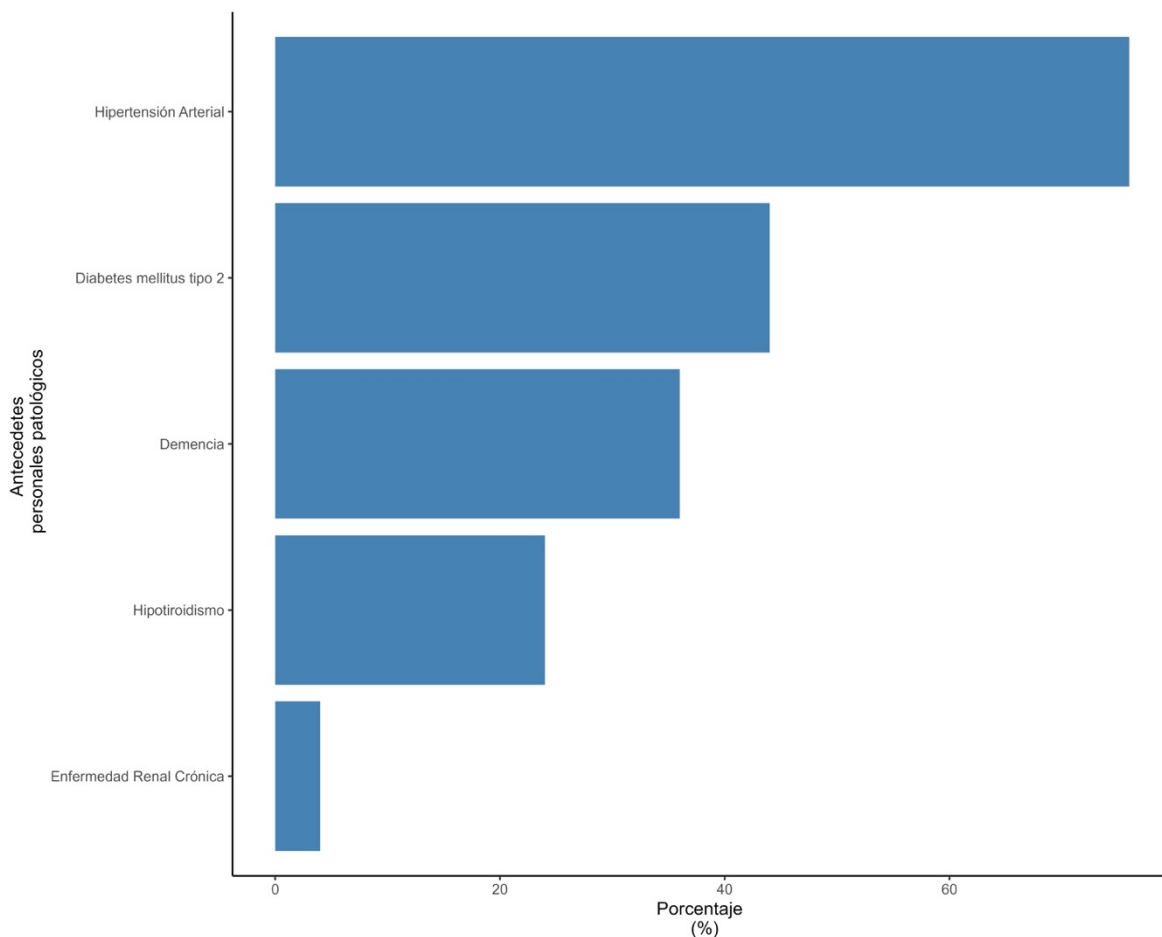
La presencia de antecedentes personales patológicos se evidenció que las morbilidades más frecuentes fueron la demencia en el 44,0%(11/25), seguido de la diabetes mellitus tipo 2 en el 36,0%(9/25) y en un menor porcentaje la hipertensión arterial y el hipotiroidismo, documentado en 6 pacientes cada condición (24,0%).

Cuadro 2: Antecedentes personales patológicos en pacientes adultos mayores con enfermedades ampollosas

Antecedentes Personales Patológicos	N = 25^l
Hipertensión Arterial	
No	6 (24,0%)
Sí	19 (76,0%)
Diabetes mellitus tipo 2	
No	16 (64,0%)
Sí	9 (36,0%)
Enfermedad Renal Crónica	
No	24 (96,0%)
Sí	1 (4,0%)
Demencia	
No	14 (56,0%)
Sí	11 (44,0%)
Hipotiroidismo	
No	19 (76,0%)
Sí	6 (24,0%)

^ln (%)

Figura 1:



Distribución de pacientes adultos mayores con enfermedades ampollasas según tipo de enfermedad ampollasa y sus características

En la evaluación de los tipos de enfermedad, el más frecuentemente reportado fue penfigoide sin otra especificación en el 52,0%(13/25) y en el 16,0% como penfigoide IFD IgG C3. Como parte de las manifestaciones clínicas se evidenció una afectación de la mucosa en 2 casos (8,0%) y la distribución según severidad fue en el 48,0%(12/25) leve, seguido de un 28,0%(7/25) de severidad moderada y 5 casos (20,0%) clasificado como severo. Un caso no se documentó el grado de severidad. Los pacientes con una severidad de Leve presentaron mayor tendencia a tener Hipertension Arterial (10) como enfermedad crónica. Los grados de severidad no presentan alguna predilección por enfermedades crónicas por lo que no hay una relación estadística.

