



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

**IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO OPORTUNO DE
PÉNFIGO VULGAR EN EL EMBARAZO. CASO CLÍNICO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO
LICEAGA".**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA:

ERIC ZETA CASTAÑEDA

DIRECTORA: DRA. DOLORES PATRICIA PÉREZ RIOS
ASESORA: C.D. GABRIELA MARTÍNEZ LUCÍA



MÉXICO, D.F. MAYO DE 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO OPORTUNO DE
PÉNFIGO VULGAR EN EL EMBARAZO. CASO CLÍNICO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO
LICEAGA”.**

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por su ejemplo de confianza, dedicación y trabajo, gracias por apoyarme siempre. Eternamente agradecido.

A mi hermano gracias por tu apoyo incondicional, y por acompañarme desde siempre, porque todo es más fácil cuando sabes que alguien te apoya.

A mi hermana por alegrarme cada día, todos los días, eres luz hermanita.

A mis abuelitos Inocente Zeta García y Guadalupe Siles Gutiérrez, por sus consejos y apoyo, son ejemplo de fortaleza, firmeza y fe. Gracias.

A mis tíos Tere, Irma, Alberto, Benjamín, Gracias por tanto apoyo, confianza y por estar a mi lado siempre, compartir conmigo sus experiencias y consejos, toda mi gratitud.

A mi primo Rafael Cerda Zeta por ser un angelito en mi camino y recordarme siempre la alegría de la vida. Gracias.

A mis tíos Tirzo Castañeda Martínez y Yanela Villareal Morales gracias por su apoyo y ejemplo.

Gracias Dra. Patricia Pérez Rios, por abrirme las puertas de su servicio, el mejor que pude haber elegido, por su tiempo, todo su apoyo, y tanto conocimiento que me brindo. Es usted ejemplo de superación, esfuerzo y humildad. Todo mi respeto y admiración.

Dra. Gabriela Martínez Lucía Gracias por apoyarme y guiarme en la realización de este proyecto tan importante en mi desarrollo profesional.

Dra. Macías Jiménez Berenice completamente agradecido por su apoyo, enseñanzas y por hacer de mi estancia en el Hospital un año de superación y aprendizaje.

A mis amigos por hacer de esta una mejor experiencia. Gracias.

INDICE

| | Páginas |
|---|---------|
| • Introducción | 7 |
| • Marco teórico | 9 |
| ▪ Historia | 10 |
| ▪ Clasificación | 12 |
| ▪ Epidemiología | 13 |
| ▪ Etiología | 14 |
| ◆ Adhesión epidérmica | 14 |
| ◆ Teoría compensación de las desmogleínas | 15 |
| ◆ Factores genéticos | 17 |
| ◆ Factores ambientales/desencadenantes | 18 |
| ◆ Fármacos | 18 |
| ◆ Factores hormonales | 19 |
| ◆ Radiaciones ultravioleta | 19 |
| ◆ Dieta | 19 |
| ◆ Infecciones | 20 |
| ◆ Otros | 21 |
| ▪ Etiopatogenia | 22 |
| ◆ Antígenos del pénfigo | 22 |
| ◆ Autoanticuerpos | 23 |
| ◆ Mecanismos de la acantólisis | 24 |
| ▪ Manifestaciones Clínicas | 26 |
| ▪ Diagnóstico | 30 |
| ◆ Pruebas diagnósticas | 30 |
| ◆ Prueba de tzanck | 30 |
| ◆ Técnica de ELISA | 30 |
| ◆ Inmunofluorescencia directa | 31 |
| ◆ Inmunofluorescencia indirecta | 32 |
| ◆ Histología | 32 |

| | |
|---------------------------------|----|
| ◆ Diagnósticos diferenciales | 32 |
| ▪ Tratamiento | 33 |
| ◆ Fármacos de primera elección | 33 |
| ◆ Corticoesteroides | 34 |
| ◆ Corticoesteroides en pulsos | 35 |
| ◆ Inmunosupresores | 35 |
| ◆ Azatioprina | 36 |
| ◆ Ciclofosfamida | 36 |
| ◆ Mofetil micofenolato | 36 |
| ◆ Inmunoglobulinas | 37 |
| ◆ Rituximab | 37 |
| ▪ Pronóstico | 38 |
| ▪ Pénfigo en el embarazo | 39 |
| • Diseño metodológico | 41 |
| • Presentación del Caso clínico | 42 |
| • Impacto y trascendencia | 57 |
| • Conclusiones | 58 |
| • Referencias | 59 |
| • Anexos | 67 |

