

Epidemiología de las enfermedades ampollares autoinmunitarias y modalidades terapéuticas en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras"

Epidemiology of Autoimmune Bullous Diseases and Therapeutic Modalities at the "Hermanos Ameijeiras" Hospital Surgical Clinical

Elena Mary Cortina Morales^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-3781-7666>

Jorge Emilio Arcentales¹ <https://orcid.org/0000-0003-3132-6524>

Teresita Pérez Alfonso¹ <https://orcid.org/0000-0002-9932-6136>

Annabell Castro Turuseta¹ <https://orcid.org/0000-0003-2342-8504>

Alberto Cesar Castillo Oliva¹ <https://orcid.org/0000-0001-5019-6337>

¹Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

*Autor para correspondencia: emarycm@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades ampollares autoinmunitarias son un grupo heterogéneo de enfermedades con características clínicas y epidemiológicas propias. Tienen una alta morbo-mortalidad, de difícil manejo aún con tratamiento adecuado.

Objetivo: Caracterizar a los pacientes con enfermedades ampollares autoinmunitarias desde el punto de vista epidemiológico y clínico.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en 47 pacientes ingresados con diagnóstico confirmado de enfermedades ampollares autoinmunitarias en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", desde enero del 2015 hasta diciembre del 2017.

Resultados: Predominaron los pacientes hombres (55,5 %), el 81 % del total fueron mayores de 50 años, el 51 % tenía nivel universitario, el 51 % estaban vinculados laboralmente, mayoritariamente hipertensos el (51 %) y tomadores de café el 53,2 %. Predominó el pénfigo vulgar (51 %), seguido del penfigoide bulloso (34 %). El tiempo de evolución promedio antes del diagnóstico fue de 6

a 12 meses y el 46,8 % recibió terapia combinada con esteroides más Azatioprina.

Conclusiones: La enfermedad más frecuente fue el pénfigo vulgar y el esquema terapéutico más utilizado fue la combinación de esteroides con Azatioprina, con buena respuesta clínica.

Palabras clave: enfermedades ampollares autoinmunitarias (EAA); pénfigo; penfigoides.

ABSTRACT

Introduction: Autoimmune blistering diseases are a heterogeneous group of diseases with their own clinical and epidemiological characteristics; they have a high morbidity and mortality rate and are difficult to manage even with adequate treatment.

Objective: To characterize patients with autoimmune blistering diseases from the epidemiological and clinical point of view.

Methods: A descriptive cross-sectional study was conducted in 47 patients admitted with a confirmed diagnosis of autoimmune blistering diseases at the Clinical Surgical Hospital "Hermanos Ameijeiras", from January 2015 to December 2017.

Results: Male patients predominated (55.5%), 81 % of the total were older than 50 years, 51% had university level and 51% are labor linked, being mostly hypertensive (51%) and coffee drinkers 53.2%. Pemphigus vulgaris predominated (51%), followed by bullous pemphigoid (34%). The average time of evolution before diagnosis was 6 to 12 months, 46.8% received combined therapy with steroids plus azathioprine.

Conclusions: The most frequent disease was pemphigus vulgaris and the most used therapeutic scheme was the combination of steroids with Azathioprine, with good clinical response.

Keywords: Autoimmune blistering diseases (AAD); Penphigus; Penphigoid.

Recibido: 19/08/2020

Aprobado: 26/02/2021

Introducción

Las enfermedades ampollares de la piel, representan un motivo poco frecuente, en nuestras consultas. La lesión clínica elemental es la ampolla o vesícula, y no es raro encontrar erosiones, costras y exulceraciones. Realizar el diagnóstico diferencial en estos pacientes es amplio y puede abarcar desde procesos infecciosos, genéticos, físicos y autoinmunes.⁽¹⁾ Estudiamos las enfermedades ampollares autoinmunitarias (EAA), considerándolo un campo apasionante

dentro de la especialidad y en el que ha habido grandes avances desde las primeras descripciones hace más de dos siglos. En la institución existe una consulta protocolizada desde el año 1997 para los pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad ampollar autoinmunitaria. Este protocolo incluye ingreso para estudio y tratamiento. Una vez controlado el cuadro clínico se mantiene seguimiento en la consulta protocolizada. Son incluidos pacientes no solo de La Habana sino también de otras provincias del país.

