

Eficacia de dos modalidades terapéuticas en el tratamiento del penfigoide ampollar en un hospital de La Habana-Cuba

Efficacy of two therapeutic modalities in the treatment of bullous pemphigoid in a hospital in Havana-Cuba

Israel Alfonso-Trujillo, Yetter Cruz-León, Ángela Rosa Gutiérrez-Rojas, María del Carmen Toledo-García

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la eficacia terapéutica de la combinación de prednisona con azatioprina versus prednisona con dapsona en el tratamiento del penfigoide ampollar (PA) en el Hospital: "Hermanos Ameijeiras". **MATERIAL Y MÉTODO:** Ensayo clínico, abierto y aleatorizado realizado en pacientes con PA que acudieron a la consulta entre enero de 2014 y marzo de 2016. Se formaron 2 grupos de tratamiento: grupo I (Prednisona con azatioprina) y grupo II (Prednisona con dapsona). Se determinó la respuesta al tratamiento, tiempo de tratamiento necesario para lograr la remisión clínica, intervalo libre de lesiones durante la etapa de seguimiento y se evaluó las reacciones adversas. **RESULTADOS:** En total 6/8 (75%) pacientes del grupo I lograron respuesta total y 2/8 (25%) respuesta parcial; mientras que, 8/8 (100%) pacientes del grupo II lograron respuesta total ($p=0,13$). También el grupo I logró más rápida respuesta terapéutica que el II ($p=0,141$). El intervalo libre de lesiones fue 12 meses en el grupo I y 11,9 meses en el grupo II ($p=0,57$). Los eventos adversos relacionados con la azatioprina fueron náuseas, vómitos, anemia, cistitis hemorrágica y neuropatía periférica y los relacionados con la dapsona fueron náuseas, vómitos y anemia, sin diferencias estadísticas. **CONCLUSIÓN:** Ambas modalidades terapéuticas son efectivas en el tratamiento del PA, con similares tiempos de tratamientos requeridos para lograr la remisión clínica y similares intervalos libres de enfermedades durante la etapa de seguimiento. Los eventos adversos son controlables y no comprometieron la vida de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Penfigoide ampollar, enfermedades ampollares subepidérmicas, azatioprina, dapsona.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Evaluate the therapeutic efficacy of the combination of the prednisone and azathioprine and the prednisone with dapsone at the PA in patients attended in the consultation of "Hermanos Ameijeiras" hospital. **MATERIAL AND METHODS:** A prospective, open, randomized study in patients with PA was made in the period since January 1, 2014 to March 1, 2016. Two treatment groups were formed: group I (azathioprine combination with prednisone) and group II (prednisone combination with dapsone). Response to treatment and the treatment time necessary to achieve clinical remission and injury-free interval during the

follow-up and adverse reactions that occurred were evaluated and determined. **RESULTS:** 6/8 (75%) patients in group I achieved complete response and 2/8 (25%) partial response, while 8/8 (100%) patients in group II managed to complete response without significant differences ($p=0,13$). The group II responded faster than group I to the treatment, but without significant differences ($p=0,141$). Injury-free interval was 12 months in group I and 11.9 months in the group II, no significant differences ($p=0,57$). Adverse events related to the azathioprine were nausea, vomiting, anemia, hemorrhagic cystitis and peripheral neuropathy and related dapsone were nausea, vomiting and anemia, no significant differences. **CONCLUSION:** Both treatment modalities are effective in the PA, with similar times of treatments required to achieve clinical remission and injury free intervals during follow-up. All adverse events were manageable and did not compromise the lives of patients.

KEY WORD: Bullous pemphigoid, subepidermic bullous diseases, azathioprine, dapsone.

I. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

INTRODUCCIÓN

El penfigoide ampollar (PA) se define como una enfermedad ampollar autoinmune (EAA), subepidérmica, adquirida, provocada por la presencia de autoanticuerpos que reaccionan contra componentes de la membrana basal; lo que ocasiona la aparición de lesiones cutáneas vesico-ampollares, generalmente en personas seniles, raramente compromete mucosas, salvo en algunos casos con afección leve y no cicatrizal.^{1,2}

La incidencia anual estimada es de 2,5 a 42,8 casos nuevos por millón de habitantes al año, aunque se cree que en la última década, ésta se incrementó entre 2 a 4 veces en la población mundial. Esto puede deberse en parte al aumento del envejecimiento poblacional, al mayor conocimiento de la enfermedad y al mejor rendimiento de los métodos diagnósticos^{3,4}. En un estudio realizado en el Hospital Clínico Quirúrgico: “Hermanos Ameijeiras” (2009) se determinó que el PA fue la EAA de mayor incidencia en ese centro.⁵

El uso de corticoides tópicos de alta potencia está recomendado especialmente en pacientes con clínica leve, en los que puede ser el único tratamiento necesario, evitando las complicaciones de los fármacos sistémicos o como tratamiento complementario adyuvante. Los corticoides sistémicos se consideran el tratamiento de elección si la terapia tópica no es suficiente o no puede ser aplicada y siempre que no estén contraindicados. Se suele administrar prednisona, a una dosis inicial de hasta 80 mg/día, durante 4 o más semanas, hasta lograr el control de la enfermedad para luego reducirla gradualmente. La dosis de mantenimiento es variable entre uno y otro paciente. Las reacciones adversas de los corticoides son comunes, siendo estas más frecuentes e intensas en pacientes geriátricos, donde es mayor el riesgo de inmunodepresión, descompensación cardiaca, afectación gástrica (gastritis, úlcera, sangramiento digestivo), osteoporosis (con la consecuente fractura de cadera y sus complicaciones), las cuales pueden acabar con la vida del paciente. Es por ello que se hace necesario asociar medicamentos ahorradores de corticoides para reducir las dosis de los mismos y disminuir las reacciones adversas que estos producen.^{6,7}

Los medicamentos ahorradores de esteroides más utilizados en el PA en La Habana son la azatioprina y la dapsona. La asociación a la prednisona de uno u otro de estos medicamentos se basa en la experiencia clínica de cada médico y no existen estudios controlados que permitan conocer cuál de estas asociaciones es la más efectiva. Conocer la asociación terapéutica más efectiva permitiría lograr el control más rápido de la enfermedad,

sin necesidad de administrar medicamentos innecesarios con sus correspondientes efectos deletéreos, de manera que se eleve la calidad de vida de los pacientes y reduzca el gasto innecesario de recursos.^{8,9}

El objetivo general de la presente investigación fue evaluar la eficacia terapéutica y seguridad biológica de la combinación de prednisona con azatioprina versus prednisona con dapsona en el tratamiento del PA en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, abierto y aleatorizado en pacientes con PA que acudieron a la consulta protocolizada de “Enfermedades Ampollares Autoinmunes” del Hospital Clínico Quirúrgico: “Hermanos Ameijeiras”, en el período comprendido entre el 1 de enero de 2014 y el 1 de enero de 2016.

A todos los pacientes que acudieron a la consulta protocolizada de “Enfermedades Ampollares Autoinmunes” se les realizó anamnesis, examen físico, estudio histológico e inmunopatológico para establecer el diagnóstico de PA. Una vez diagnosticados con esta enfermedad fueron ingresados en la sala de hospitalización del servicio de dermatología. Los casos fueron seleccionados de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

- ▲ Pacientes de cualquier sexo y raza con diagnóstico de PA.
- ▲ Edad mayor de 18 años.
- ▲ Pacientes sin tratamiento previo específico para PA.
- ▲ Voluntariedad del individuo mediante firma del consentimiento escrito.

Criterios de exclusión

- ▲ Pacientes con historia de hipersensibilidad a la azatioprina, la dapsona o a la prednisona.
- ▲ Diagnóstico confirmado de neoplasias malignas.
- ▲ Afección aguda o crónica hepática descompensada: pacientes con bilirrubina total >17 $\mu\text{mol/l}$, con transaminasas hepáticas 1,5 veces el valor normal, concomitantemente con fosfatasa alcalina 2,5 veces por encima del límite superior normal (44-147 UI/L).
- ▲ Afección renal aguda o crónica descompensada: pacientes con creatinina 1,5 veces el valor normal con otros criterios clínicos y de laboratorio.
- ▲ Enfermedad cardiovascular descompensada comprobada por el examen clínico, electro y ecocardiográfico.

