

## **Factores pronósticos intrahospitalarios de pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo de novo entre 1995-2020: cohorte retrospectiva en un centro de alto nivel de complejidad en Latinoamérica**

Natalia Vélez-López MD\* <sup>1,2</sup>, Simón Gallo-Echeverri MD\* <sup>1,2</sup>, César Caraballo-Cordovez MD<sup>3</sup>, Fabián A. Jaimes-Barragán MD MSc PhD <sup>4,5</sup>, Margarita M. Velásquez-Lopera MD PhD<sup>1,2</sup>

Afiliaciones de los autores:

<sup>1</sup> Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

<sup>2</sup> Centro de Investigaciones Dermatológicas CIDERM.

<sup>3</sup> Center for Outcomes Research and Evaluation (CORE), Yale New Haven Hospital, New Haven, Connecticut, USA.

<sup>4</sup> Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

<sup>5</sup> Dirección de Investigaciones, Hospital San Vicente Fundación

\*Primeros autores. Ambos contribuyeron por igual en el desarrollo del estudio

### **Conflictos de interés**

Sin conflictos de interés para declarar

### **Autor de correspondencia:**

E-mail: natalia.velez1@udea.edu.co

Afiliación: Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Dirección: Cra. 51d #62-29, Medellín, Antioquia

## Resumen estructurado

**Antecedentes:** los pénfigos se asocian a hospitalizaciones prolongadas, alto riesgo de infecciones graves y muerte. Hay escasa información disponible sobre los factores que influyen el pronóstico intrahospitalario de estos pacientes.

**Objetivo:** determinar la asociación entre los factores sociodemográficos y clínicos de pacientes con pénfigo con la probabilidad de egresar con vida del hospital.

**Métodos:** cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar o foliáceo hospitalizados en el Hospital Universitario San Vicente Fundación en Medellín, Colombia, entre 1995-2020. Se recolectaron los datos demográficos, la presentación clínica, el tratamiento y las complicaciones, y se evaluó su asociación con la probabilidad de egresar vivo del hospital, por medio de un análisis de riesgos que compiten.

**Resultados:** de 145 elegibles se incluyeron 90 pacientes, 46 (51%) con pénfigo vulgar y 44 (49%) con pénfigo foliáceo, con una mediana (RIQ) de edad de 50 (39-60) años. La mediana (RIQ) de segmentos corporales afectados fue 8 (6-9) y de estancia hospitalaria fue 48.5 (30-70) días. El tratamiento más usado fueron los esteroides sistémicos y las complicaciones más frecuentes fueron las infecciones bacterianas de cualquier tipo y gravedad (88%).

Después del análisis multivariado, se asociaron con menor probabilidad de egresar vivo del hospital el número de segmentos afectados (sHR 0.85, IC 95% 0.79-0.92), la sepsis (sHR 0.29, IC 95% 0.17-0.5), los trastornos hidroelectrolíticos (sHR 0.41, IC 95% 0.22-0.78), el mayor tiempo para el control de la enfermedad (sHR 0.97, IC 95% 0.96-0.98) y recibir una dosis máxima de prednisolona  $\geq 100$ mg/d (sHR 0.36, IC 95% 0.23-0.59), incluyendo los esquemas en pulsos. Una fase pretratamiento más prolongada aumentó la probabilidad de egresar con vida (sHR 1.03, IC 95% 1.01-1.04).

**Conclusiones:** las variables que se asociaron a menor probabilidad de egresar con vida fueron una mayor extensión de la enfermedad y una fase pretratamiento más corta, respecto a las variables de ingreso, y de la evolución el mayor tiempo para el control de la enfermedad, las alteraciones hidroelectrolíticas y la sepsis, siendo esta última la de mayor peso. La identificación temprana de estos factores podría determinar el curso hospitalario de los pacientes con pénfigo vulgar y foliáceo.

## INTRODUCCIÓN

El término pénfigo abarca un grupo de enfermedades ampollosas autoinmunes intraepidérmicas infrecuentes que afectan la integridad de la barrera mucocutánea y se asocian con alto riesgo de infecciones graves y muerte. Sus principales subtipos son el vulgar (PV) y el foliáceo (PF) (90-95% de los casos) que a su vez presentan variedades específicas poco comunes con afectación predominante de pliegues, en la vegetante, y de zonas fotoexpuestas, en la eritematosa. El diagnóstico se fundamenta en los hallazgos clínicos en conjunto con la histopatología que evidencia acantólisis, y se comprueba por la inmunofluorescencia directa de piel (IFD) que revela depósitos intraepidérmicos intercelulares de IgG, que pueden acompañarse de IgM, IgA y/o de la fracción C3 del complemento (1).

El tratamiento consiste en el uso de esteroides sistémicos e inmunomoduladores. Antes de esta terapia, la mortalidad de las formas moderadas a graves era cercana al 100% a 5 años (2). Los tratamientos actuales han mejorado considerablemente el pronóstico, pero la mortalidad continúa siendo elevada tanto en el contexto hospitalario como ambulatorio (hasta del 13% hospitalario y del 12% a un año) (3, 4) y se asocia a complicaciones que generan deterioro de la calidad de vida, reducción en la productividad laboral (5) y costos elevados para el sistema de salud (6). Una mayor extensión de la afectación mucocutánea se ha relacionado directamente con peor pronóstico, por lo que la gravedad de la enfermedad se determina por medio del porcentaje de superficie corporal afectado o escalas clinimétricas como el índice de área afectada de pénfigo (*PDAI*, por sus siglas en inglés), que tienen implicaciones clínicas y terapéuticas (7).

En los estudios que evalúan factores pronósticos en pénfigo realizados hasta ahora se han usado diferentes definiciones de pronóstico, siendo algunas de estas el número de recaídas en el tiempo, la tasa de remisión serológica, tiempo para la remisión clínica y duración de la misma, duración de la hospitalización y supervivencia a diferentes puntos de corte (hospitalaria, a 5 y a 10 años del diagnóstico) (8–25). Esta heterogeneidad en la definición ha hecho que la mayoría de los estudios no sean comparables entre sí y que incluso los resultados obtenidos sean en ocasiones contradictorios. Los factores asociados a mal pronóstico más consistentes hasta ahora han sido la mayor extensión de las lesiones, la afectación mucocutánea en el PV, la presencia de comorbilidades y mayores niveles de autoanticuerpos anti-desmogleína (anti-Dsg); sin embargo, esta información ha sido enfocada al seguimiento ambulatorio. Además, las poblaciones evaluadas han sido de Estados Unidos, Europa y Asia, donde las diferencias sociodemográficas y de los sistemas de salud, disminuyen la capacidad de extrapolar dicho conocimiento a la población latinoamericana. Hasta ahora no se han descrito los factores pronósticos de pacientes con pénfigo tratados en Colombia y la información en Latinoamérica es escasa (26,27), sin estudios a la fecha que evalúen factores pronósticos con desenlaces hospitalarios.