Se clasifican según el nivel donde se produce la ampolla: ampollas intraepidérmica, para el grupo de los pénfigos, y ampollas subepidérmicas para el grupo de los penfigoides.^(2,3,4)

La incidencia es variable según la localización geográfica. Estudios de Irán y países latinoamericanos, como Paraguay, Costa Rica y Argentina, reportan que de las EAA más frecuente es el pénfigo, informando entre el 57 % y el 83,3 %.^(4,5,6) El penfigoide bulloso es la segunda enfermedad en frecuencia en Latinoamérica, declarándose entre el 18 % al 43 %. Así como en países del Medio Oriente como Irán y Kuwait, donde representa del 8,61 % al 22 %.⁽⁷⁾ El resto de las EAA, son pocos frecuentes y los estudios que la incluyen reportan incidencia muy variable, de 0,5 % al 7 %.^(8,9)

Estas entidades resultan de complejo manejo para el médico y de difícil aceptación por parte del paciente, por lo que el diagnóstico oportuno nos permite una mejor relación médico paciente en base a la repercusión social, psicológica y asistencial, dada la falta de evidencia científica concreta demostrada y definitiva sobre el manejo de los pacientes afectados, por lo que realizamos esta investigación con el objetivo de caracterizar a los pacientes con enfermedades ampollares autoinmunitarias desde el punto de vista epidemiológico y clínico en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal de las enfermedades de las EAA, en pacientes atendidos e ingresados en la institución para realizar una caracterización epidemiológica y clínica. El diagnóstico fue clínico, histológico y de Inmunofluorescencia directa (IFD), de piel perilesional.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años de cualquier sexo y raza, con diagnóstico de EAA y voluntariedades del individuo mediante la firma del consentimiento informado por escrito.

La muestra estuvo compuesta por 47 pacientes que cumplieron los criterios anteriormente señalados. Las variables recogidas fueron: edad, sexo, nivel escolar, ocupación, hábitos tóxicos comorbilidades, sitio de localización de las lesiones, número de lesiones, tiempo de evolución de las lesiones, tipo histológico y tratamientos utilizados.

Este estudio fue aprobado por el Consejo Científico y el Comité de Ética Médica de la institución, incluyendo la evaluación de los requisitos de la investigación médica y la justificación de la misma.

Con la información acopiada se confeccionó una base de datos en formato Excel de la Microsoft Office versión XP, la que posteriormente se exportó al sistema SPSS versión 20.0 para su análisis. Se utilizó la estadística descriptiva (frecuencia absoluta y análisis porcentual). Se confeccionaron histogramas para elaborar las escalas de clasificación.

Resultados

La tabla 1, muestra la distribución de pacientes según edad y sexo, observándose mayor frecuencia en pacientes mayores de 60 años, predominando el pénfigo vulgar y el penfigoide bulloso en este grupo etario. Se observó una distribución equitativa entre género, 26 hombres (53,3 %) y 22 mujeres (44,7 %). Sin embargo, sí se observaron diferencias en la distribución de enfermedades ampollares autoinmunes asociadas al sexo, siendo el penfigoide bulloso más común en el sexo masculino (n=11) y el pénfigo vulgar en el sexo femenino (n=14).

Tabla 1. Distribución de pacientes con EAA según edad y sexo

Variante	Pénfigo vulgar	Pénfigo foliáceo	Pénfigo IgA	Penfigoide bulloso	Dermatitis herpetiforme	Total	%
Grupos de edades							
19 y 30	0	0	0	0	1	1	2
31 y 40	0	1	0	0	0	1	2
41 y 50	1	4	1	1	0	7	15
51 y 60	12	0	0	4	0	16	34
> 60	11	0	0	11	0	22	47
Total	24	5	1	16	1	47	100
Sexo	Pénfigo vulgar	Pénfigo foliáceo	Pénfigo IgA	Penfigoide bulloso	Dermatitis herpetiforme	Total	%
Femenino	14	0	1	5	1	21	44,7
Masculino	10	5	0	11	0	26	55,3

Fuente: Historias clínicas

En la tabla 2, se expresa la distribución de los pacientes según características epidemiológicas y clínicas, apreciándose el nivel escolar universitario en el 51 % de los pacientes y nivel medio superior en el 27,7 %, respectivamente. Respecto a la ocupación el 51,1 % fueron trabajadores. Con relación a los hábitos tóxicos, el 53,2 % ingerían café, el 29,8 % fumaban y el 23,4 % ingerían bebidas alcohólicas. Además, se muestran las características clínicas de la enfermedad, donde al analizar las enfermedades asociadas, predominó la Hipertensión Arterial (HTA) con 51,1 % y la obesidad con 21,3 %. En muchos de nuestros pacientes se presentaron varias comorbilidades (Diabetes Mellitus, HTA y Obesidad). Las localizaciones más frecuentes de las lesiones fueron en tronco para un 42,1 %, seguido de las de miembros superiores para un 32,4 %. Predominaron los pacientes con 10 a 25 lesiones. El tiempo de evolución de la enfermedad más frecuente fue de 6 a 12 meses.