INTRODUCCIÓN

El pénfigo vulgar es una enfermedad crónica mucocutánea, de naturaleza autoinmune, cuyas lesiones se presentan entre el 50 al 70% como manifestación inicial en mucosa bucal, en ocasiones son únicas o asociadas a lesiones de conjuntiva, de otras mucosas, como la nasal, vaginal, rectal, uretral, posteriormente en cuero cabelludo, cara, diseminándose a cuello, tórax y resto del cuerpo.

El pénfigo se clasifica en vulgar, vegetante, foliáceo, eritematoso, IgA, inducido por fármacos y paraneoplásico. Siendo los más comunes: el vulgar, foliáceo y el paraneoplásico.

El pénfigo vulgar constituye la forma más frecuente en un 85%, cuyas características clínicas son representadas por la aparición de ampollas intradérmicas, que se originan por acantosis. Se ha reportado su aparición entre la cuarta y sexta década de vida sin predilección por sexo. Su incidencia varía entre 0.5 a 3.2% de cada 100,000 personas.

Su tratamiento está basado en corticoesteroides tópicos y sistémicos, con o sin terapia coadyuvante de agentes inmunosupresores como la ciclofosfamida, azatioprina, methotrexate y la ciclosporina.

Las infecciones sistémicas son frecuentes por la penetración de gérmenes a través de la piel lesionada o erosionada así como por la pérdida epitelial, desequilibrio hidroelectrolítico, lo que puede provocar sepsis debido a la susceptibilidad causada por la acción inmunosupresora de la terapéutica.

La asociación entre pénfigo vulgar y embarazo es poco frecuente. Debe tenerse en cuenta los efectos adversos en el feto, por la propia

patología y por los medicamentos administrados a la madre, esto se ocasiona por la transferencia de anticuerpos vía transplacentaria al neonato.

El cirujano dentista tiene la responsabilidad de familiarizarse con las manifestaciones mucosas y cutáneas de esta patología, que le permita establecer un diagnóstico y tratamiento oportuno, logrando prevenir su diseminación al resto del cuerpo, evitando complicaciones mortales. La asociación entre pénfigo vulgar y embarazo es sumamente rara y por lo tanto poco estudiada.

La principal razón por la que se decidió revisar este tema es porque observamos la falta de diagnósticos oportunos en esta enfermedad tanto por el gremio médico como estomatológico, y sus consiguientes complicaciones.

La finalidad de este proyecto es transmitir al gremio odontológico, la importancia de establecer un diagnóstico oportuno, conocer esta patología, identificarla, brindar el tratamiento adecuado o referirla con el especialista, más aun en un estado tan delicado y vulnerable del ser humano como es el embarazo, sin duda esta patología no solo pone en riesgo la vida de la madre sino también del nonato.

Esta investigación se realizó por medio de la observación y seguimiento clínico de una paciente embarazada de 22 años de edad, en las instalaciones del Hospital General de México, “Dr. Eduardo Liceaga” del servicio de dermatología en el área de medicina bucal así como por parte de ginecología y pediatría.

MARCO TEÓRICO

El término “pénfigo” proviene del griego *pemphix* que significa ampolla o burbuja y engloba un conjunto de enfermedades ampollosas crónicas de origen autoinmune. Ocasionada por la producción de autoanticuerpos dirigidos contra las células de la superficie de los queratinocitos, lo que ocasiona acantólisis y por tanto la formación de ampollas.^{1, 2}

El pénfigo es una enfermedad ampollosa autoinmune órgano-específica, poco frecuente, potencialmente fatal que afecta piel, mucosas y anexos, caracterizada histopatológicamente por acantólisis inducida por la presencia de autoanticuerpos³ los cuales se dirigen contra proteínas de adhesión intercelular de la superficie de los queratinocitos que se denominan desmogleínas. Después de la introducción de los corticoesteroides en la década de los 50, la mortalidad por el pénfigo ha disminuido considerablemente de un 90% a un 5-15%.^{2, 4}