Conocer los factores determinantes del curso hospitalario de pacientes con pénfigo es fundamental para identificar e incentivar intervenciones tempranas y personalizadas que impacten su morbimortalidad, lo que finalmente podría mejorar los desenlaces clínicos. Por lo tanto, el objetivo principal de este estudio fue determinar la asociación entre los factores sociodemográficos y clínicos de una cohorte de pacientes con pénfigo vulgar o foliáceo en un hospital de referencia, con la probabilidad de egresar vivo del hospital.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio, contexto y participantes

Estudio con diseño de cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes mayores de edad con hallazgos clínicos e histopatológicos (por coloración de hematoxilina-eosina) compatibles

con pénfigo vulgar o foliáceo, confirmados por el depósito de IgG intercelular epidérmico en la inmunofluorescencia directa (IFD), que recibieron tratamiento hospitalario. Se excluyeron los pacientes con otros tipos de pénfigo, dudas en el diagnóstico o con historia clínica incompleta o no disponible.

Se revisaron las historias clínicas y los reportes de histopatología e inmunofluorescencia de los pacientes a quienes se les hizo diagnóstico de pénfigo vulgar o foliáceo entre enero de 1995 y junio del 2020. Se analizaron las historias clínicas de la primera hospitalización en el Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) en Medellín, Colombia, centro de referencia de la región para el tratamiento de enfermedades ampollas autoinmunitarias.

El diseño del estudio fue avalado por el Comité de Programa de Dermatología de la Universidad de Antioquia y el Centro de Investigaciones y Comité de Ética del HUSVF acta N°33-2019.

### **Variables de interés**

Las variables sociodemográficas y clínicas incluidas fueron: edad (años), sexo, peso (Kg) y región de procedencia, tipo de pénfigo (vulgar o foliáceo), presencia de variedades específicas (vegetante, eritematoso), depósito en la IFD (IgG, IgM, IgA o C3), afectación cutánea y/o mucosa por segmentos corporales, número de segmentos afectados (0-16 incluyendo los cutáneos y mucosos), superficie corporal comprometida (%), fase pretratamiento (meses entre el inicio de los síntomas y la instauración del tratamiento) y comorbilidades (índice de Charlson (tabla S1)) (27).

Se incluyeron también las siguientes variables relacionadas con la evolución del paciente: uso de esteroides (tópicos, pulsos, dosis inicial, máxima y promedio administradas durante la hospitalización) y de ahorradores de esteroides. Las variables de dosis máxima y dosis promedio de prednisolona se categorizaron con punto de corte en 100 mg/día ya que las guías más recientes para el tratamiento de pénfigo moderado a grave recomiendan una dosis máxima de 1.5 mg/kg/día, teniendo como promedio un peso de 70 kg. Todas las dosis de esteroides sistémicos se convirtieron a miligramos de prednisolona. Además, se incluyeron la presencia de infección bacteriana sin sepsis, sepsis con o sin choque (según reporte en la historia clínica de alteración cardiovascular, respiratoria, hematológica, hepática, renal y/o neurológica secundaria a infección), manifestaciones clínicas de infección por herpes simple o herpes zóster y el control de la actividad de la enfermedad (días entre el inicio del tratamiento y el cese en la aparición de nuevas lesiones).

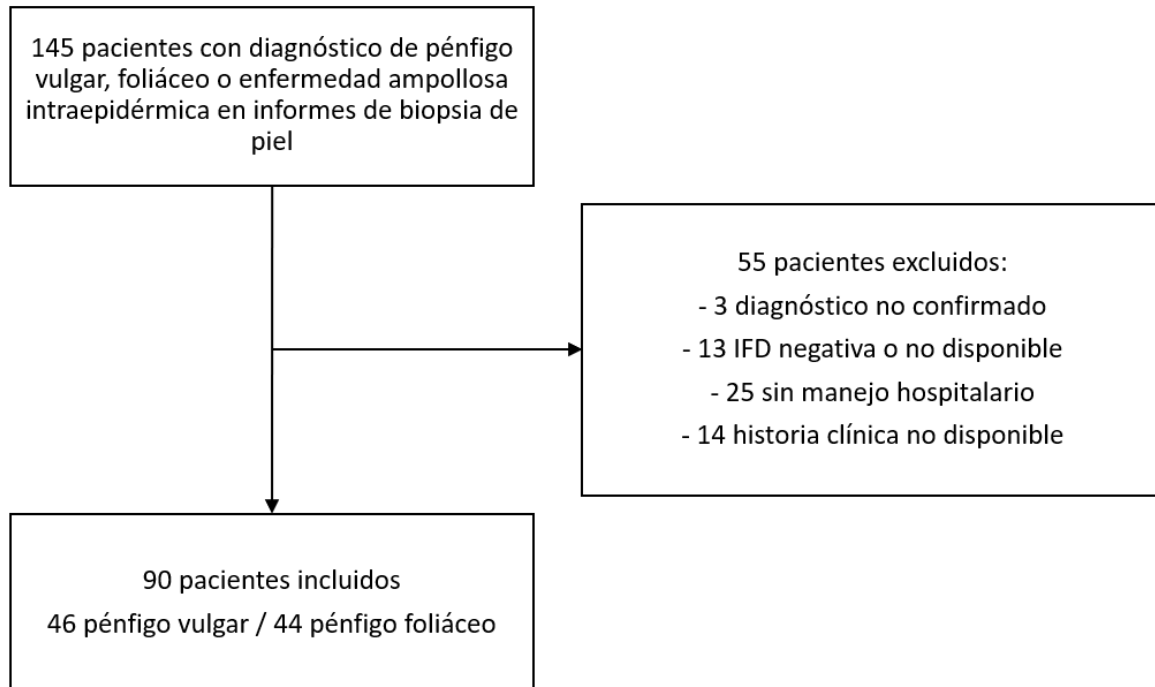
Los principales desenlaces fueron días de estancia hospitalaria y muerte, y otro de interés fue el desenlace compuesto por ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y muerte.

### **Análisis estadístico**

Las variables categóricas se describieron en frecuencia y porcentaje mientras que las variables continuas se describieron en mediana y rango intercuartílico (RIQ; percentil 25 [P25] y percentil 75 [P75]).