- ▲ Enfermedad inmunológica del tejido conectivo descompensada.
- ▲ Enfermedad cerebrovascular isquémica, trombótica o hemorrágica descompensada.
- ▲ Pacientes con una deficiencia significativa de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa demostrada por test de Brewer.
- ▲ Mujeres en edad fértil sin contracepción segura, embarazo y lactancia.
- ▲ Pacientes anémicos (concentración de hemoglobina inferior a 10 g/L)
- ▲ Pacientes con infecciones que requieran tratamiento antibiótico sistémico.
- ▲ Trastorno psiquiátrico severo u otra limitación que impida al paciente dar su consentimiento o dificulte su evaluación.

Criterios de salida del estudio

- ▲ Abandono voluntario del individuo.
- ▲ Aparición de eventos adversos graves o muy graves, con relación de causalidad demostrada con respecto a las terapias en estudio.
- ▲ Progresión de la enfermedad, dada por el incremento del número o el tamaño de las lesiones en el momento de la evaluación.
- ▲ Respuesta parcial, dada por la disminución del número o tamaño de las lesiones mayor o igual del 50 % sin llegar a lograr la respuesta total en el momento de la evaluación.
- ▲ No respuesta, dada por la disminución del número y tamaño de las lesiones en menos del 50 % sin que aparezcan nuevas lesiones o aumento en menos del 25 % en el momento de la evaluación (4 semanas de tratamiento).
- ▲ Aparición de los criterios de exclusión anteriormente relacionados.

Se elaboró una lista aleatoria mediante el software "Research Randomizer" disponible en la Internet¹⁰ y que consta de un módulo para realizar la aleatorización. La asignación de cada paciente se hizo cuando se verificó que cumplía los criterios de inclusión y firmó el consentimiento informado para participar en el estudio. No hubo violaciones de la lista aleatoria ni de los tratamientos asignados a los pacientes. Se aplicaron dos intervenciones terapéuticas diferentes las cuales fueron asignadas aleatoriamente:

- ▲ **Grupo I:** Administración de 60 mg de prednisona asociada a 100 mg de azatioprina.
- ▲ **Grupo II:** Administración de 60 mg de prednisona asociada a 100 mg de dapsona.

La duración del tratamiento fue la misma en ambos grupos y se extendió hasta que los pacientes lograron el control de la enfermedad poniendo como límite máximo para la evaluación de la respuesta al tratamiento 4 semanas. Los pacientes con empeoramiento, no respuesta o respuesta parcial salieron del protocolo y se discutió en el seno del servicio de dermatología la conducta a seguir. Los pacientes con respuesta total (total eliminación de las lesiones, sin aparición de lesiones nuevas) comenzaron la reducción gradual del tratamiento y su etapa de seguimiento (1 año) la cual se realizó en la consulta externa.

Los pacientes fueron evaluados clínicamente, tal como se recomienda y procede habitualmente con esta enfermedad. La eficacia terapéutica se evaluó según la respuesta clínica, la cual se obtuvo calculando el porcentaje de pacientes que tuvieron respuesta total cuatro semanas después de haber comenzado el tratamiento. La respuesta clínica de los pacientes se evaluó en las siguientes categorías:

- ▲ Respuesta total: Desaparición total de las lesiones.
- ▲ Respuesta parcial: Disminución del número o tamaño de las lesiones en más o igual del 50 %.
- ▲ No respuesta: Disminución del número y tamaño de las lesiones en menos del 50 % sin que aparezcan nuevas lesiones o aumento en menos del 25%.
- ▲ Progresión: Aumento del número o tamaño de las lesiones en más o igual del 25 %.

En caso de haber alcanzado la respuesta completa, se comenzó la disminución de la dosis del tratamiento correspondiente y se mantuvo al paciente en evaluaciones de seguimiento post-tratamiento durante 12 meses con la intención de detectar recidivas de la enfermedad y emitir el criterio de eficacia terapéutica al finalizar el seguimiento. Los casos sin respuesta completa, concluyeron el estudio al terminar sus 4 semanas iniciales y pasaron a usar otro esquema terapéutico convencional del que dispuso el servicio. Se definió como período de tratamiento necesario para lograr la respuesta total al lapso que media entre el inicio del tratamiento y la desaparición total de las lesiones del paciente. Asimismo, se evaluó como variable secundaria de eficacia al intervalo libre de lesiones el cual fue definido como el tiempo en meses desde que se obtuvo la total eliminación de las lesiones hasta la aparición de la primera lesión en el área tratada, durante el período de seguimiento de los pacientes.