Tabla 2. Distribución de pacientes con EAA según características epidemiológicas y clínicas

Características epidemiológicas	No.	%
Nivel escolar		
Primaria	0	0
Secundaria	10	21,3
Nivel Medio Superior	13	27,7
Universitario	24	51
Ocupación		
Estudiante	2	4,3
Trabajador	24	51,1
Jubilado	13	27,7
Desvinculado	8	17
Hábitos tóxicos		
Café	25	53,2
Tabaquismo	14	29,8
Alcoholismo	11	23,4
Comorbilidades		
Hipertensión arterial	24	51,1
Diabetes Mellitus	6	12,8
Cardiopatía Isquémica	4	8,5
Obesidad	10	21,3
Dislipidemia	6	12,8
Enfermedad cerebrovascular	1	2,1
Enfermedad tiroidea	2	4,3
Características clínicas		
Localización de las lesiones		
Cabeza	8	17
Tronco	20	42,1

Miembros superiores	11	32,4
Miembros inferiores	4	8,5
Mucosa oral	4	8,5
No de lesiones		
Menos de 10	15	31,9
De 10-25	30	63,8
Más de 25	2	4,3
Tiempo de evolución de la enfermedad en meses		
Menos de 6 meses	13	27,7
De 6 a 12 meses	18	38,3
Más de 12 meses	16	34

Fuente: Historias clínicas

En la tabla 3, se observan los diversos tipos histológicos en las EAA, atendiendo a la localización de la ampolla (intraepidérmica o subepidérmica). Se diagnosticaron 30 pacientes con diagnóstico de pénfigo y de ellos 24 pacientes (51 %) con diagnóstico de pénfigo vulgar y 5 pacientes con diagnóstico de pénfigo foliáceo (11 %), un caso de pénfigo IgA.

Dentro del grupo de los pacientes estudiados cuyo estudio histológico mostró ampolla subepidérmica en 16 pacientes (34 %), fueron penfigoide bulloso y un caso de dermatitis herpetiforme.

Tabla 3. Distribución de pacientes con EAA según tipo histológico

Tipo histológico		No.	%
Intraepidérmica (n = 30)	Pénfigo vulgar	24	51,0
	Pénfigo foliáceo	5	11,0
	Pénfigo IgA	1	2
Subepidérmica (n = 17)	Penfigoide bulloso	16	34,0
	Dermatitis herpetiforme	1	2
Total		47	100

Fuente: Historias clínicas

En la tabla 4, se muestra el tratamiento recibido por los pacientes al inicio del diagnóstico, observándose que, para el grupo de los pénfigos, el 100 % de los pacientes recibieron esteroides y de ellos el 13,3 % (4 pacientes), recibieron esteroides solamente. El 73,3 % (22 pacientes), recibió tratamiento con esteroides más Azatioprina utilizando el esquema alternativo. Con Dapsone, solo se trataron 17 pacientes, correspondiendo al 100 % de los pacientes con enfermedad ampollar autoinmunitaria subepidérmica. Los dos pacientes que

recibieron tratamiento con esteroides más Intacglobín endovenoso, representaron el 6,7 % de la muestra.

Tabla 4. Variantes de tratamiento al inicio del diagnóstico

Variantes de tratamiento	Pénfigo		Penfigoide		Total
	No.	%	No.	%	
Prednisona	4	13,3			4
Prednisona más Azatioprina	22	73,3			22
Dapsone			17	100	17
Prednisona + Intacglobín EV	2	6,7			2
Prednisona + Metotrexato	2	6,7			2
Total	30	100	17	100	47

Fuente: Historias Clínicas

Discusión

Los resultados de esta investigación coinciden con lo reportado por otros autores.^(6,10,11) Al parecer, la incidencia de estas enfermedades aumenta con la edad, siendo más común su debut de la 4ta a la 6ta etapa de la vida. *Millian-Masanet* y otros,⁽¹²⁾ en su artículo refieren que estas enfermedades son más frecuentes en mujeres en una proporción 2 : 1 con respecto a los hombres. *Khumalo* y otros,⁽¹³⁾ afirman que ambos se ven afectados de forma similar, coincidiendo con lo arrojado por este estudio, mientras que en Arabia Saudita se ha objetivado un predominio del sexo masculino sobre el femenino 2 : 1.⁽¹⁴⁾ Esto pudiera deberse a que estas enfermedades suelen afectar a ambos sexos sin que existan diferencias significativas.