Para determinar la asociación entre las variables de exposición y el desenlace de interés se usó el método de Fine y Gray para riesgos que compiten, usando como desenlace el tiempo hasta el egreso vivo del hospital y como riesgo que compite la muerte intrahospitalaria. Los resultados se presentan como sub-Hazard Ratios (sHR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%). En este sentido, un sHR mayor a 1 implica mayor probabilidad de egresar vivo del hospital y un sHR inferior a 1 sería equivalente a un mayor riesgo de muerte intrahospitalaria. Se usó un modelo sin ajustar y un segundo modelo ajustado por la extensión de la enfermedad (número de segmentos afectados) como indicador de la gravedad de esta y por el índice de Charlson. Adicionalmente, se usó también regresión logística para los desenlaces de mortalidad intrahospitalaria y necesidad de UCI. Las

observaciones con valores faltantes en la variable independiente no fueron incluidas en su respectiva regresión (análisis de casos completos) y los resultados de estos modelos se presentan con OR con su respectivo intervalo de confianza del 95%. Los análisis estadísticos se realizaron en Stata SE versión 17.0 (Statacorp, College Station, Texas, EEUU).



**Figura 1.** Flujograma de inclusión de pacientes

## RESULTADOS

### Características de la población

Se identificaron 145 participantes potencialmente elegibles, de los cuales se incluyeron 90 (Figura 1) con una mediana (RIQ) de edad de 50 (39-60) años, de los cuales el 53% fueron hombres. El tipo de pénfigo presentado fue vulgar en el 51% de los casos y foliáceo en el 49%; y las variedades específicas se presentaron en menos del 10% de los sujetos. En la inmunofluorescencia directa el marcador positivo más frecuente fue IgG en el 100% de los casos, seguido de C3 en el 39%. Todos los pacientes tuvieron afectación cutánea siendo la piel del pecho (100%) la zona más afectada. La mediana (RIQ) de segmentos corporales afectados fue de 8 (6-9) y la de superficie corporal fue del 40% (25%-70%). De los pacientes con pénfigo vulgar el 91% presentó afectación mucosa, siendo la oral la más frecuentemente afectada (87%). La mediana de la fase pretratamiento fue de 90 (32-240) días. La mediana del índice de comorbilidad de Charlson fue de 1 (0-2) y el antecedente patológico más frecuente fue la diabetes mellitus (18%) (Tabla 1 y S2). La mediana (RIQ) del índice de Charlson en los pacientes que sobrevivieron fue de 1 (0-2), mientras que en aquellos que fallecieron durante la hospitalización fue de 2 (0-2) con un valor de  $p=0.52$ .

**Tabla 1.** Características sociodemográficas y clínicas basales de la población estudiada

Variable	Total n=90
Edad, mediana (P25-P75)	50 (39-60)

<b>Sexo, n (%)</b>	
Masculino	48 (53%)
Femenino	42 (47%)
<b>Tipo de pénfigo, n (%)</b>	
Vulgar	46 (51%)
Foliáceo	44 (49%)
<b>Depósito en la IFD, n (%)</b>	
IgG	90 (100%)
C3	35 (39%)
IgM	4 (4%)
IgA	3 (3%)
<b>Afectación cutánea, n (%)</b>	
Pecho	90 (100%)
Cara	80 (89%)
Espalda	77 (86%)
Brazos y antebrazos	75 (83%)
Muslos y piernas	66 (73%)
Cuero cabelludo	57 (63%)
Abdomen	57 (63%)
Cuello	55 (61%)
Glúteos	35 (39%)
Genitales	18 (20%)
Manos	17 (19%)
Pies	14 (16%)
<b>Afectación mucosa, n (%)</b>	
Oral	40 (87%) *
Genital	18 (39%) *
Conjuntival	14 (30%) *
Nasal	4 (9%) *
Ausente	4 (9%) *
<b>Número de segmentos afectados, mediana (P25-P75)</b>	8 (6-9)
<b>Fase pretratamiento en meses, mediana (P25-P75)</b>	3 (1-8)
<b>Índice de Charlson**, mediana (P25-P75)</b>	1 (0-2)

\*Porcentaje del subgrupo de pacientes con pénfigo vulgar

\*\* Para ver todas las comorbilidades estudiadas ver la tabla S2 del material suplementario

Durante la hospitalización, el 95% de los pacientes recibió esteroides sistémicos con una mediana (RIQ) de dosis promedio por día de 66.3 (56.3-84.9) mg de prednisolona, el 20% requirió pulsos de esteroides y el 86% recibió ahorradores de esteroides (Tabla 2). Cuatro pacientes no recibieron terapia con esteroides sistémicos debido a sepsis, de los cuales uno

recibió gammaglobulina intravenosa, otro solo terapia esteroidea tópica y los dos restantes murieron antes de recibir un tratamiento específico para pénfigo.

La mediana de estancia hospitalaria fue de 48.5 días (30-70) y de 20 días (11-37) para alcanzar el control de la enfermedad. Entre las complicaciones, las infecciones bacterianas de cualquier tipo y gravedad fueron las más frecuentes (88%), seguidas de las alteraciones endocrino-metabólicas (36%). El 32% desarrollaron sepsis y el 27% manifestaciones clínicas de infección por herpes simple. En total 13 pacientes (14%) requirieron ingreso a UCI, de los cuales 10 (77%) fallecieron (11% del total de pacientes) (Tabla 2 y S3). Todos los pacientes que murieron habían ingresado a la UCI y tuvieron sepsis.

**Tabla 2.** Características clínicas de la evolución y desenlaces intrahospitalarios evaluados en la población de estudio

Variable	Total n=90
<b>Tratamiento intrahospitalario</b>	
Uso de esteroide tópico, n (%)	71 (79%)
Uso de pulsos de esteroides, n (%)	18 (20%)
Dosis inicial de prednisolona por día, mediana (P25-P75)	70 mg (50-80)
Dosis máxima de prednisolona por día, mediana (P25-P75)	90 mg (60-120)
Dosis promedio de prednisolona por día, mediana (P25-P75)	66.3 mg (56.3-84.9)
Ahorradores de esteroide e inmunomoduladores*, n (%)	77 (86%)
Azatioprina	66 (73%)
Micofenolato	13 (14%)
Gammaglobulina intravenosa	11 (12%)
<b>Complicaciones intrahospitalarias, n (%)</b>	
Infecciosas	
Infección bacteriana	79 (88%)
Infección bacteriana sin sepsis	50 (56%)
Sepsis con o sin choque	29 (32%)
Herpes simple	24 (27%)
Herpes zóster	3 (3%)
Alteraciones endocrino-metabólicas	32 (36%)
Alteraciones hematológicas	26 (29%)
Trastornos electrolíticos	21 (23%)
<b>Control de la actividad de la enfermedad en días, mediana (P25-P75)</b>	20 (11-37)
<b>Tiempo de estancia hospitalaria en días, mediana (P25-P75)</b>	48.5 (30-70)
<b>Ingreso a UCI, n (%)</b>	13 (14%)
<b>Muerte, n (%)</b>	10 (11%)

\*Se presentan en la tabla los más frecuentes, para ver todos los ahorradores de esteroides utilizados y las complicaciones ver la tabla S3 del material suplementario.