Cuadro 3: Distribución de pacientes adultos mayores con enfermedades ampollas según tipo de enfermedad y sus características

	N = 25¹
Tipo de enfermedad	
Penfigoide	13 (52,0%)
Penfigoide / IFD IgG C3	4 (16,0%)
Penfigo Foliaceo	3 (12,0%)
Penfigoide / IFD IgA	1 (4,0%)
Penfigoide / IFD IgG C3 C4	1 (4,0%)
Penfigoide / IFD IgG C3 IgA	1 (4,0%)
Penfigoide / IFD IgG IgM IgA	1 (4,0%)
Penfigoide / IFD Negativa	1 (4,0%)
Afectación de la mucosa	
No	23 (92,0%)
Sí	2 (8,0%)
Severidad	
Leve	12 (48,0%)
Moderado	7 (28,0%)
Severo	5 (20,0%)
Desconocido	1 (4,0%)

¹n (%)

Funcionalidad

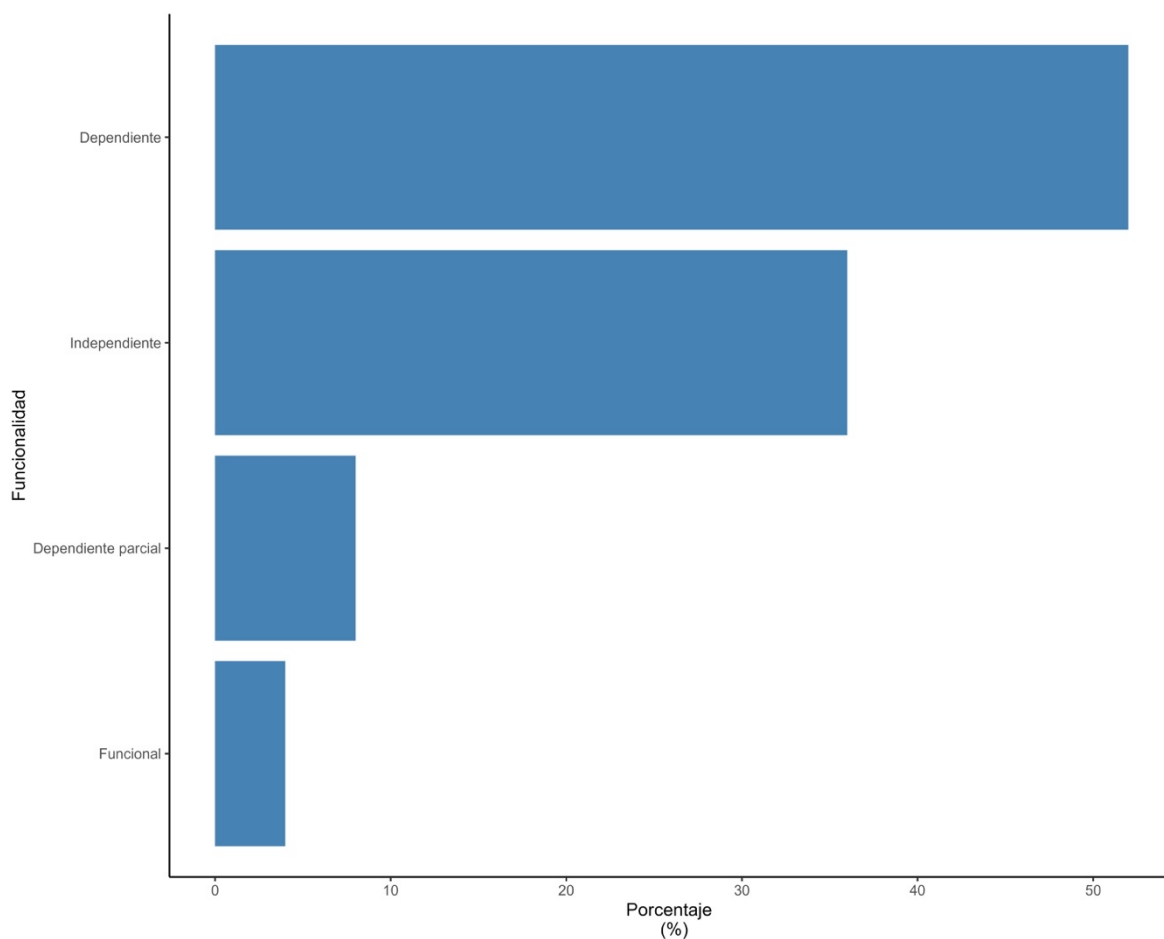
La valoración de la funcionabilidad se encontró en la mayoría de los pacientes con dependencia e independencia que se presentaron en el 52,0% y 36,0%, respectivamente. La dependencia parcial se documentó en 2 pacientes y funcional en un caso.

Cuadro 4: Distribución de pacientes adultos mayores con enfermedades ampollas según funcionabilidad

Funcionabilidad	N = 25¹
Dependiente	13 (52,0%)
Independiente	9 (36,0%)
Dependiente Parcial	2 (8,0%)
Funcional	1 (4,0%)

¹n (%)

Figura 2



Tratamiento

La distribución de los casos según tratamiento inicial evidenció que la prednisolona fue el de mayor indicación 72,0%(18/25) y seguido de la betametasona en el 16,0%(4/25) y en menor frecuencia otros tratamientos. Las terapias de mantenimiento no fueron requeridas en el 33,3%(8/25) y para los que si requirieron tratamiento de mantenimiento la azatioprina seguida de la betametasona tópica fueron las terapias con mayor frecuencia indicadas. La media en días para la respuesta al tratamiento fue de 34,1 (DE:49,4) días determinado de 12 de los pacientes estudiados. Se evidencia que el tratamiento de mantenimiento no se indicó en aquellos pacientes que se logró un control inicial con esteroides orales o tópicos, y que permitió seguir el curso de la enfermedad sin una recidiva sin encontrar relación con la severidad inicial. Esta variabilidad en la severidad y tipo de tratamiento inicial (tópico u oral) no

permite identificar algún factor protector que nos permite pronosticar un paciente que no vaya a requerir terapia de mantenimiento al descender los esteroides.