El pénfigo se ha dividido en dos grandes grupos, vulgar y foliáceo, según la localización de la ampolla. Además, cada uno de ellos tiene su variante clínica de pénfigo vegetante y pénfigo eritematoso, respectivamente. En los últimos años se han descrito nuevas variantes de pénfigo: el paraneoplásico, el pénfigo IgA (inmunoglobulina A) y el herpetiforme.^{1, 3, 4, 5}

Las enfermedades vesículo-ampollosas que afectan a la cavidad bucal constituyen un grupo importante de patologías de difícil diagnóstico. La distinción entre varios tipos de lesiones aunque estrictamente necesaria para el diagnóstico no siempre es fácil. La fragilidad de las ampollas al traumatismo masticatorio y a la humedad hace que sus techos se rompan rápidamente determinando su vida corta como lesión clínica.^{5, 6}

HISTORIA

A continuación se presentan algunos de los antecedentes más significativos en el estudio de las enfermedades ampollasas entre ellos destaca Suavages quien en 1790 introdujo el término pénfigo en su clasificación de enfermedades ampollasas, posteriormente descrito en 1791 por Wichman.

En 1869 Hebra ordena diversas entidades considerando el pénfigo como una enfermedad crónica ampollasas, desechando de tal denominación las formas agudas de la enfermedad dividiéndolas en pénfigo vulgar y foliáceo, por su parte Isidor Neumann 1886 describe el pénfigo vegetante.

Auspitz reconoce por primera vez en 1881 que el pénfigo está caracterizado histológicamente por la desaparición de los llamados puentes intercelulares entre los queratinocitos, acuñando para ello el término acantólisis.

Besnier en 1891 y Brocq en 1902 realizan dos aportaciones fundamentales para el diagnóstico del pénfigo, la histopatología y el signo de Nikolsky.

Jean Darier y Archille Civatte 1943 demuestran la importancia diagnóstica de los descubrimientos de Auspitz. Los hallazgos histopatológicos de Lever en 1953 introducen el término penfigoide como una enfermedad ampollasas sin acantólisis, con lo que inicia la era moderna de las enfermedades ampollasas.

El primer caso de pénfigo IgA es descrito en el año de 1982 con el nombre de dermatosis pustulosa subcornea de IgA monoclonal. En tanto el pénfigo paraneoplásico fue descrito en 1990 con el nombre de enfermedad paraneoplásica ampollosa.^{3, 7,8}

CLASIFICACIÓN

Se han propuesto algunas clasificaciones para agrupar estas patologías, se presenta la propuesta por Herrera y cols. en 2009.

- 1- Pénfigo vulgar: Es la forma más grave del padecimiento, generalmente se inicia con úlceras dolorosas en la boca que evolucionan en un periodo de semanas a meses. La piel presenta ampollas flácidas y frágiles que al romperse dejan piel y mucosa eritematosas y dolorosas.
- 2- Pénfigo foliáceo: Afecta a personas jóvenes y ocasionalmente a niños con ampollas superficiales y frágiles localizadas en el cuero cabelludo cara y tronco, no existen lesiones bucales dentro de esta clasificación se encuentra el endémico de Brasil Fogo Salvagem y el no endémico o seborreico que es la forma más benigna de la enfermedad.
- 3- Pénfigo eritematoso: Se caracteriza por anticuerpos antiepiteliales asociados a anticuerpos antinucleares.
- 4- Pénfigo vegetante: Se caracteriza por lesiones en sitios de flexión generalmente son lesiones hipertróficas con ampollas en los bordes.
- 5- Pénfigo paraneoplásico: Los pacientes presentan una neoplasia agregada.
- 6- Pénfigo neonatal: Es un padecimiento transitorio que se presenta en hijos de madres con pénfigo que cursa con títulos altos de anticuerpos anti-epiteliales los cuales cruzan la barrera placentaria.
- 7- Pénfigo inducido por drogas: Es raro las manifestaciones son similares a otras formas de pénfigo.⁹

EPIDEMIOLOGÍA

Es poco frecuente, se ha reportado una incidencia de 0.1% a 0.5% de casos por cada 100,000 habitantes por año, afecta por igual a hombres como a mujeres, aunque existen autores que reportan mayor predilección por el sexo femenino. Se presenta casi de forma exclusiva en personas maduras de edad promedio de la cuarta a sexta década de la vida, presente en todas las razas y grupos étnicos aunque con mayor predilección por la población judía de ascendencia askenazi.^{8, 9}