#### **Asociación entre variables clínicas basales y pronóstico intrahospitalario**

De las variables al ingreso, las que se asociaron a un peor pronóstico intrahospitalario fueron la afectación genital (sHR de egresar vivo igual a 0.48, IC 95% 0.23-0.97), la afectación mucosa (sHR 0.6, IC 95% 0.39-0.94) y el número de segmentos afectados (sHR 0.85, IC 95% 0.79-0.92). Por otra parte, una fase pretratamiento más prolongada aumentó la probabilidad de egresar con vida (sHR 1.02, IC 95% 1-1.04). Al ajustar por la gravedad de la presentación y comorbilidades, dada por el número de segmentos afectados, de todas las anteriores sólo la fase pretratamiento (sHR 1.03 (IC 95% 1.01-1.04 p=0.001) continuó siendo estadísticamente significativa (Tabla 3).

La mediana (RIQ) de segmentos afectados en los pacientes que sobrevivieron fue de 7 (6-9), mientras que en aquellos que fallecieron durante la hospitalización fue de 11 (9-13) con un valor de p<0.001.

La presencia de C3 en la IFD se asoció con mayor riesgo de ingreso a UCI o muerte en el análisis univariado de la regresión logística (OR 4.41 (IC 95% 1.24 - 15.7) p=0.022), pero esta no fue estadísticamente significativa al hacer el ajuste en el análisis multivariado ni en los análisis de riesgos que compiten (Tabla S4). La mediana (RIQ) de segmentos afectados en los pacientes que tenían depósito de C3 en la IFD fue de 9 (7-11), mientras que en aquellos que no lo tenían fue de 7 (5-9) con un valor de p=0.008.

**Tabla 3.** Asociación entre variables clínicas basales de pacientes con pénfigo vulgar o foliáceo y pronóstico intrahospitalario

Variable	sHR (IC 95%)	p	sHR ajustado por el número de segmentos afectados y por el índice de Charlson (IC 95%)	p
Edad	1.00 (0.99-1.02)	0.57	1.00 (0.98-1.03)	0.68
Sexo Mujer	1.04 (0.67-1.6)	0.86	1.33 (0.84-2.09)	0.22
Tipo de Pénfigo Vulgar	0.71 (0.46-1.1)	0.13	0.77 (0.5-1.2)	0.24
Depósito en la IFD C3	0.82 (0.51-1.32)	0.41	1.09 (0.65-1.81)	0.75
Afectación de áreas específicas Cuero cabelludo	0.73 (0.46-1.18)	0.20	0.99 (0.58-1.69)	0.98
Genitales	0.48 (0.23-0.97)	<b>0.04</b>	1.07 (0.44-2.6)	0.87
Número de segmentos afectados	0.85 (0.79-0.92)	<b>&lt;0.001</b>	0.85 (0.79-0.92)	<b>&lt;0.001</b>
Fase pretratamiento (meses)	1.02 (1.00-1.04)	<b>0.03</b>	1.03 (1.01-1.04)	<b>0.001</b>

#### **Asociación entre variables clínicas de la evolución y pronóstico intrahospitalario**

Al evaluar las variables intrahospitalarias, la presencia de sepsis con o sin choque (sHR 0.25, IC 95% 0.15-0.41), los trastornos hidroelectrolíticos (sHR 0.31, IC 95% 0.17-0.57), los pulsos de esteroides (sHR 0.41, IC 95% 0.24-0.7), recibir una dosis máxima de prednisolona  $\geq 100\text{mg/d}$  (sHR 0.42 IC 95% 0.23-0.59) y mayor tiempo para el control de la actividad de la enfermedad (sHR 0.98, IC 95% 0.97-0.99), se asociaron con menor probabilidad de egresar vivo de la hospitalización, lo cual se mantuvo en todas las variables luego de hacer el análisis multivariado. Al discriminar las infecciones bacterianas sin sepsis, estas se asociaron a una mayor probabilidad de egresar vivo (sHR 1.63, IC 95% 1.01-2.64),



sin embargo, esta asociación dejó de ser significativa en el análisis ajustado (sHR 1.23, IC 95% 0.74-2.04) (Tabla 4).

**Tabla 4.** Asociación entre variables clínicas de la evolución de pacientes con pénfigo vulgar o foliáceo y pronóstico intrahospitalario

Variable	sHR (IC 95%)	p	sHR ajustado por el número de segmentos afectados y por el índice de Charlson (IC 95%)	p
<b>Complicaciones</b>				
Infección bacteriana sin sepsis	1.63 (1.01-2.64)	<b>0.047</b>	1.23 (0.74-2.04)	0.41
Sepsis con o sin choque	0.25 (0.15-0.41)	<b>&lt;0.001</b>	0.29 (0.17-0.5)	<b>&lt;0.001</b>
Clínica de infección por herpes simple o zóster	0.88 (0.58-1.34)	0.56	0.78 (0.5-1.2)	0.28
Trastornos electrolíticos	0.31 (0.17-0.57)	<b>&lt;0.001</b>	0.41 (0.22-0.77)	<b>0.006</b>
<b>Control de la actividad de la enfermedad (días)</b>	0.98 (0.97-0.99)	<b>&lt;0.001</b>	0.97 (0.96-0.98)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Tratamiento</b>				
Pulsos de esteroides	0.41 (0.24-0.7)	<b>0.001</b>	0.55 (0.33-0.93)	<b>0.03</b>
Dosis inicial de prednisolona por día durante la hospitalización	1 (0.99-1.001)	0.52	0.99 (0.99-1)	0.31
Dosis máxima de prednisolona $\geq 100$ mg/día	0.42 (0.26-0.6)	<b>&lt;0.001</b>	0.36 (0.23-0.59)	<b>&lt;0.001</b>
Dosis promedio de prednisolona $\geq 100$ mg/día	0.46 (0.19-1.1)	0.08	0.55 (0.23-1.28)	0.16

Los resultados de la regresión logística para el desenlace combinado de UCI/muerte tuvieron asociaciones similares al análisis primario de riesgos que compiten (tabla S4 y S5).

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos que la mayor extensión de la enfermedad, la sepsis con o sin choque, el mayor tiempo para el control de la enfermedad, las dosis máximas de prednisolona  $\geq 100$  mg/día (incluyendo el esquema en pulsos), y de forma novedosa, la presencia de trastornos hidroelectrolíticos, independientemente del grado de afectación cutánea, disminuyeron la probabilidad de egresar vivo del hospital. Por el contrario, una fase pretratamiento más prolongada, aumentó esta probabilidad. No hubo diferencias según el tipo de pénfigo para el desenlace evaluado.