Cuadro 5: Características de tratamiento en pacientes adultos mayores con enfermedades ampollosas

Tratamiento	N = 25¹
Tratamiento Inicial	
Prednisolona	18 (72,0%)
Betametasona	4 (16,0%)
Deflazacort	2 (8,0%)
Dapsona	1 (4,0%)
Tratamiento de mantenimiento	
No requerida	8 (33,3%)
Azatioprina	7 (29,2%)
Betametasona	5 (20,8%)
Prednisolona	2 (8,3%)
Azatioprina+Dapsona	1 (4,2%)
Desconocido	1 (4,2%)
Duración para respuesta al tratamiento(días)	34,1 (49,4)

¹n (%); Media (DE)

Figura 3

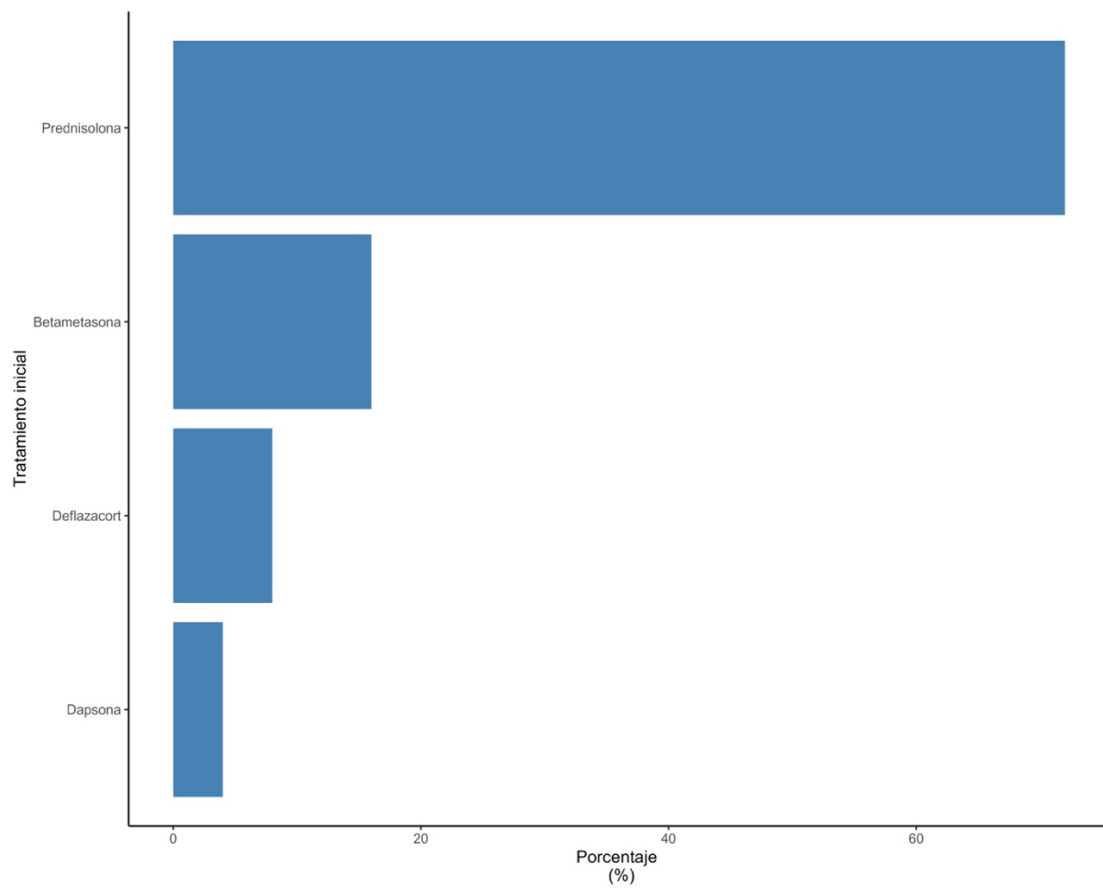
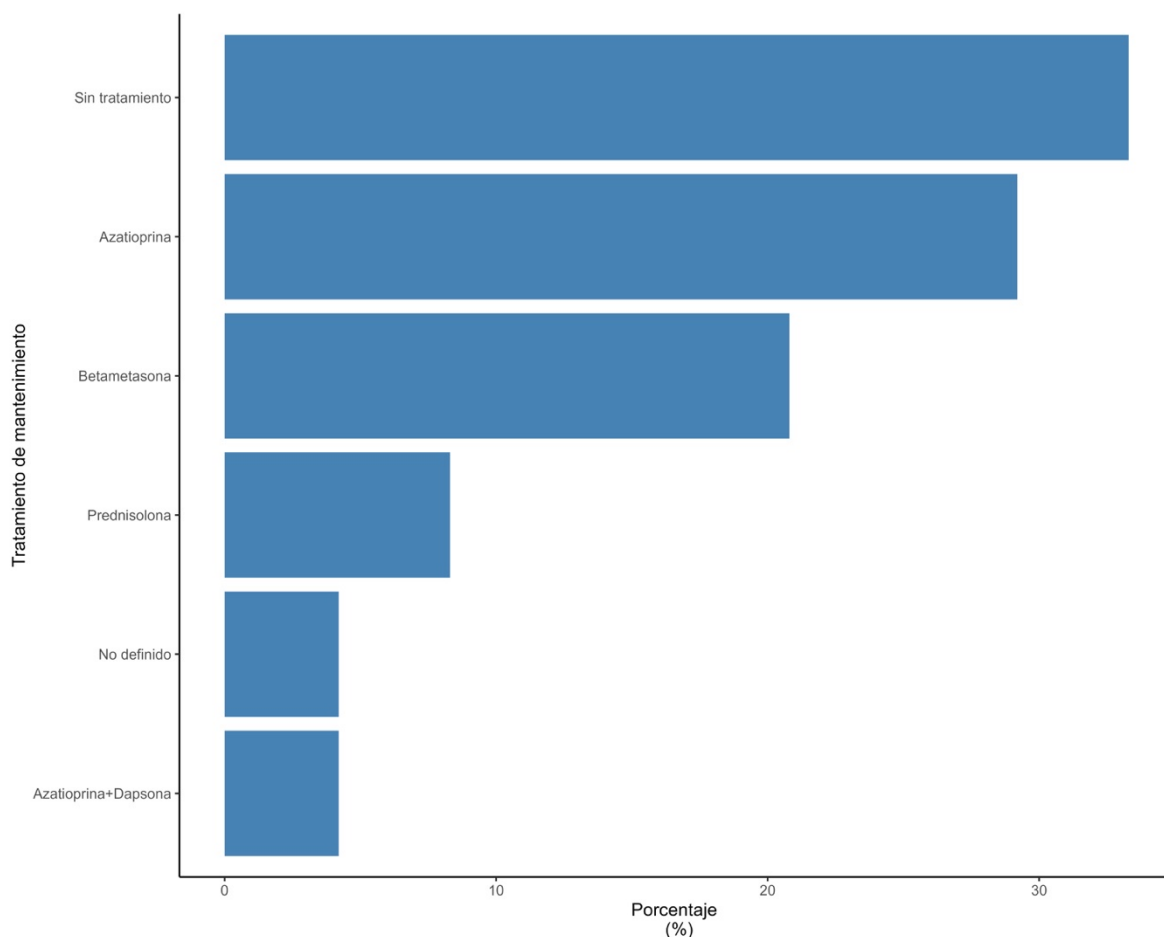