La presencia de eventos adversos se evaluó desde el inicio del tratamiento y fueron recogidos en el cuaderno de recolección de datos de cada paciente, indicándose el tratamiento o proceder a aplicar cuando aparecieron los

mismos y el resultado con este tratamiento, así como la intensidad, la cual se clasificó como:

- ▲ Leve: Si el evento adverso cedió sin tratamiento.
- ▲ Moderada: Si se requirió de tratamiento pero el evento adverso cedió con éste.
- ▲ Grave: Si requirió hospitalización o no cede al tratamiento.
- ▲ Muy grave: si pone en peligro la vida del paciente, si causa secuela o invalidez.

El grado de intensidad del evento adverso fue una determinación cualitativa (tal como lo determinó el médico o lo reportó el paciente). La evaluación se hizo de acuerdo a la escala indicada arriba y se escogió sólo una opción.

La información de cada paciente fue recogida en la planilla de recolección de datos (PRD). El llenado de las PRD estuvo a cargo de los investigadores responsables del estudio, quienes fueron incorporando la información inmediatamente en la medida en que se fueron realizando las evaluaciones al paciente.

El protocolo del estudio fue sometido a la consideración y aprobación del Comité de Revisión Ética para la Investigación y el Consejo Científico del Hospital "Hermanos Ameijeiras".

Se realizó un análisis estadístico descriptivo utilizando medidas de resumen para variables cualitativas (frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentajes) y cuantitativas (promedios). No se verificó la homogeneidad entre los grupos de tratamiento mediante pruebas estadísticas pues se consideró que, al ser el estudio aleatorizado, cualquier diferencia que apareciese era debida al azar, siguiendo las recomendaciones internacionales expresadas en las guías CONSORT 2010¹¹. Se empleó la prueba de chi-cuadrado para el análisis de las variables cualitativas y en el caso de tratarse de tablas de contingencia de 2x2 se empleó el test exacto de Fisher. En todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación de 0,05.

RESULTADOS

En el período comprendido entre el 1 de enero de 2014 y el 1 de enero de 2016 fueron evaluados 22 pacientes con diagnóstico de PA en la consulta. Se incluyeron a 16/22 (72,7%) en el estudio, de los cuales fueron asignados aleatoriamente 8/16 (50%) a recibir prednisona asociada a azatioprina y 8/16 (50 %) a recibir prednisona asociada a dapsona. Se excluyó del estudio a 6 pacientes (27,3%) por acudir a consulta con varios meses o años de

tratamiento con esquemas que incluyeron bruscos ascensos y descensos de dosis de prednisona, asociados a eventos adversos, tales como síndrome de Cushing, diabetes esteroidea, hipertensión arterial, gastritis, úlcera duodenal, osteoporosis, cardiopatía isquémica, entre otros.

Respecto a la respuesta al tratamiento en el grupo que recibió la asociación de prednisona y azatioprina 6/8 (75 %) de los pacientes lograron respuesta total y 2/8 (25 %) respuesta parcial en las primeras 4 semanas de tratamiento; mientras que, en el grupo que recibió la asociación de prednisona y dapsona lograron respuesta total 8/8 (100 %) de los pacientes, sin embargo no hubo diferencias significativas desde el punto de vista estadístico ($p=0,13$). Los 2/8 pacientes (25 %) que recibieron tratamiento con la combinación de prednisona y azatioprina y tuvieron respuesta parcial en el momento de la evaluación, salieron del protocolo y continuaron su terapéutica con la asociación de prednisona y dapsona. Se observó menor tiempo de respuesta en el grupo tratado con la asociación de prednisona y dapsona, donde desde la segunda o tercera semana de tratamiento los pacientes quedaron libres de lesiones ampollares, sin embargo no hubo diferencias significativas desde el punto de vista estadístico ($p=0,141$). Solo un paciente del grupo que recibió la asociación de prednisona y dapsona mostró reaparición de las lesiones al inicio del undécimo mes de seguimiento; sin embargo, la reaparición de las lesiones no correspondió a un fracaso terapéutico debido a que el paciente llevaba tres meses de incumplimiento del tratamiento. Ningún paciente del grupo que recibió la asociación de prednisona y azatioprina mostró reaparición de las lesiones de la enfermedad durante el período de seguimiento. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,57$). (Tabla 1).