Estudios previos con seguimientos prolongados y cohortes numerosas de Israel, Reino Unido y Taiwán han reportado una mortalidad 2 a 3 veces mayor en los pacientes con pénfigo respecto a la población general, principalmente por causas infecciosas (3,9,29). En nuestro estudio la mortalidad intrahospitalaria por pénfigo fue de 11%, similar a lo reportado previamente en Bogotá y Medellín, Colombia (13% y 10% respectivamente) (4,30) y en una cohorte croata de 159 pacientes (9%) (31). Esta es mucho mayor a la reportada en un estudio estadounidense de 87 millones de hospitalizaciones por cualquier causa entre 2001

y 2012, con una mortalidad intrahospitalaria de 1.6% cuando el pénfigo era el diagnóstico primario y de 3.2% cuando este era un diagnóstico secundario. Sin embargo, no son estudios comparables, ya que este último incluyó los pacientes a partir de códigos diagnósticos CIE-9, incluyó hospitalizaciones por cualquier causa en pacientes con diagnóstico de pénfigo y no evaluó la gravedad de la enfermedad al momento de la hospitalización (8).

La población estudiada se compuso en su mayoría de pacientes adultos de mediana edad con pocas o ninguna comorbilidad, lo que se refleja en una mediana de 50 años para la edad y de 1 para el índice de comorbilidad de Charlson. Esto sumado a que no hubo diferencia estadísticamente significativa en el valor del índice al comparar los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron y que en el análisis multivariado se ajustó por comorbilidades, apoya la idea de que los desenlaces evaluados se atribuyen al pénfigo y no a comorbilidades previas de los pacientes.

Ninguno de los factores demográficos estudiados se asoció a diferencias en el pronóstico intrahospitalario, lo cual concuerda con lo reportado respecto al sexo en otras cohortes intrahospitalarias y ambulatorias (10,12,13,24). Sin embargo, en relación con la edad, si bien los estudios hechos hasta ahora no han hecho énfasis en los desenlaces durante la hospitalización, la mayoría reportan mayor mortalidad a largo plazo en mayores de 65 años (9,12,15,21,23); y que el inicio del cuadro a edades más tempranas implica mayor gravedad, refractariedad y duración de la enfermedad (13,18,24,27).

Respecto a la presentación clínica, en nuestro estudio la extensión de la enfermedad se asoció directamente con un peor desenlace, ya que tener un segmento afectado adicional (Ej: 5 vs. 4, 9 vs. 8), disminuyó la posibilidad de egresar vivo del hospital en un 15%. Algo concordante con reportes previos, que han encontrado una mortalidad nueve veces mayor en pacientes con una condición clínica grave (10) y a los hallazgos de Kanwar y cols. que al analizar las características de una cohorte de 126 pacientes, encontraron que los 10 que fallecieron tenían una superficie corporal afectada mayor al 30% (22). Así mismo, mayor gravedad en la presentación se ha relacionado con menores posibilidades de lograr una remisión completa duradera (32) y se ha asociado a más recaídas en los pacientes con pénfigo vulgar a largo plazo (33).

Una fase pretratamiento más prolongada se asoció con mayores probabilidades de egresar vivo del hospital, similar a reportes previos (12,23) de mayor mortalidad en pacientes con fases pretratamiento más cortas, lo cual se ha explicado por la teoría de “velocidad de ataque” en la que una enfermedad que requiere una atención más temprana, generalmente corresponde a un proceso más extenso y fulminante, lo que conlleva un peor pronóstico.

En cuanto a la afectación de segmentos específicos, un estudio previo insinuó que la afectación genital podría asociarse a mayor mortalidad a 5 años (21), resultado similar al que obtuvimos en el análisis univariado; sin embargo, después del ajuste, esta asociación fue dependiente del número de segmentos afectados. Por otro lado, un estudio reciente reportó la afectación de cuero cabelludo como un factor de mal pronóstico, (14), no obstante, en nuestro estudio no encontramos esta asociación.

Si bien la asociación entre el depósito de C3 en la IFD y la mortalidad no fue estadísticamente significativa en el análisis multivariado, al comparar las medianas de segmentos afectados, los pacientes con depósito de C3 en la IFD presentaron 2 segmentos corporales más que los que no la tuvieron. El C3 es una fracción del complemento que participa en la vía clásica y alternativa, y su presencia en la piel podría estar relacionada con mayor inflamación y lesión tisular secundaria. Aunque la activación de este puede no ser esencial en los pénfigos, se ha visto que podría potenciar la patogenicidad de los autoanticuerpos en estudios experimentales (34,35). Por lo tanto, aunque este hallazgo en

nuestro estudio no es suficiente para hacer asociación entre la presencia de C3 en la IFD y mortalidad, sería interesante incluirlo en estudios futuros para evaluar su posible papel como marcador de mayor extensión clínica.

De las complicaciones, así como lo habían descrito Hsu y cols (8), las infecciones bacterianas fueron las que tuvieron la asociación más importante; sin embargo, en nuestro estudio sólo al presentarse sepsis, con o sin choque, mantuvieron la asociación en el análisis multivariado y disminuyeron en 71% la probabilidad de egresar vivo. Esto es similar a lo ya reportado por Khaled y cols (18), quienes encontraron una relación directa entre la gravedad del pénfigo y la presencia de infecciones, especialmente la sepsis, y fueron la causa de muerte en el 80% de sus pacientes.

Así mismo, los trastornos hidroelectrolíticos, se asociaron a mayor riesgo de muerte, disminuyendo en 59% la probabilidad de egresar vivo del hospital, aún en el análisis multivariado. Esto es interesante, ya que si bien han sido descritos como una comorbilidad importante en pénfigo (8), hasta ahora no se han descrito como una causa directamente asociada con mayor mortalidad.

Durante la evolución, el mayor tiempo para el control de la enfermedad impacta negativamente en el pronóstico, ya que cada día que pasa hasta su control, disminuye en 3% la probabilidad de egresar vivo respecto al día inmediatamente anterior.

En el análisis del tratamiento, recibir durante la hospitalización una dosis máxima de prednisolona  $\geq 100$  mg/día, incluyendo los esquemas en pulsos, disminuyó en 64% la probabilidad de egresar con vida; sin embargo, al analizar la relación con la dosis inicial y la dosis promedio de prednisolona recibida por día de hospitalización, no hubo asociación de éstas con mayor mortalidad. Esta discordancia podría explicarse por el concepto de “confusión por indicación” ya que las dosis máximas de esteroides se reservan para los pacientes más graves y las covariables que pueden reflejar dicha gravedad no necesariamente son detectadas y medidas de forma adecuada en un estudio observacional. Sin embargo; estos hallazgos, sumados con evidencia previa de un estudio controlado y de asignación aleatoria que comparó dosis altas de prednisona (120-180 mg/día) con dosis bajas (40-60 mg/día) y no encontró diferencias en el tiempo necesario para el control de la enfermedad ni en las tasas de recaída, favorece el uso de dosis bajas de esteroides como la conducta terapéutica ideal a largo plazo (36).