Figura 4



Presencia de efectos relacionados con enfermedades ampollasas en adultos mayores

Con respecto a los efectos relacionados con la enfermedad se documentó como condiciones más frecuentes la recidiva al reducir el tratamiento documentada en el 28,0%(7/25), seguida de la asociación medicamentosa en 12,0% (3/25) y en menor frecuencia la asociación neoplásica y la mortalidad asociada ambas en igual porcentaje de presentación. De las morbilidades asociadas un caso fue por osteoporosis y otro por la presencia de sepsis y delirio y con respecto a los medicamentos se registraron que uno fue por alopurinol y otro por vacuna de Pfizer contra COVID-19. De la asociación con neoplasias un caso se reportó por cáncer de mama y otro por melanoma

extenso superficial. La mortalidad no tuvo relación con la enfermedad ampollosa directamente pero si por sepsis secundaria a perdida de la barrera cutánea.

Cuadro 6: Presencia de efectos relacionados con enfermedades ampollosas en adultos mayores

Efectos relacionados	N = 25¹
Recidiva al reducir tratamiento	
No	17 (68,0%)
Sí	7 (28,0%)
Desconocido	1 (4,0%)
Morbilidad generada	
No	21 (84,0%)
Sí	3 (12,0%)
Desconocido	1 (4,0%)
Mortalidad asociada	
No	13 (52,0%)
NA	10 (40,0%)
Sí (sepsis en ambos casos)	2 (8,0%)
Asociación medicamentosa	
No	18 (72,0%)
Sí	3 (12,0%)
Desconocido	4 (16,0%)
Asociación neoplásica	
No	23 (92,0%)
Sí	2 (8,0%)

¹n (%)

Evaluación de asociación entre mortalidad y severidad en pacientes adultos mayores con enfermedades ampollasas

La evaluación de la asociación entre la severidad y la mortalidad asociada también en casos con información completa se demostró que de los dos pacientes fallecidos uno fue de severidad leve y otro de severidad moderada, sin contarse con ningún paciente clasificado como severo. Ambos pacientes presentaban HTA, DM2 y Demencia como enfermedades base. Se recalca que las causas de mortalidad fueron por sepsis por pérdida de barrera cutánea en ambos casos registrados. No se evidenciaron diferencias significativas entre la mortalidad y la severidad registrada ($p > 0,9$).

Cuadro 7: Evaluación de asociación entre mortalidad y severidad en pacientes adultos mayores con enfermedades ampollasas

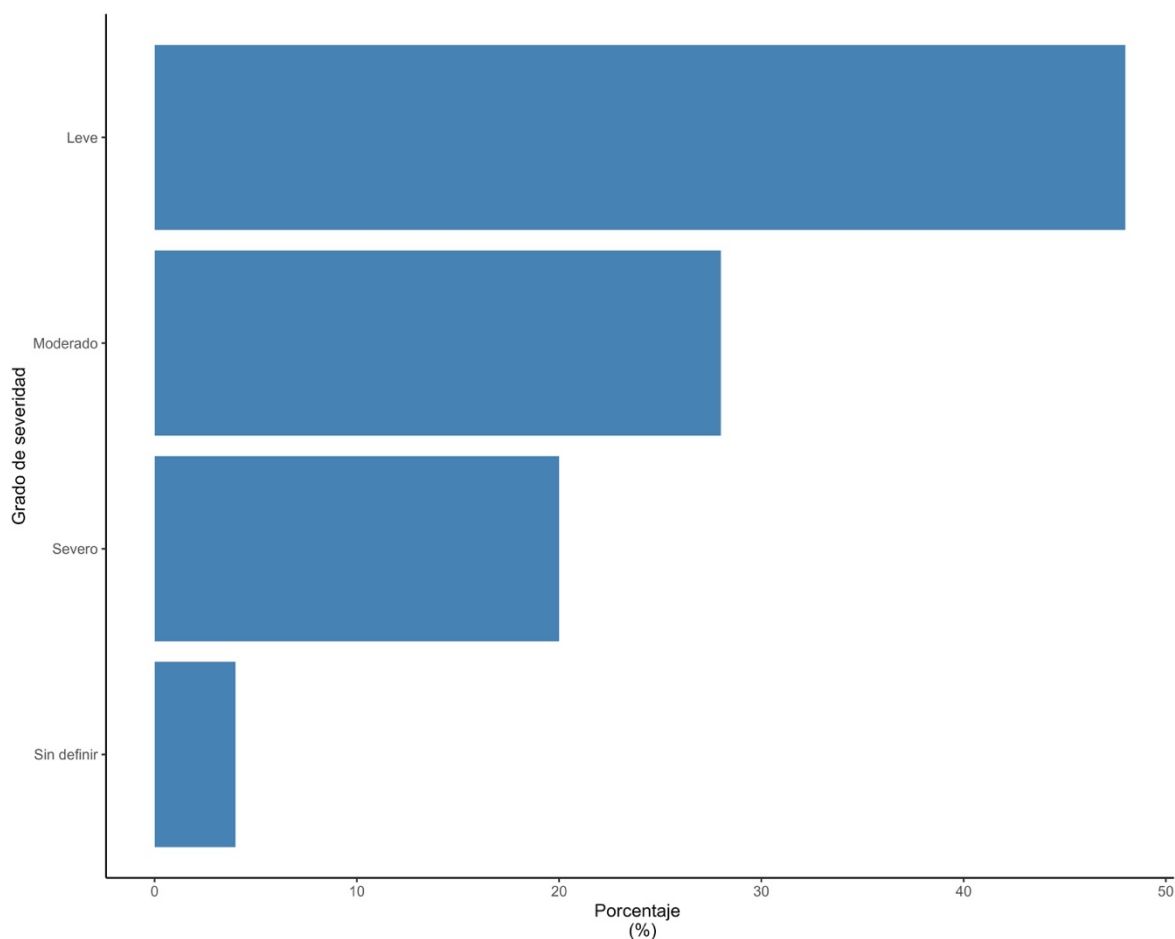
	Mortalidad asociada				p-valor³
	No N = 13¹	95% IC²	Sí N = 2¹	95% IC²	
Severidad					>0,9
Leve	6 (46,2%)	20%, 74%	1 (50,0%)	9,5%, 91%	
Moderado	4 (30,8%)	10%, 61%	1 (50,0%)	9,5%, 91%	
Severo	3 (23,1%)	6,2%, 54%	0 (0,0%)	0,00%, 80%	