Es más frecuentes en determinadas razas, singularmente la raza judía de ascendencia askenazi en el área del Mediterráneo, donde la incidencia oscila entre 1.6 y 3.2 por 100.000 personas y año. En Israel, Estados Unidos y países de Europa predomina el pénfigo vulgar sobre el pénfigo foliáceo. Con base en la bibliografía mundial se sabe que la incidencia del pénfigo vulgar es de 0.5 a 1.6% casos nuevos por cada 100,000 habitantes. De no ser tratada puede ser mortal en dos meses a cinco años.^{9, 10, 11}

En México su incidencia es baja, sin embargo en los hospitales regionales y nacionales su frecuencia ha ido en aumento así como la mortalidad por pérdida epitelial, el desequilibrio hidroelectrolítico y la sepsis. En el Hospital General de México el tipo de pénfigo más común es el pénfigo vulgar cuya mortalidad va del 8% al 10% lo cual corresponde a lo referido en la bibliografía internacional.^{2, 11, 12}

ETIOLOGÍA

Adhesión epidérmica

La resistencia de la piel contra las influencias ambientales y la integridad requerida para la protección contra agresiones mecánicas, químicas o microbianas se deben a dos estructuras que mantienen la adhesión epidérmica; la primera son los desmosomas que se encargan de la unión célula a célula y la segunda, los hemidesmosomas que explican la unión de las células a la membrana basal. Difieren desde los puntos de vista estructural y molecular. Los desmosomas son el blanco de los autoanticuerpos en el pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo.

Están compuestos por tres familias de proteínas:

- 1) Las plaquitas que constituyen la placa intercelular, incluyen la desmoplaquina, la periplaquina y la envoplaquina y se unen a los filamentos de queratina
- 2) La familia de las proteínas del armadillo: incluye la placofilina y la placoglobina que actúan como puentes entre la desmoplaquina intracelular
- 3) La familia de las cadherinas, formada por desmocolinas y desmogleínas que se unen a sus homólogas en las células vecinas.^{12, 13, 14, 15}

La sintomatología y las características clínicas observadas en el pénfigo, en diversos países han implicado a factores genéticos y ambientales que contribuyen a la etiopatogenia del pénfigo. El comienzo y desarrollo del pénfigo depende de la interacción entre los factores genéticos predisponentes y los factores inductores del mismo, que condicionan una respuesta inmunológica del individuo contra los desmosomas epidérmicos.^{1, 3, 12}

Es una enfermedad mediada por anticuerpos que reconocen a la desmogleína (Dsg) 3 y frecuentemente a otros autoantígenos como la

Dgs 1 que es reconocida en 50%-75% de los casos.¹³ Las desmogleínas son glucoproteínas transmembranales de adhesión que forman parte de los desmosomas, uniones de adhesión intracelular.^{13, 14, 15}

A pesar de que existen desmosomas en todos los epitelios, solo los desmosomas de epitelios planos estratificados tienen Dgs 1 y Dsg 3, el resto tiene Dsg 2. Esta es la razón por la cual solo se afecta piel y mucosas como la bucal y la esofágica.¹³

Teoría de la compensación de las desmogleínas

Las diferencias clínicas e histopatológicas entre PV y PF se han explicado por la teoría de la compensación de las desmogleínas. De los cuatro tipos de desmogleínas existentes, el 1 y el 3 se encuentran distribuidos en diferentes proporciones en la piel y las mucosas.¹³

En el PF se producen autoanticuerpos dirigidos contra la desmogleína 1 (Dsg-1), el fenómeno de acantólisis representado por ampollas solo se observa en la zona subcórnea debido a que la cantidad de Dsg-3 no alcanza a compensar el bloqueo funcional ocasionado por los autoanticuerpos; por otro lado, la cantidad de Dsg-3 en las mucosas es suficiente para mantener la adhesión, y esta es la razón por la cual no se presentan lesiones ampollosas en las mucosas de los pacientes con PF.¹⁵

En la mayoría de los pacientes con PV se encuentran autoanticuerpos contra Dsg-1 y Dsg-3, ambas proteínas son bloqueadas funcionalmente y aparece la acantólisis con ampollas tanto en la piel como en las mucosas.^{13, 15, 16} (Figura 1)