Algunas limitaciones de nuestro estudio están relacionadas con el diseño metodológico al ser un estudio unicéntrico que sólo recogió pacientes de algunos departamentos de Colombia, si bien se realizó en un centro de referencia, esto podría comprometer la validez externa. Además, al ser retrospectivo e incluir pacientes desde 1995, no fue posible evaluar la extensión de la afectación por escalas clinimétricas, ya que son de reciente descripción, ni por el porcentaje de superficie corporal afectado, por la ausencia de su reporte en el 38% de las historias clínicas. Por lo tanto, el grado de afectación por la enfermedad se reportó basada en los segmentos corporales que usa la escala PDAI, más no se pudo evaluar la extensión de esta en cada uno de ellos.

Está bien descrita la relación entre mayores títulos de autoanticuerpos anti-Dsg, especialmente anti-Dsg1, con mayor duración de la enfermedad, tiempo para la remisión y riesgo de recaída (13, 37-39), y Baican y cols. sugieren que títulos de anti-Dsg1  $\geq 100$  U/mL se relacionan con mayor mortalidad en pénfigo vulgar (15). En nuestro centro no está disponible esta metodología, que si bien sería interesante tenerla, la evidencia actual muestra su utilidad en la toma de decisiones terapéuticas en el seguimiento ambulatorio, y hasta ahora no es determinante para el abordaje intrahospitalario (7).

Es importante resaltar que las guías más recientes para el tratamiento de pénfigo moderado a grave recomiendan el uso de rituximab como primera línea (7), sin embargo, por el período de recolección de datos y limitaciones administrativas para el acceso al biológico en Colombia para esta indicación, ninguno de nuestros pacientes recibió rituximab en su primera hospitalización.

Adicionalmente es posible que los pacientes que no incluimos por historia clínica faltante pudieran tener diferencias con la población que sí incluimos, hecho que si bien no es controlable en un estudio retrospectivo, podría implicar un sesgo de selección.

Son pocos los estudios que abordan los factores asociados a las características de la presentación del pénfigo y su relación con el pronóstico intrahospitalario, y en nuestro conocimiento, este es el de mayor número de pacientes en Latinoamérica. En la población estudiada la distribución de PV y PF fue similar y no hubo diferencias en el pronóstico entre ellos. En Colombia se han descrito zonas de PF endémico (40), de las cuales provenían 7 (8%) de nuestros pacientes con PF, sin embargo, no se encontraron particularidades en su pronóstico, lo cual podría hacer nuestros hallazgos de utilidad para otras poblaciones.

## **CONCLUSIÓN**

En nuestro estudio encontramos que, tanto en los pacientes hospitalizados por pénfigo vulgar como foliáceo, ningún factor sociodemográfico tuvo asociación con el desenlace principal. El mayor número de segmentos afectados, el mayor tiempo para el control de la enfermedad y una fase pretratamiento más corta disminuyeron la probabilidad de egresar vivo y en el mismo sentido, la sepsis fue la complicación que más redujo la probabilidad de presentar este desenlace.

Por nuestros hallazgos, es importante estar alerta a la identificación temprana de alteraciones hidroelectrolíticas e infecciones con sepsis dada su relación con mal pronóstico, independientemente de la superficie afectada; y para futuros estudios, sería interesante evaluar el papel que podría tener el depósito de C3 en la IFD como posible marcador de mayor extensión clínica de la enfermedad.

## **FINANCIACIÓN**

Universidad de Antioquia

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos al servicio de Dermatología de la Universidad de Antioquia, al Departamento de Archivo y Registro del HUSVF, y al Dr. Alexander Úsuga Arcila, Dermatólogo, quien contribuyó con información de registros clínicos.

## **REFERENCIAS**

1. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. Lancet. 2019 Sep7;394(10201):882-894.
2. Alpsoy E, Akman-Karakas A, Uzun S. Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid. Arch Dermatol Res. 2015 May;307(4):291-8.

3. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJP, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris - Incidence and mortality in the UK: Population based cohort study. *BMJ*. 2008 Jul 19;337(7662):160–3.
4. Pinilla X. Estudio de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con enfermedades ampollas autoinmunes en un hospital de tercer nivel de Bogotá. Universidad Nacional de Colombia; 2016.
5. Brodsky V, Tamási B, Hajdu K, Péntek M, Szegedi A, Sárdy M, et al. Disease burden of patients with pemphigus from a societal perspective. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2021;21(1):77–86.
6. Hsu D, Brieva J, Silverberg JI. Costs of care for hospitalization for pemphigus in the United States. *JAMA Dermatology*. 2016 Jun 1;152(6):645–54.
7. Joly P, Horvath B, Patsatsi, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2020 Sep 1;34(9):1900–13.
8. Hsu DY, Brieva J, Sinha AA, Langan SM, Silverberg JI. Comorbidities and inpatient mortality for pemphigus in the U.S.A. *Br J Dermatol*. 2016 Jun 1;174(6):1290–8.
9. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Mortality and cause of death in patients with pemphigus. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(5):607–11.
10. Seidenbaum M, David M, Sandbank M. The Course and Prognosis of Pemphigus: A Review of 115 Patients. *Int J Dermatol*. 1988;27(8):580–4.
11. Almugairen N, Hospital V, Bedane C, Duvert-Lehembre S, Picard D, Tronquoy AF, et al. Assessment of the rate of long-term complete remission off therapy in patients with pemphigus treated with different regimens including medium- and high-dose corticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Oct;69(4):583–8.
12. SAVIN JA. Some factors affecting prognosis in pemphigus vulgaris and pemphigoid. *Br J Dermatol*. 1981;104(4):415–20.
13. Saha M, Bhogal B, Black MM, Cooper D, Vaughan RW, Groves RW. Prognostic factors in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Br J Dermatol*. 2014;170(1):116–22.
14. Sar-Pomian M, Konop M, Gala K, Rudnicka L, Olszewska M. Scalp involvement in pemphigus: A prognostic marker. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018 Jun;35(3):293–298.
15. Baican A, Chiorean R, Leucuta DC, Baican C, Danescu S, Ciuce D, et al. Prediction of survival for patients with pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: A retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Apr 22;10(1).
16. Zaraa I, Mokni M, Hsairi M, Boubaker S, Sellami M, Zitouni M, et al. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: Similar prognosis? *Int J Dermatol*. 2007 Sep;46(9):923–6.
17. Ryan JG. Pemphigus. A 20-year survey of experience with 70 cases. *Arch Dermatol*. 1971 Jul 1;104(1):14–20.
18. Khaled A, Taazayet S Ben, Ben Alaya N, Souissi A, Zeglaoui F, Kaffel N, et al. The course and prognosis of pemphigus in 47 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013 Jan;27(1):81–5.
19. Zaraa I, Sellami A, Bouguerra C, Sellami MK, Chelly I, Zitouna M, et al. Pemphigus vegetans: A clinical, histological, immunopathological and prognostic study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2011 Oct;25(10):1160–7.
20. Mimouni D, Bar H, Gdalevich M, Katzenelson V, David M. Pemphigus - Analysis of epidemiological factors in 155 patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2008 Oct;22(10):1232–5.
21. Kridin K, Zelber-Sagi S, Bergman R. Risk factors for lethal outcome in patients with pemphigus: a retrospective cohort study. *Eur J Dermatology*. 2018 Jan 1;28(1):26–37.
22. Kanwar AJ, Dhar S. Factors responsible for death in patients with pemphigus. *J Dermatol*. 1994;21(9):655–9.