¹n (%)

²IC = Intervalo de confianza

³test exacto de Fisher

Figura 5:



Evaluación de asociación entre recidiva ante el descenso de tratamiento y antecedentes en pacientes adultos mayores con enfermedades ampollasas

Ante la evaluación de la asociación entre la recidiva ante el descenso en la dosis de tratamiento y los antecedentes personales patológicos en casos con información completa, se evidenció que la hipertensión arterial estuvo presente en el 64,7% de los pacientes sin recidiva en comparación con la totalidad de los casos con la presencia de la misma, la diabetes tipo 2 en el 35,3% y 28,6%, respectivamente y la enfermedad renal crónica no se documentó en ninguno de los dos grupos. La demencia se reportó en el 41,2%(7/17) de los casos sin recidiva y en el 42,9%(3/7) de los casos con la presencia de esta condición; y el 17,6%(3/14) en comparación con el 42,9%(3/7) respectivamente para el hipotiroidismo. No se demostraron

diferencias significativas entre la recidiva y los antecedentes personales patológicos evaluados ($p > 0,05$).

Cuadro 8: Evaluación de asociación entre recidiva ante el descenso de tratamiento y antecedentes en pacientes adultos mayores con enfermedades ampollosas

Antecedentes Patológicos	Personales	Recidiva al descenso del tratamiento				p-valor ³
		No N = 17 ¹	95% CI ²	Sí N = 7 ¹	95% CI ²	
Hipertensión Arterial						0,13
No		6 (35,3%)	15%, 61%	0 (0,0%)	0,00%, 44%	
Sí		11 (64,7%)	39%, 85%	7 (100,0%)	56%, 100%	
Diabetes mellitus tipo 2						>0,9
No		11 (64,7%)	39%, 85%	5 (71,4%)	30%, 95%	
Sí		6 (35,3%)	15%, 61%	2 (28,6%)	5,1%, 70%	
Enfermedad Renal Crónica						NA
No		17 (100,0%)	77%, 100%	7 (100,0%)	56%, 100%	
Demencia						>0,9
No		10 (58,8%)	33%, 81%	4 (57,1%)	20%, 88%	
Sí		7 (41,2%)	19%, 67%	3 (42,9%)	12%, 80%	
Hipotiroidismo						0,3
No		14 (82,4%)	56%, 95%	4 (57,1%)	20%, 88%	
Sí		3 (17,6%)	4,7%, 44%	3 (42,9%)	12%, 80%	

¹n (%)

²CI = Intervalo de confianza

³test exacto de Fisher

NA: No aplica

Evaluación de asociación entre mortalidad y severidad en pacientes adultos mayores con enfermedades ampollosas según dosis inicial alta de esteroides

Con respecto a la determinación de la indicación de dosis altas de esteroides en relación con la severidad y mortalidad asociada, al igual que las otras determinaciones realizadas con casos con información completa, se presentó en el grupo de pacientes con dosis altas iniciales de esteroides definidas aquellas como más de 30 mg al día (16) con un grado de severidad más frecuente en grado de leve (80,0%) en comparación con el grupo con dosis altas que presentó un rango de severo como más frecuente (33,3%). La mortalidad asociada en un caso para cada grupo comparado. No se evidenciaron diferencias significativas para la severidad ni la mortalidad asociada según la indicación de dosis altas iniciales de esteroides ($p > 0,05$).

Cuadro 9: Evaluación de asociación entre mortalidad y severidad en pacientes adultos mayores con enfermedades ampollosas según dosis inicial alta de esteroides (en este título)

	Dosis Altas* Iniciales de Esteroides				p-valor³
	No N = 5 ¹	95% CI²	Sí N = 9 ¹	95% CI²	
Severidad					0,2
Leve	4 (80,0%)	30%, 99%	2 (22,2%)	3,9%, 60%	
Moderado	1 (20,0%)	1,1%, 70%	4 (44,4%)	15%, 77%	
Severo	0 (0,0%)	0,00%, 54%	3 (33,3%)	9,0%, 69%	
Mortalidad asociada					>0,9
No	4 (80,0%)	30%, 99%	8 (88,9%)	51%, 99%	
Sí	1 (20,0%)	1,1%, 70%	1 (11,1%)	0,58%, 49%	