Los eventos adversos que con mayor frecuencia se presentaron fueron diabetes mellitus esteroidea (62,5 % en ambos grupos, sin diferencias estadísticas $p=1,00$), hipertensión arterial (50 y 62,5 % en el grupo I y II respectivamente, sin diferencias estadísticas $p=0,50$) y gastritis (62,5 % en ambos grupos, sin diferencias estadísticas $p=1,00$). Todos los eventos adversos fueron considerados moderados pues para su control fue necesario interconsultar a los pacientes con la especialidad apropiada y la aplicación del tratamiento oportuno para cada caso (Tabla 2). El paciente que recibió la asociación de prednisona y azatioprina y presentó cistitis hemorrágica fue el mismo que presentó la neuropatía periférica, lo cual obligó al personal médico a la suspensión de la azatioprina, mantener la prednisona como terapia única y controlar estos eventos adversos.

Tabla 1. Variables relacionadas con la respuesta al tratamiento en ambos grupos.

Variable		Grupo I		Grupo II	
		N	%	N	%
Respuesta al tratamiento	Total	6	75	8	100
	Parcial	2	25	0	0
	No respuesta	0	0	0	0
	Empeoramiento	0	0	0	0
	Total	8	100	8	100
Variable		Grupo I (N = 6) Promedio		Grupo II (N = 8) Promedio	
	Tiempo necesario para lograr la respuesta al tratamiento (semanas)	3,5		2,9	
Variable		Grupo I		Grupo II	
		N	%	N	%
Etapa de seguimiento	Con control de la enfermedad	6	100	7	87,5
	Sin control de la enfermedad	0	0	1	12,5
	Total	6	100	8	100
Variable		Grupo I (N = 6) Promedio		Grupo II (N = 8) Promedio	
	Intervalo libre de lesiones durante la etapa de seguimiento (meses)	12		11,9	

Tabla 2. Tipo de evento adverso según grupo de investigación.

Tipo de evento adverso	Grupo I		Grupo II	
	N	%	N	%
Síndrome de Cushing	2	25	3	37,5
Diabetes mellitus	5	62,5	5	62,5
Hipertensión arterial	4	50	5	62,5
Gastritis	4	50	4	50
Cistitis hemorrágica	1	12,5	0	0
Anemia	2	25	3	37,5
Náuseas	2	25	2	25
Vómitos	2	25	3	37,5
Neuropatía periférica	1	12,5	0	0

DISCUSIÓN

No existen guías de consenso que protocolicen la conducta a seguir frente a un paciente con PA. Se debe considerar que se trata de una enfermedad que afecta principalmente a personas de edad avanzada, con múltiples comorbilidades y numerosos tratamientos para el control de las mismas. Es por ello que la elección del tratamiento apropiado para cada

paciente constituye un reto para el especialista. Basados en la experiencia acumulada por el servicio durante más 20 años en el tratamiento de las EAA, los pacientes sometidos a regímenes insuficientes en dosis o en duración o con violentos ascensos y descensos de los esteroides arriban a un estado de resistencia terapéutica que dificulta el control de la enfermedad y en ocasiones comprometen su vida.

Motegi y col¹² (2005) publicaron el caso de una niña de 14 años con lesiones ampollares en cara y extremidades, a la cual se le diagnosticó PA y se trató solo con dapsona lográndose el control de la enfermedad sin eventos adversos. Beisert y col¹³ (2007) realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto y multicéntrico, donde se comparó la efectividad terapéutica y seguridad entre la asociación de metilprednisolona y dapsona contra la asociación de metilprednisolona y mycophenolato de mofetilo, concluyendo que la efectividad fue similar con ambos tratamientos, sin embargo la azatioprina mostró significativa mayor toxicidad hepática que el mycophenolato de mofetilo.