23. Wolf R, Landau M, Tur E, Brenner S. Early treatment of pemphigus does not improve the prognosis. A review of 53 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1995 Apr 1;4(2):131–6.
24. Mimouni D, Bar H, Gdalevich M, Katzenelson V, David M. Pemphigus, analysis of 155 patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010 Aug;24(8):947–52.
25. Kavusi S, Daneshpazhooh M, Farahani F, Abedini R, Lajevardi V, Chams-davatchi C. Outcome of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2008 May;22(5):580–4.
26. Rojas-Plasencia P, Vásquez-Núñez K. Características epidemiológicas, clínicas y supervivencia de pacientes con diagnóstico de pénfigo atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo. Período 1994-2006. *Rev Soc Peru Dermatología*. 2011;21(4):148–53.
27. Cura MJ, Torre AC, Cueto Sarmiento KY, Bollea Garlatti ML, Riganti J, Puga MC, et al. Pemphigus Vulgaris: A Retrospective Cohort Study of Clinical Features, Treatments, and Outcomes. *Actas Dermosifiliogr*. 2020 Jun 1;111(5):398–407.
28. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
29. Huang YH, Kuo CF, Chen YH, Yang YW. Incidence, mortality, and causes of death of patients with pemphigus in Taiwan: A nationwide population-based study. *J Invest Dermatol*. 2012;132(1):92–7.
30. Zuluaga DC, Del Río DY, Úsuga YA, Aguirre-Acevedo DC, Velásquez MM. Estudio retrospectivo clínico-epidemiológico de los pacientes con pénfigo y penfigoide ampolloso del Hospital Universitario San Vicente Fundación. *Rev la Asoc Colomb Dermatología y Cirugía Dermatológica*. 2017;25(2):118-129.
31. Ljubojević S, Lipozenčić J, Brenner S, Budimčić D. Pemphigus vulgaris: A review of treatment of over a 19-year period. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2002 Nov;16(6):599–603.
32. Herbst A, Bystryń JC. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(3):422–7.
33. Svecova D. Pemphigus vulgaris: A clinical study of 44 cases over a 20-year period. *Int J Dermatol*. 2015 Oct 1;54(10):1138–44.
34. Anhalt GJ, Till GO, Diaz LA, Labib RS, Patel HP, Eaglstein NF. Defining the role of complement in experimental pemphigus vulgaris in mice. *J Immunol*. 1986 Nov 1;137(9):2835-40.
35. Edwards G, Diercks GFH, Seelen MAJ, Horvath B, Van Doorn MBA, Damman J. Complement activation in autoimmune bullous dermatoses: A comprehensive review. *Front Immunol*. 2019 Jun 26;10:1477.
36. Ratnam K V., Phay KL, Tan CK. Pemphigus Therapy with Oral Prednisolone Regimens A 5-Year Study. *Int J Dermatol*. 1990;29(5):363–7.
37. Patsatsi A, Kyriakou A, Giannakou A, Pavlitou-Tsiontsi A, Lambropoulos A, Sotiriadis D. Clinical significance of anti-desmoglein-1 and -3 circulating autoantibodies in Pemphigus Patients Measured by Area Index and Intensity Score. *Acta Derm Venereol*. 2014;94:203–6
38. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, et al. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch Dermatol*. 2009;145(5):529–535.
39. Naseer SY, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Detailed profiling of anti-desmoglein autoantibodies identifies anti-Dsg1 reactivity as a key driver of disease activity and clinical expression in pemphigus vulgaris. *Autoimmunity* 2015 Jun;48(4):231-41.
40. Robledo MA, Prada S, Jaramillo D, Leon W. South American pemphigus foliaceus: study of an epidemic in El Bagre and Nechi, Colombia 1982 to 1986. *Br J Dermatol*. 1988 Jun;118(6):737-44.

## MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla S1. Índice de comorbilidad de Charlson

Puntaje	Comorbilidad
1	Diabetes
	Infarto de miocardio
	Falla cardíaca
	Enfermedad vascular periférica
	Enfermedad cerebrovascular
	Enfermedad del tejido conectivo
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
	Úlcera péptica
	Enfermedad hepática leve*
	Demencia
	Edad**
	2
Enfermedad renal moderada a grave***	
Hemiplejía	
Leucemia	
Linfoma	
Tumor sólido	
3	Enfermedad hepática moderada o grave*
6	SIDA
	Tumor sólido metastásico

\* Leve: hepatitis crónica (o cirrosis sin hipertensión portal), moderada: cirrosis e hipertensión portal pero sin antecedentes de hemorragia por vórices, grave: cirrosis e hipertensión portal con antecedentes de hemorragia por vórices

\*\* Cada década por encima de los 40 años adiciona 1 punto al riesgo (Ej. 50 años, 1; 60 años, 2; 70 años 3)

\*\*\* Pacientes en diálisis, trasplantados, uremia y/o creatinina sérica >3 mg/dL

Tabla modificada de *Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373–83.*

**Tabla S2. Características sociodemográficas y clínicas basales de la población estudiada**

<b>Variable</b>	<b>Total n=90</b>
<b>Edad</b> , mediana (P25-P75)	50 (39-60)
<b>Sexo</b> , n (%)	
Masculino	48 (53%)
Femenino	42 (47%)
<b>Peso</b> , mediana (P25-P75)	64.5 (55-71.5)
Desconocido	26 (29%)
<b>Región de procedencia</b> , n (%)	
Valle de Aburrá	31 (34%)
Urabá	5 (6%)
Bajo Cauca	9 (10%)
Otra	45 (50%)
<b>Tipo de pénfigo</b> , n (%)	
Vulgar	46 (51%)
Foliáceo	44 (49%)
<b>Variedad específica</b> , n (%)	
Vegetante	6 (7%)
Eritematoso	2 (2%)
<b>Depósito en la IFD</b> , n (%)	
IgG	90 (100%)
C3	35 (39%)
IgM	4 (4%)
IgA	3 (3%)
<b>Afectación cutánea</b> , n (%)	
Pecho	90 (100%)
Cara	80 (89%)
Espalda	77 (86%)
Brazos y antebrazos	75 (83%)
Muslos y piernas	66 (73%)
Cuero cabelludo	57 (63%)
Abdomen	57 (63%)
Cuello	55 (61%)
Glúteos	35 (39%)
Genitales	18 (20%)
Manos	17 (19%)
Pies	14 (16%)