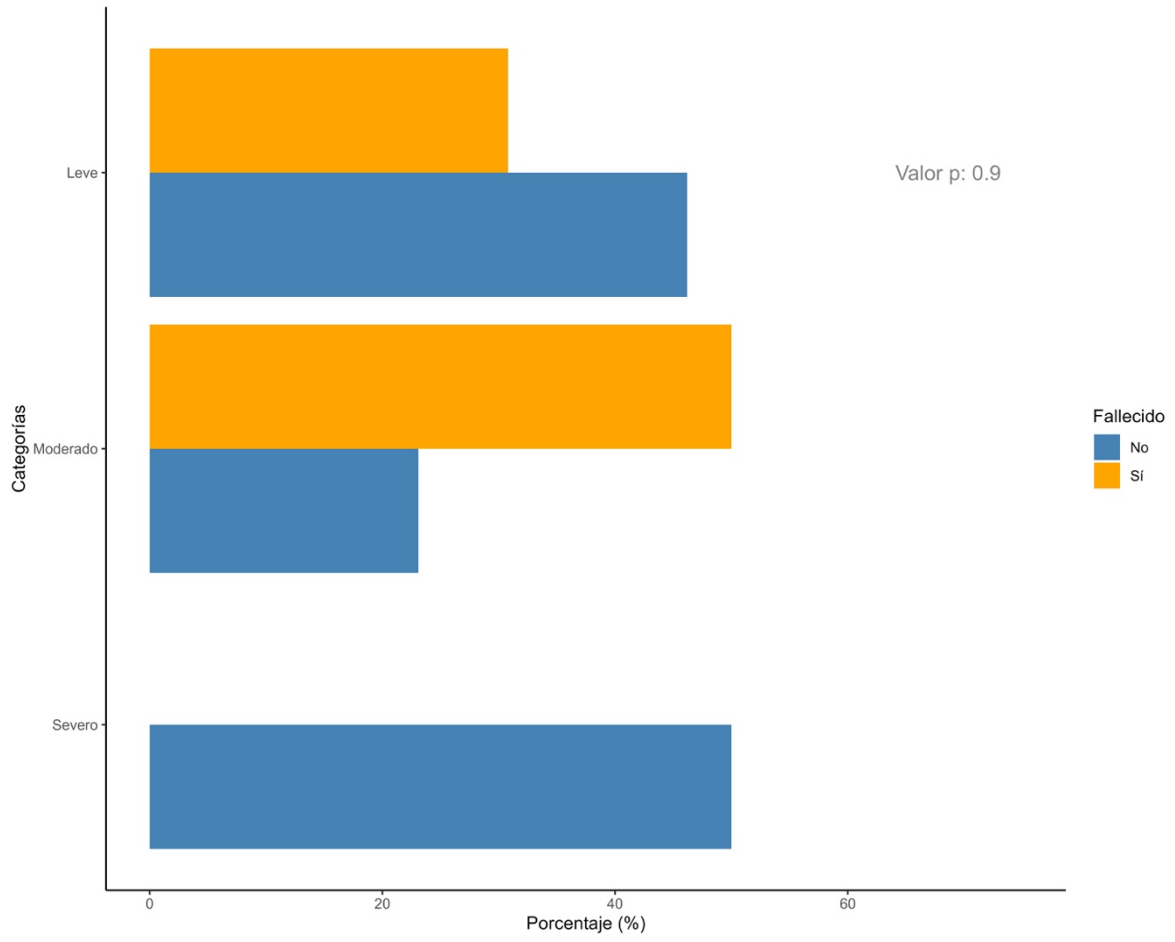
¹n (%)

²CI = Intervalo de confianza

³test exacto de Fisher

*Prednisolona por encima de 30 mg de dosis inicial (16)

Figura 6



Conclusiones.

- La prevalencia de enfermedades ampollosas fue mucho mayor en mujeres así como en una media de edad mayor que la registrada en la población mundial de un estimado de 73.4 años para el PA y 49.8 años para PV. (16)
- El Penfigoide Ampolloso se mantiene como la enfermedad ampollosa mas frecuente en la muestra evaluada.
- En nuestra población examinada no hubo enfermedades crónicas que predispusieran a PV / PF o PA, y las causas medicamentosas identificadas fueron sin mayor peso estadístico en la muestra.
- Como objetivo secundario se evidenció que el tratamiento con esteroides orales a dosis no tipificadas por peso permitió el control de los pacientes en aproximadamente 34.1 días sin influir negativamente en comorbilidad o mortalidad.
- En los únicos 2 casos que asociaron mortalidad, no hubo relación estadística con la severidad. Por otro lado Nuestra población estudiada concuerda de los reportes internacionales en los que la mortalidad suele asociarse con sepsis por la pérdida de la barrera cutánea.
- Los 2 pacientes con PA con desenlace mortal presentaban como enfermedades crónicas conjuntas de HTA, DM2 y demencia, condiciones registradas a nivel internacional como factores de riesgo tipificados en mortalidad asociada.
- Respecto a la recidiva, el 28% de los pacientes la presentaron al llegar a dosis promedio de 20 mg de Prednisolona. No hubo diferencias significativas en las comorbilidades de los pacientes que presentaron recidiva clínica al presentar descenso de la dosis, por lo que no se pudo identificar algún factor de riesgo asociado.

- El tratamiento de mantenimiento sin esteroides se logró en 17 pacientes (68%) siendo la Azatioprina la más común. Los otros 8 pacientes que no la requirieron fue por control de la enfermedad de manera de forma inicial con esteroides tópicos u orales.

Discusión de Resultados

Nuestros pacientes evaluados con enfermedades ampollosas en el periodo de Enero 2020 a Junio 2024 representan un 3.74% de las 668 consultas nuevas registradas en consulta externa de dermatología en dicho periodo. Si bien representa un numero bajo, la complejidad de dichas enfermedades hace necesario conocer datos clínicos y epidemiológicos necesarios para considerar durante el manejo de los mismos. El objetivo primario de correlacionar el perfil clínico epidemiológico de nuestros pacientes con los de la literatura internacional se logró en base a datos que concuerdan con los de la población mundial como lo son una prevalencia de afectacion femenina, así como una mayor frecuencia de Penfigoide Ampolloso sobre las enfermedades del grupo Pénfigo. Respecto a las pautas de tratamiento indicadas , los esteroides se mantienen como primera linea a dosis no tipificadas por peso, así como el uso de inmunomodulares como Azatioprina, Metotrexate o Micofenolato para mantenimiento. El uso de Rituximab en la población estudiada no se reportó, no debido a que pacientes no tuvieran indicación base sino por las limitantes institucionales que existían en dicho periodo para el uso del mismo en pacientes con PV (situación que cambió a partir de Mayo 2025). Debido a que el PA fue la variante mas prevalente, se tienen mas datos para comparar. En dichos pacientes se identificó un control de enfermedad de forma mas tardía, a 34.1 días, en comparación con los 21 días de la literatura. En forma hipotética, este dato puede estar influenciado por las características propias de la poblacion estudiada como lo son la dificultad en adherencia a tratamientos, la forma de consumo del tratamiento, capacidad fisiologica de respuesta disminuida, entre otros. Lo importante es que la morbilidad y mortalidad no tiene una relación directa estadísticamente con los tratamientos instaurados por lo que tampoco puede relacionarse con un atraso en el tiempo de respuesta. Dicha mortalidad tampoco tuvo relación directa con la severidad del caso sino directamente con sepsis , situación que se mantiene como la principal causa de muerte en estos pacientes en los distintos reportes internacionales. Cabe resaltar (a pesar de no ser un dato estadísticamente

significativo), que en estos dos pacientes se presentaban enfermedades crónicas como la Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus Tipo 2 y Demencia en forma conjunta lo que los condicionaba a una condición frágil de base que pudo explicar el avance de una sepsis sin importar que el grado de severidad.