Con respecto al nivel de escolaridad los resultados difieren del estudio de *Israel/Alfonso Trujillo* y otros,⁽¹⁵⁾ realizado en el HCO "Hermanos Ameijeiras", donde predominan los pacientes jubilados y con nivel de escolaridad secundario.

No se establece discusión con respecto a los hábitos tóxicos porque en la bibliografía revisada no se encontró relación alguna.^(16,17)

La presencia de comorbilidades en los pacientes incluidos en esta investigación fue frecuente, lo que coincide con el estudio de *Hsu* y otros,⁽¹⁸⁾ donde el 100 % de los pacientes mostraban más de dos comorbilidades concomitantes. *Chen* y otros,⁽¹⁹⁾ en su estudio basado en el análisis del Archivo Nacional de Enfermedades de Taiwán, para determinar las comorbilidades de los pacientes con EAA plantean una asociación significativa con los accidentes vasculares cerebrales, demencia y psoriasis. *Zhang* y otros,⁽¹⁶⁾ hallaron entre las

comorbilidades más frecuentes, la enfermedad cerebrovascular (42,25 %) y la HTA (39,36 %). *Jedlickova* y otros,⁽¹⁷⁾ encontraron relevante asociación entre el penfigoide ampollar y las enfermedades neurológicas (43,7 %). Que la HTA constituya el padecimiento concomitante más frecuente en los pacientes estudiados, puede deberse a que esta entidad es la enfermedad crónica no trasmisible más frecuente en Cuba. *Jowkar F.* y otros,⁽²⁰⁾ evidencian que, desde el punto de vista clínico, las lesiones iniciales de las EAA, predominan en tronco y en menor proporción en extremidades, al igual que en nuestra serie.

La literatura reconoce que a mayor cantidad de lesiones existe mayor severidad de la enfermedad y mayor potencial de complicaciones, principalmente infecciones.^(21,22) El tiempo de evolución promedio de la enfermedad, antes del diagnóstico, es de 6 a 12 meses. En la investigación de *Alcaide-Martin AJ.* y otros,⁽²³⁾ el tiempo promedio de la enfermedad osciló entre 10 y 18 meses, resultado concordante con esta serie. Este parámetro varía en diferentes trabajos y está influido por varios factores, entre ellos el grado de acceso a la asistencia sanitaria en el país en cuestión y el conocimiento de los médicos de estas enfermedades y las diferentes formas de presentación.^(23,24)

Con respecto a los diferentes tipos de enfermedades ampollares, atendiendo a la localización de la ampolla (intra y subepidérmica) esta investigación coincide con lo obtenido por *A. Baican* y otros,⁽²⁵⁾ donde de un total de 116 pacientes, con EAA, los diagnósticos más comunes fueron, al igual que nuestro estudio, el pénfigo vulgar en 55 enfermos (80,9 %), seguido del penfigoide ampollar con 40 pacientes (34,5 %).

La investigación realizada en Irán por *Jowkar F.* y otros,⁽²⁰⁾ muestran resultados concordantes parcialmente con este estudio. En su investigación predomina el pénfigo vulgar en 349 pacientes, seguido el penfigoide bulloso en 38 pacientes y el pénfigo foliáceo en 21 pacientes. La literatura coincide con nuestros resultados.^(20,26,27,28)

En este estudio, la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con esteroides ya sea como medicación única o asociados a otro fármaco. La mayor respuesta la tuvieron los tratados con Azatioprina y Prednisolona. Es importante señalar que se discute en colectivo la opción terapéutica de acuerdo a cada paciente, es decir, se individualiza.

Estos resultados son similares al estudio de *Alcaide-Martin* y otros,⁽²³⁾ donde todos los pacientes fueron tratados inicialmente con corticoides orales y tópicos, consiguiendo el control de la enfermedad en el 40 %. El resto (60 %,) requirió el empleo de otras terapias adyuvantes en algún momento de evolución de la enfermedad.

La introducción de los corticoides sistémicos y de agentes inmunosupresores ha mejorado el pronóstico de las EAA, aunque la morbilidad y mortalidad todavía son significativas (inferior al 10 %). En ocasiones se produce la muerte como resultado de las complicaciones del tratamiento.