Gürcan y col¹⁴ (2009) hicieron una revisión bibliográfica en la literatura de habla inglesa sobre el uso de la dapsona en el PA y encontraron que hubo excelente respuesta cuando se combinó la prednisona a la dapsona en el 81 % de los pacientes, siendo el evento adverso más frecuente la anemia secundaria a hemolisis.

Kirtschig G y cols¹⁵. (2010) revisaron todos los ensayos clínicos de PA en las bases de datos del Registro Central de Cochrane, MEDLINE, EMBASE y encontraron que no existieron diferencias significativas en el control de la enfermedad cuando se compararon: el uso de la prednisona sola contra la asociación de la misma a azatioprina (1 ensayo clínico), prednisona asociada a azatioprina contra prednisona asociada a plasmaferesis (1 ensayo clínico), prednisona asociada a mycophenolato de mofetilo contra prednisona asociada a azatioprina (1 ensayo clínico). Es por ello que el autor recomienda continuar estudios sobre los beneficios de estas combinaciones terapéuticas.

Bernard col⁹ (2011) refieren que los corticoesteroides sistémicos son efectivos en el tratamiento del PA a dosis superiores a 0,5 mg/kg /día pero ocasionan múltiples reacciones adversas, incluyendo la muerte y que los esteroides tópicos de alta potencia (propionato de clobetasol; 20 a 40 g/día) son tan efectivos como los sistémicos en los casos leves y con menos reacciones adversas. Komiyama y col¹⁶ (2012) preconizan el uso de la terapia adyuvante a la prednisona, medicamentos como la dapsona o los inmunosupresores (azatioprina, metotrexate, ciclofosfamida) para minimizar las reacciones adversas.

Tirado-Sánchez A y cols¹⁷. (2012) en un estudio similar a la presente investigación, realizado en 15 pacientes (8 tratados con azatioprina y 7 con dapsona) lograron remisión total de la enfermedad a la sexta semana de tratamiento en 100% de los pacientes, concluyendo que ambas modalidades son efectivas y seguras como adyuvantes a la prednisona en el PA.

Maggio MC y cols¹⁸. (2017) reportaron una paciente femenina de 11 años de edad en la que concomitaba lupus eritematoso sistémico con penfigoide ampollar. Ella presentaba lesiones ampollares en piel, artralgia y proteinuria moderada, las cuales resolvieron con el uso de prednisona, pero reaparecieron inmediatamente después de reducir la dosis de la misma. Se inició tratamiento con dapsona a 1mg/kg/día, manteniendo bajas dosis de esteroides sistémico lográndose remisión rápida y total de las lesiones cutáneas y sistémicas.

Nuestro estudio mostró similar efectividad entre ambos grupos (prednisona más dapsona y prednisona más azatioprina) y concordancia con otros estudios realizados por diferentes autores¹²⁻¹⁸, quienes también recomiendan continuar estudios con estas combinaciones terapéuticas para lograr un mayor aval sobre sus beneficios. Todos los eventos adversos encontrados en nuestra muestra fueron considerados moderados pues para su control fue necesario interconsultar a la especialidad apropiada y la aplicación del tratamiento oportuno para cada caso. Estas reacciones adversas están perfectamente documentadas en la literatura médica¹⁹⁻²². No se encontró en la presente serie casos con metahemoglobinemia, alopecia areata o anemia hemolítica secundarias al uso de la dapsona^{23,24}. Tampoco se encontraron leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidad secundarias al uso de la azatioprina.^{25,26}

La principal limitación de la presente investigación es el tamaño de la muestra; sin embargo, esto no parece afectar los resultados.

En conclusión, ambas modalidades terapéuticas (prednisona asociada a azatioprina y prednisona asociada a dapsona) son efectivas y seguras en el tratamiento del PA con similares tiempos de tratamiento requeridos para lograr la remisión clínica y similares intervalos libres de enfermedades durante la etapa de seguimiento. Los eventos adversos son controlables y no comprometen la vida de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Korman NJ. Bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16:907-24.
2. Borradorri L, Bernard P. Penfigoides. En Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatología*. Madrid: Elsevier; 2004:463-70.
3. 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;337:a180.