Estos datos permiten evidenciar que la población estudiada mantiene una congruencia con lo reportado a nivel internacional según prevalencia de género y de subtipo de enfermedad ampollosa, así como causas de mortalidad con los mismos factores de riesgo descritos. En lo que mas difiere es en el tiempo de respuesta del tratamiento que permita un control de la enfermedad, pero sin que represente un riesgo global para el paciente.

Anexos

Escala de Severidad de Penfigo Vulgar o PDAI.

- Skin	- Activity		- Damage
Anatomical Location	Erosion / Blisters or new erythema		Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion
	0 absent	Number lesions if ≤ 3	0 absent
	1 1-3 lesions up to one > 2 cm in any diameter, none > 6 cm		1 present
	2 2-3 lesions, at least two > 2 cm diameter, none > 6 cm		
	3 > 3 lesions, none > 6 cm diameter		
	5 > 3 lesions, and/or at least one > 6 cm		
	10 > 3 lesions, and/or at least one lesion > 16 cm diameter or entire area		
Ears			
Nose			
Rest of the face			
Neck			
Chest			
Abdomen			
Back, buttocks			
Arms			
Hands			
Legs			
Feet			
Genitals			
Total skin	/120		/12

- Scalp	Erosion/Blisters or new erythema	Number lesions if ≤ 3	Post-inflammatory hyperpigmentation or erythema from resolving lesion
	0 absent		0 absent
	1 in one quadrant		1 present
	2 two quadrants		
	3 three quadrants		
	4 affects whole skull		
	10 at least one lesion > 6 cm		
Total Scalp (0-10)	/10		/1

Mucous membrane		
Anatomical location	Erosion/Blisters	Number lesions if ≤ 3
	0 absent	
	1 1 lesion	
	2 2-3 lesions	
	5 > 3 lesions or 2 lesions > 2 cm	
	10 entire area	
Eyes		
Nose		
Buccal mucosa		
Hard palate		
Soft palate		
Upper gingiva		
Lower gingiva		
Tongue		
Floor of mouth		
Labial bucosa		
Posterior pharynx		
Anogenital		
Total Mucosa	/120	

Total Activity Score (total skin + total Scalp + total Mucosa) :

Total Damage Score :

Escala de Severidad de Penfigoide Ampolloso o BPDAI

BULLOUS PEMPHIGOID DISEASE AREA INDEX (BPDAI)					
SKIN	ACTIVITY		ACTIVITY	DAMAGE	
Anatomical location	Erosions/Blisters	Number of lesions if<3	Urticaria/Erythema/other	Number of lesions if<3	Pigmentation/Other
	0 absent		0 absent		
	1 1-3 lesions, none >1cm diameter		1 1-3lesions, none > 6cm diameter		
	2 1-3 lesions, at least one > 1cm diameter		2 1-3 lesions, at least one lesion > 6cm diameter		
	3 >3 lesions, none > 2cm diameter		3 > 3 lesions, or at least one lesion >10cm		
	5 >3lesions,and at least one > 2cm		5 > 3lesions and at least one lesion > 25cm		
	10 > 3lesions, and at least one lesion >5cm diameter or entire area		10 3 lesions, and at least one lesion > 50 cm diameter or entire area		
Head					
Neck					
Chest					
Left arm					
Right arm					
Hands					
Abdomen					
Genitals					
Back/Buttocks					
Left leg					
Right leg					
Feet					
Total Skin	/120		/120		
MUCOSA	Erosions/Blisters				
	1 1 lesion				
	2 2-3 lesions				
	5 >3lesions, or 2 lesions > 2cm				
	10 Entire area				
Eyes					
Noses					
Buccal mucosa					
Hard palate					
Soft palate					
Upper gingiva					
Lower gingiva					
Tongue					
Floor of mouth					
Labial mucosa					
Posterior Pharynx					
Anogenital					
Total Mucosa	/120				

Bibliografia

1 - Ruggiero A, Megna M, Villani A, Comune R, Fabbrocini G, di Vico F. Strategies to Improve Outcomes of Bullous Pemphigoid: A Comprehensive Review of Clinical Presentations, Diagnosis, and Patients' Assessment. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022 Apr 14;15:661-673. doi: 10.2147/CCID.S267573. PMID: 35444441; PMCID: PMC9014958.

2 - Karakioulaki M, Eyerich K, Patsatsi A. Advancements in Bullous Pemphigoid Treatment: A Comprehensive Pipeline Update. *Am J Clin Dermatol*. 2024 Mar;25(2):195-212. doi: 10.1007/s40257-023-00832-1. Epub 2023 Dec 29. PMID: 38157140; PMCID: PMC10866767.

3 - Toh WH, Lee HE, Chen CB. Targeting type 2 inflammation in bullous pemphigoid: current and emerging therapeutic approaches. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Aug 8;10:1196946. doi: 10.3389/fmed.2023.1196946. PMID: 37614956; PMCID: PMC10442825.

4 - Porro, A. M., Seque, C. A., Ferreira, M. C. C., & Enokihara, M. M. S. e S.. (2019). Pemphigus vulgaris. *Anais Brasileiros De Dermatologia*, 94(3), 264–278. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20199011>

5 - Moro F, Sinagra JLM, Salemme A, Fania L, Mariotti F, Pira A, Didona B, Di Zenzo G. Pemphigus: trigger and predisposing factors. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Dec 27;10:1326359. doi: 10.3389/fmed.2023.1326359. PMID: 38213911; PMCID: PMC10783816.