Existe un consenso universalmente aceptado sobre el uso de los esteroides sistémicos y los agentes inmunosupresores como ahorradores de esteroides para reducir los efectos adversos de estos, o en caso de mal control de la enfermedad.⁽²⁹⁾

Alcaide-Martin y otros,⁽²²⁾ refieren que, en 7 pacientes (35 %), se controló la enfermedad con el uso concomitante de esteroides e inmunosupresores. En este estudio, la Azatioprina, fue el más empleado en el 91,1 % (11 pacientes), seguido de Ciclosporina (3 casos, el 25 %), Micofenolatomofetilo (3 casos, el 25 %) y la infusión intravenosa de IgG (2 pacientes, el 16,7 %). Estos resultados son similares a los obtenidos en esta investigación. No se tiene experiencia por estos autores en el empleo de Metotrexato y Ciclofosfamida.

Finalmente, las enfermedades ampollares autoinmunes, tienen un debut más frecuente en la sexta década de la vida, y cursan asociadas a enfermedades concomitantes como la HTA, entre otras. El pénfigo vulgar, variante clínica que predominó, obtuvo buena respuesta clínica al esquema terapéutico conformado por la combinación de esteroides con Azatioprina.

Referencias bibliográficas

1. Martínez Sánchez D, Valdivielso Ramos M, Suárez Fernández R. Protocolo diagnóstico diferencial de las lesiones ampollosas. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditada*. 2002;8(90):4887-9. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(02\)70905-0](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(02)70905-0)
2. Cortina Morales EM, Collazo Caballero SE, Márquez Borbón MZ, Pérez Alfonso T, Castro Turrizeta AC, Amador Eduwiges M. Caracterización de los pacientes con enfermedad ampollar autoinmune en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". *Piel*. 2019[acceso:10/02/2019];34(9):520-6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-piel-formacion-continuada-dermatologia-21-articulo-caracterizacion-pacientes-con-enfermedad-ampollar-S021392511930187X>
3. España A. Estructura de la membrana basal. En: Mascaró Galy JM, España Alonso A, (eds). *Enfermedades ampollosas*. Madrid, España: Aula Médica, 2014; pp. 17-21.

4. Pinilla García XA. Estudio de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con EAA en un hospital del tercer nivel de Bogotá. Trabajo de investigación presentado para optar por el título de especialista en Dermatología. Universidad Nacional de Colombia, 2016.
5. Tirado-Sánchez A, Bonifaz A, Pérez-Prieto I. Prevalence of Depression in Mexican Patients with Pemphigus Vulgaris: An Observational Study. *Dermatol Arch.* 2017;1(1):11-5. DOI: <https://doi.org/10.36959/661/290->
6. Fernández Bussy R, Porta Guardia C. Enfermedades ampollares. *Enfermedades de la piel, bases para su atención primaria.* 5ª edición, Rosario, Argentina: UNR editora, 2016. pp. 93-107.
7. Ñahui Conza M. Características clínico epidemiológicas de las enfermedades ampollares autoinmunes en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen-EsSalud, durante el periodo comprendido de junio de 1999 a mayo de 2013. Trabajo de investigación para optar al título de especialista en Dermatología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú. 2014.
8. Sobhan M, Farshchian M, Tamimi M. Spectrum of autoimmune vesiculoibullous diseases in Irán: a 13-year retrospective study. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* 2016;9:15-20. DOI: <https://doi.org/10.2147/ccid.s97214>
9. Lezcano L, Di Martino B, Rodríguez Masi M, Knopferlmacher O, Bolla de Lezcano L. Estudio clínico y epidemiológico de las enfermedades ampollas autoinmunes en la Cátedra de Dermatología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción. (2002-2007). Asunción, Paraguay: An Fac Cienc Med, 2009. pp. 38-43.
10. Nanda A, Dvorak R, Al-Saeed K, Al-Sabah H, Alsaleh QA. Spectrum of autoimmune bullous diseases in Kuwait. *Int J Dermatol.* 2004;43(12):876-81. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02292.x>
11. Chinchilla A. Epidemiología de enfermedades ampollas autoinmunitarias en Costa Rica. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica.* 2002;59:561. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr >revista >mcc>
12. Rosti GB. Estudio de las enfermedades ampollares de etiología autoinmune en una población hospitalaria en la ciudad de Rosario en los últimos seis años. Trabajo para optar al título de especialista en Dermatología. Universidad Abierta Interamericana Sede Regional Rosario. Rosario, Argentina. 2016.
13. Milián-Masanet, M.^a Ángeles, Sanchis-Bielsa, José M. Penfigoides: Revisión y puesta al día. *RCOE.* 2004[acceso:04/08/2004];9(4):429-34. Disponible en:

http://scielo.iciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1138123X200400040005&lng=es&tlng=es

14. Khumalo N, Kirtschig G, Middleton P, Hollis S, Wojnarowska F, Murrell D. Intervenciones para el penfigoide bulloso. Cochrane Library.