4. Baican A, Baican C, Chiriac G. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol*. 2010;49:768-74.
5. Cortina MEM, Ortúzar ME, Alfonso Trujillo I, Rodríguez GMA, Collazo CSE, Gutiérrez RAR. Caracterización de las enfermedades ampollares autoinmunitarias en el Hospital Hermanos Ameijeiras, 1997-2008. *Piel*. 2009;24:230-6.
6. Yancey KB, Egan CA. Pemphigoid: clinical, histologic, immunopathologic, and therapeutic considerations. *JAMA*. 2000;284:350-6.
7. Suárez Fernández R, España Alonso A, Herrero González JE, Mascaró Galy JM. Practical management of the most common autoimmune bullous diseases. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:441-55.
8. Fuertes de Vega I, Iranzo Fernández P, Mascaró Galy JM. Penfigoide ampolloso: guía de manejo práctico. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:328-46.
9. Bernard P, Charneux J. Bullous pemphigoid: a review. *Ann Dermatol Venerol*. 2011;138:173-81.
10. Urbaniak GC, Plous S. Research Randomizer. [Serial on the Internet]. 2013[cited 2013 Nov 20];[about 5 p.]. Available from: <http://www.randomizer.org/form.htm>
11. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:1-37.
12. Moteji S, Abe M, Tamura A, Ishii N, Hashimoto T, Ishikawa O. Childhood bullous pemphigoid successfully treated with diaminodiphenyl sulfone. *J Dermatol*. 2005;32(10):809-12.
13. Beisert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol*. 2007;143(12):1536-42.
14. Gürçan HM, Ahmed AR. Efficacy of dapsone in the treatment of pemphigus and pemphigoid: analysis of current data. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(6):383-96.
15. Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Murrell DF, Wojnarowska F, Khumalo NP. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD002292.
16. Komiyama E, Ikeda S. Bullous dermatosis--treatment up-to-date. *Nihon Rinsho*. 2012;70:509-17.
17. Tirado Sánchez A, Díaz Molina V, Ponce Olivera RM. Efficacy and safety of azathioprine and dapsone as an adjuvant in the treatment of bullous pemphigoid. *Allergol Immunopathol*. 2012;40:152-5.
18. Maggio MC, Corsello G, Prinzi E, Cimaz R. Systemic Lupus Erythematosus and Bullous Pemphigoid with Dramatic Response to Dapsone. *Am J Case Rep*. 2017;18:317-319.
19. Spivey J, Nye AM. Bullous pemphigoid: corticosteroid treatment and adverse effects in long-term care patients. *Consult Pharm*. 2013;28:455-62.
20. Banihashemi M, Zabolinejad N, Vahabi S, Razavi HS. Survey of bullous pemphigoid disease in northern Iran. *Int J Dermatol*. 2015;54:1246-9.
21. Sobocinski V, Duvert-Lehembre S, Bubenheim M, Lesage C, Bernard P, Bénichou J, Joly P. Assessment of adherence to topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2016;174(4):919-21.
22. Quaresma MV, Bernardes Filho F, Hezel J, Peretti MC, Kac BK, Azulay Abulafia L. Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris: adverse effects and its importance as a corticosteroid sparing agent. *Case Rep Dermatol*. 2015;7:183-6.
23. Akasaka E, Kayo SJ, Nakano H, Ishii N, Hashimoto T, Sawamura D. Diaminodiphenyl Sulfone-Induced Hemolytic Anemia and Alopecia in a Case of Linear IgA Bullous Dermatitis. *N Engl J Med*. 2015;372:491-2.
24. Swartzentruber GS, Yanta JH, Pizon AF. Methemoglobinemia as a complication of topical dapsone. *J Dermatol*. 2012;39:884-5.
25. Fuggle NR, Bragoli W, Mech B, Mahto A, Glover M, Martinez AE, et al. The adverse effect profile of oral azathioprine in pediatric atopic dermatitis, and recommendations for monitoring. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:108-4.
26. Caufield M, Tom WL. Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: clinical response and thiopurine monitoring. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:29-35.

Correspondencia:

Israel Alfonso-Trujillo

Calzada de Managua #1133 e/ Caimán y Quemados.

Las Guásimas. Arroyo Naranjo. La Habana. Cuba. CP: 19320.

Correo electrónico: isralfonso@infomed.sld.cu