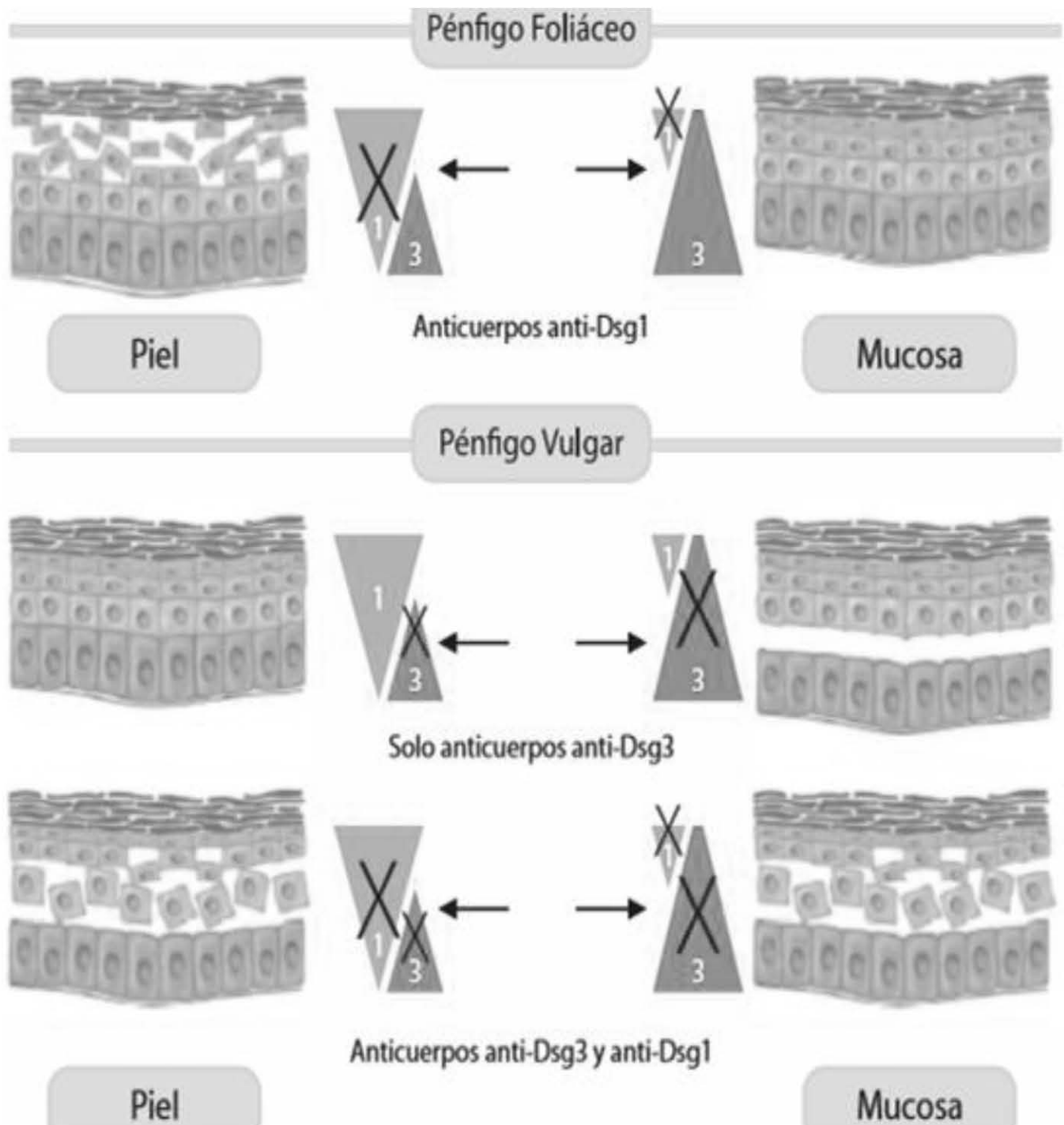


Figura 1. En el PV la mayoría de los pacientes presentan IgG contra Dsg-1 y Dsg 3, el bloqueo funcional de ambas proteínas induce acantólisis en piel y mucosas. De Stanley JR. Pemphigus In: Wolff K, Goldsmith LA, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Fitzpatrick's Dermatology in general Medicine. 7 ed. New York. Mc Graw Hill Medical, 2008. P 459-467.