2010[acceso:06/10/2010]. DOI:

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002292.pub3>

15. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJ, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population-based cohort study. *BMJ*. 2008;9;337(7662): a180. DOI:

<https://doi.org/10.1136/bmj.a180>

16- Alfonso Trujillo I, Cruz León Y, Gutiérrez Rojas AR, Cazares Pérez D, Arcentales Cruz D J, Díaz Acosta Y. Penfigoide ampollar: estudio descriptivo de 16 pacientes. *Piel* 2016; [acceso:30/04/2020]; 31(7):452-7. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-piel-formacion-continuada-dermatologia-21-articulo-penfigoide-ampollar-estudio-descriptivo-16-S0213925116300041>

17. Zhang LM, Wu J, Xiao T, Jin GY, Li JH, Geng L, He CD, Gao XH, Chen HD. Treatment and mortality rate of bullous pemphigoid in China: a hospital-based study. *Eur J Dermatol*. 2013;23(1):94-8. DOI:

<https://doi.org/10.1684/ejd.2012.1906>

18. Jedlickova H, Hlubinka M, Pavlik T, Semradova V, Budinska E, Vlasin Z. Bullous pemphigoid and internal diseases - A case-control study. *Eur J Dermatol*. 2010;20(1):96-101. DOI:

<https://doi.org/10.1684/ejd.2010.0805>

19. Hsu D, Brieva J, Nardone B, Silverberg JI. Validation of database search strategies for the epidemiological study of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2016;174(3):645-8. DOI:

<https://doi.org/10.1111/bjd.14172>

20. Chen YJ, Wu CY, Lin MW, Chen TJ, Liao KK, Chen YC, *et al*. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):593-9. DOI:

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10386.x>

21. Jowkar F, Sadati MS, Tavana S, Agah MA. Epidemiology of autoimmune bullous diseases and therapeutic modalities during a 10 year period in Iran. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2014[acceso:22/04/2014];22(4):246-9. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25580783/>

22. Huilaja L, Försti AK, Tasanen K. Rakkulainen pemfigoidi--yleistyvä ihon kutinan aiheuttaja. *Duodecim*. 2015[acceso:11/01/2020];131(16):1443-50. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26485937/>

23. Hsu D, Brieva J, Nardone B, Silverberg JI. Validation of database search strategies for the epidemiological study of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2016;174(3):645-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.14172>
24. Alcaide-Martín AJ, Gallardo Pérez MA, Castillo Muñoz R, Mendiola Fernández MV, Herrera Ceballos E. Estudio epidemiológico de 20 casos de pénfigo en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(6):524-33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2010.01.007>
25. Shah AA, Seiffert-Sinha K, Sirois D, Werth VP, Rengarajan B, Zrnchik W, Attwood K, Sinha AA. Development of a disease registry for autoimmune bullous diseases: initial analysis of the pemphigus vulgaris subset. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(1):86-90. DOI: <https://doi.org/10.2340/00015555-1854>
26. Baican A, Baican C, Chiriac G, Chiriac MT, Macovei V, Zillikens D, Ciuce D, Sitaru C. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol*. 2010;49(7):768-74. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04345.x>
27. 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.07.013>
28. Pulido Pérez A, Suárez Fernández R. Enfermedades bullosas. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2014[acceso:14/1/2016];11(47):2774-82. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030454121470696120>
29. Cozzani E, Gasparini G, Burlando M, Drago F, Parodi A. Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects. *Autoimmun Rev*. 2015;14(5):438-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.01.006>

Conflicto de intereses

Los autores afirman que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

E. Mery Cortina: Confección del Protocolo y confección del informe final.

Jorge Arcenales: Confección del Protocolo y confección del informe final.

Teresita Pérez: Atención a pacientes hospitalizados.

Annabell Castro Turuseta: Atención a pacientes hospitalizados.

Alberto Castillo: Confección del informe final.