6 - Moro F, Fania L, Sinagra JLM, Salemme A, Di Zenzo G. Bullous Pemphigoid: Trigger and Predisposing Factors. *Biomolecules*. 2020 Oct 10;10(10):1432. doi: 10.3390/biom10101432. PMID: 33050407; PMCID: PMC7600534.

7 - Di Lernia V, Casanova DM, Goldust M, Ricci C. Pemphigus Vulgaris and Bullous Pemphigoid: Update on Diagnosis and Treatment. *Dermatol Pract Concept*. 2020 Jun 29;10(3):e2020050. doi: 10.5826/dpc.1003a50. PMID: 32642305; PMCID: PMC7319750.

8 - Cortés C, Peñaranda E, Rodríguez M. Fogo selvagem: reporte de dos casos y revisión del tema. *rev. asoc. colomb. dermatol. cir. dematol.* [Internet]. 18 de febrero de 2019;20(2):183-6.

9 - Andrea Bernales-Salinas, Emilia Neves-Jiménez, Héctor Fuenzalida-Cruz, Francisco Pereira-Rudolph, Pénfigo vulgar, *Piel*, Volume 39, Issue 5, 2024, Pages 279-288, ISSN 0213 9251, <https://doi.org/10.1016/j.piel.2023.11.010>.

10 - Dell'Antonia M, Anedda S, Usai F, Atzori L, Ferreli C. Bullous pemphigoid triggered by COVID-19 vaccine: Rapid resolution with corticosteroid therapy. *Dermatol Ther*. 2022 Jan;35(1):e15208. doi: 10.1111/dth.15208. Epub 2021 Nov 30. PMID: 34786801; PMCID: PMC8646458.

11 - Hen X, Zhang Y, Luo Z, Wu Y, Niu T, Zheng J, et al. (2022) Prognostic factors for mortality in bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 17(4): e0264705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264705>

12 - Jangid SD, Madke B, Singh A, Bhatt DM, Khan A. A Case Report on Senear-Usher Syndrome. *Cureus*. 2023 Nov 22;15(11):e49268. doi: 10.7759/cureus.49268. PMID: 38957191; PMCID: PMC11218602.

13 - Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, Bergman R, Bernard P, Borradori L, Caproni M, Caux F, Cianchini G, Daneshpazhooh M, De D, Dmochowski M, Drenovska K, Ehrchen J, Feliciani C, Goebeler M, Groves R, Guenther C, Hofmann S, Ioannides D, Kowalewski C, Ludwig R, Lim YL, Marinovic B, Marzano AV, Mascaró JM Jr, Mimouni D, Murrell DF, Pincelli C, Squarcioni CP, Sárdy M, Setterfield J, Sprecher E, Vassileva S, Wozniak K, Yayli S, Zambruno G, Zillikens D, Hertl M, Schmidt E. Updated

S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 Sep;34(9):1900-1913. doi: 10.1111/jdv.16752. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32830877.

14 - Borradori L, Van Beek N, Feliciani C, Tedbirt B, Antiga E, Bergman R, Böckle BC, Caproni M, Caux F, Chandran NS, Cianchini G, Daneshpazhooh M, De D, Didona D, Di Zenzo GM, Dmochowski M, Drenovska K, Ehrchen J, Goebeler M, Groves R, Günther C, Horvath B, Hertl M, Hofmann S, Ioannides D, Itzlinger-Monshi B, Jedličková J, Kowalewski C, Kridin K, Lim YL, Marinovic B, Marzano AV, Mascaro JM, Meijer JM, Murrell D, Patsatsi K, Pincelli C, Prost C, Rappersberger K, Sárdy M, Setterfield J, Shahid M, Sprecher E, Tasanen K, Uzun S, Vassileva S, Vestergaard K, Vorobyev A, Vujic I, Wang G, Wozniak K, Yayli S, Zambruno G, Zillikens D, Schmidt E, Joly P. Updated S2 K guidelines for the management of bullous pemphigoid initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022 Oct;36(10):1689-1704. doi: 10.1111/jdv.18220. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35766904.

15 - Park JW, Curtis JR, Jun KI, Kim TM, Heo DS, Ha J, Suh KS, Lee KW, Lee H, Yang J, Kim MJ, Choi Y, Lee EB. Primary Prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia in Patients Receiving Rituximab. *Chest.* 2022 May;161(5):1201-1210. doi: 10.1016/j.chest.2021.11.007. Epub 2021 Nov 14. PMID: 34788668.

16 - Humphrey MB, Russell L, Danila MI, Fink HA, Guyatt G, Cannon M, Caplan L, Gore S, Grossman J, Hansen KE, Lane NE, Ma NS, Magrey M, McAlindon T, Robinson AB, Saha S, Womack C, Abdulhadi B, Charles JF, Cheah JTL, Chou S, Goyal I, Haseltine K, Jackson L, Mirza R, Moledina I, Punni E, Rinden T, Turgunbaev M, Wysham K, Turner AS, Uhl S. 2022 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2023 Dec;75(12):2088-2102. doi: 10.1002/art.42646. Epub 2023 Oct 16. PMID: 37845798.

17 - Rosi-Schumacher M, Baker J, Waris J, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Worldwide epidemiologic factors in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Front Immunol.* 2023 Apr 25;14:1159351. doi: 10.3389/fimmu.2023.1159351. PMID: 37180132; PMCID: PMC10166872.

18 - Kridin K, Shihade W, Bergman R. Mortality in Patients with Bullous Pemphigoid: A Retrospective Cohort Study, Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 2019 Jan 1;99(1):72-77. doi: 10.2340/00015555-2930. PMID: 29963683.

19 - Chen X, Zhang Y, Luo Z, Wu Y, Niu T, Zheng J, Xie Y. Prognostic factors for mortality in bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022 Apr 15;17(4):e0264705. doi: 10.1371/journal.pone.0264705. PMID: 35427358; PMCID: PMC9012347.

20 - Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res.* 2018 Apr;66(2):255-270. doi: 10.1007/s12026-018-8986-7. PMID: 29479654.