<b>Afectación mucosa, n (%)</b>	
Oral	40 (87%) *
Genital	18 (39%) *
Conjuntival	14 (30%) *
Nasal	4 (9%) *
Ausente	4 (9%) *
<b>Número de segmentos afectados, mediana (P25-P75)</b>	8 (6-9)
<b>% Superficie corporal afectado, mediana (P25-P75)</b>	40 (25-70)
Desconocido	34 (38%)
<b>Fase pretratamiento en meses, mediana (P25-P75)</b>	3 (1-8)
<b>Antecedentes, n (%)</b>	
Diabetes mellitus	16 (18%)
Enfermedad renal	5 (6%)
Enfermedad vascular periférica	4 (4%)
Úlcera péptica	3 (3%)
Hemiplejía	2 (2%)
Enfermedad pulmonar crónica	2 (2%)
Infarto de miocardio	1 (1%)
Enfermedad cerebrovascular	1 (1%)
Enfermedad hepática	1 (1%)
Enfermedad del tejido conectivo	1 (1%)
Tumor sólido con metástasis	1 (1%)
Linfoma	0 (0%)
Leucemia	0 (0%)
Falla cardiaca	0 (0%)
SIDA	0 (0%)
<b>Índice de Charlson, mediana (P25-P75)</b>	1 (0-2)

\*Porcentaje del subgrupo de pacientes con pénfigo vulgar

**Tabla S3. Características clínicas de la evolución y desenlaces intrahospitalarios evaluados en la población de estudio**

<b>Variable</b>	<b>Total n=90</b>
<b>Tratamiento intrahospitalario, n (%)</b>	
Uso de esteroide tópico	71 (79%)
Uso de pulsos de esteroides	18 (20%)
Dosis inicial de prednisolona por día	70 mg (50-80)
Dosis máxima de prednisolona por día	90 mg (60-120)
Dosis promedio de prednisolona por día	66.3 mg (56.3-84.9)
Ahorradores de esteroide e inmunomoduladores	77 (86%)
Azatioprina	66 (73%)
Micofenolato	13 (14%)
Gammaglobulina intravenosa	11 (12%)
Ciclofosfamida	3 (3%)
Metotrexato	1 (1%)
Dapsona	1 (1%)
Ciclosporina	1 (1%)
Plasmaféresis	1 (1%)
<b>Complicaciones intrahospitalarias, n (%)</b>	
<b>Infecciosas</b>	
Infección bacteriana	79 (88%)
Infección bacteriana sin sepsis	50 (56%)
Sepsis con o sin choque	29 (32%)
Herpes simple	24 (27%)
Herpes zóster	3 (3%)
Alteraciones endocrino-metabólicas	32 (36%)
Alteraciones hematológicas	26 (29%)
Trastornos electrolíticos	21 (23%)
Alteraciones psiquiátricas	14 (16%)
Alteraciones hepáticas	11 (12%)
Alteraciones cardiovasculares	9 (10%)
Alteraciones gastrointestinales	9 (10%)
Alteraciones renales	7 (8%)
Fenómenos tromboembólicos	5 (6%)
Alteraciones oftalmológicas	5 (6%)
Alteraciones musculares	3 (3%)
Alteraciones pulmonares	2 (2%)
Sin complicaciones	3 (3%)

<b>Control de la actividad de la enfermedad en días</b> , mediana (P25-P75)	20 (11-37)
<b>Tiempo de estancia hospitalaria en días</b> , mediana (P25-P75)	48.5 (30-70)
<b>Ingreso a UCI</b> , n (%)	13 (14%)
<b>Muerte</b> , n (%)	10 (11%)

**Tabla S4. Resultados del análisis de regresión logística que muestra la asociación entre las variables clínicas basales y el desenlace combinado de UCI/muerte**

<b>Variable</b>	<b>OR UCI/muerte (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>OR UCI/muerte ajustado por el número de segmentos afectados y por el índice de Charlson (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	1.003 (0.96-1.04)	0.85	1.02 (0.95-1.09)	0.6
<b>Sexo</b> Mujer	1.4 (0.43-4.55)	0.58	0.72 (0.16-3.2)	0.67
<b>Tipo de Pénfigo</b> Vulgar	1.64 (0.49-5.47)	0.42	0.94 (0.22-4.05)	0.93
<b>Depósito en la IFD</b> C3	4.41 (1.24-15.7)	<b>0.02</b>	4.25 (0.85-21.3)	0.08
<b>Afectación de áreas específicas</b> Cuero cabelludo	2.12 (0.54-8.36)	1.08	0.96 (0.18-4.99)	0.96
Genitales	6.47 (1.78-23.6)	<b>0.005</b>	0.63 (0.08-4.94)	0.66
<b>Número de segmentos afectados</b>	1.73 (1.31-2.3)	<b>&lt;0.001</b>	1.73 (1.31-2.3)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Fase pretratamiento (meses)</b>	0.97 (0.9-1.05)	0.5	0.95 (0.87-1.03)	0.21

**Tabla S5. Resultados del análisis de regresión logística que muestra la asociación entre las variables clínicas intrahospitalarias y el desenlace combinado de UCI/muerte**

Variable	OR UCI/muerte (IC 95%)	p	OR UCI/muerte ajustado por el número de segmentos afectados y por el índice de Charlson (IC 95%)	p
<b>Complicaciones</b>				
Infección bacteriana sin sepsis	0.13 (0.34-0.54)	<b>0.005</b>	0.10 (0.17-0.63)	<b>0.01</b>
Sepsis con o sin choque*	NA	NA	NA	NA
Clínica de infección por herpes simple o zóster	1.04 (0.29-3.73)	0.95	1.16 (0.24-5.5)	0.85
Trastornos electrolíticos	20 (4.74-84.37)	<b>&lt;0.001</b>	14.94 (2.79-80.1)	<b>0.002</b>
<b>Control de la actividad de la enfermedad (días)</b>	1.00 (0.96-1.04)	0.88	0.99 (0.94-1.04)	0.6
<b>Tratamiento</b>				
Pulsos de esteroides	4.6 (1.33-16.24)	<b>0.016</b>	1.65 (0.35-7.79)	0.52
Dosis inicial de prednisolona por día durante la hospitalización	1 (0.99-1.01)	0.71	1 (0.99-1.01)	0.94
Dosis máxima de prednisolona $\geq$ 100 mg/día	2.7 (0.77-9.5)	0.12	2.4 (0.52-11)	0.26
Dosis promedio de prednisolona $\geq$ 100 mg/día	4.4 (1.08-18.22)	<b>0.038</b>	4.2 (0.73-24.3)	0.11

\* No es posible hacer este análisis ya que todos los pacientes que murieron tuvieron sepsis