El pénfigo vulgar se encuentra en un grupo de enfermedades autoinmunes con asociación al complejo mayor de histocompatibilidad (HLA). Personas genéticamente susceptibles tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad al estar expuestas a ciertas condiciones en su ambiente.^{13,15.}

Factores Genéticos

Se ha observado que junto a la escasa frecuencia del pénfigo familiar sugiere que la predisposición genética no es suficiente para la aparición de la enfermedad, y son también importantes los factores externos.^{3, 12}

Se ha encontrado que los factores genéticos pueden influir de forma importante en la patogénesis del pénfigo. De estos uno de los más relevantes es el complejo principal de histocompatibilidad. El MHC es una región de genes altamente polimorfos cuyos productos se expresan en la superficie de una variedad de células. Se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 ocupando un gran segmento del ADN y posee tres clases de genes (I, II, III).^{13, 16.}

Se cree que las moléculas de histocompatibilidad asociadas con pénfigo permiten la presentación de péptidos de desmogleína 3 o 1 a las células T. A pesar de la importancia que pueden tener los factores genéticos, los estímulos ambientales influyen en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes y esto se presenta particularmente en el pénfigo vulgar, se cree que en individuos con una predisposición genética para desarrollarla, lo manifestará clínicamente sólo cuando uno o más factores adicionales estén presentes.^{17, 18}

La predisposición genética se vincula con el HLA específicamente a los haplotipos DR14, DQ1 y DQ3 en diversas poblaciones, mientras que en

judíos askenazi predomina el DR4. En México en el 2001 se publicó un estudio comparativo, prospectivo, transversal y observacional de 25 pacientes con pénfigo 18 de ellos era vulgar y 7, foliáceo en el que encontraron predominio del HLA-DR14 (QR6).^{1, 19}

Factores desencadenantes o ambientales

Fármacos

El pénfigo inducido por fármacos es infrecuente y son diversos los fármacos que se han implicado. La mayor parte de los medicamentos capaces de inducir pénfigo suelen tener un grupo tiol (-SH) en su molécula o contienen un enlace disulfuro que potencialmente es capaz de liberar grupos tiol.^{2, 15}

Otros fármacos tienen en su composición azufre en cuyo metabolismo se puede también liberar grupos tiol, incluyendo penicilinas, cefalosporinas y piroxicam. O bien con un grupo amida como enalapril, cefalosporinas y rifampicina (30). Uno de los pocos estudios de grupos grandes fue el de Heymann y colaboradores quienes siguieron a 150.000 israelíes por 5 años, de los cuales 363 presentaron PV; se halló una asociación (OR: 2) con el uso de penicilina en los seis meses previos al diagnóstico de esta enfermedad ampollosa.^{3, 15}

El tiempo transcurrido entre la administración del fármaco y la aparición de la enfermedad puede ser desde pocas semanas hasta varios meses siendo el periodo mayor para los medicamentos del grupo tiol.^{3, 15,20}

Factores hormonales

Se ha especulado con la posibilidad de que factores hormonales modulen la aparición o el curso del pénfigo, basados en algunos casos que han sufrido exacerbación del mismo en el embarazo o su aparición en el mismo.^{3, 21}

Radiaciones ultravioleta

El efecto nocivo de la exposición al sol en el comienzo, curso y evolución del pénfigo se ha observado hace ya mucho tiempo. Ocasionando sensación de quemazón de la piel en estos enfermos con la exposición al sol.

Tanto el pénfigo foliáceo como el pénfigo vulgar se han exacerbado después de la terapia con luz ultravioleta y psoralenos, por radiación ultravioleta B (UVB), después de la exposición solar, y tras la irradiación con luz ultravioleta.

Se ha demostrado que la exposición a la luz UVB de la piel sana en el pénfigo foliáceo y vulgar promueve la acantólisis con el depósito de IgG en los espacios intercelulares, consecuencia de ello se ha incluido en el tratamiento de esta enfermedad la abstención a la exposición solar y filtros solares.^{22, 23.}

Dieta

Existen informes de casos que muestran la relación de alimentos con el fenómeno de acantólisis bioquímica, con daño directo de los desmosomas o estímulo de la autoinmunidad mediada por anticuerpos.^{2, 3}

Entre los alimentos relacionados con acantólisis están los que contienen un grupo tiol como cebollas, ajos, pero entre otras; el fenol, presente en las tinturas de benjuí, el aspartame y la tartrazina; los

isotiocianatos del aceite de mostaza y los taninos, empleados en el procesamiento del cuero y presentes en el roble, el castaño, la cola, la yuca y el mango.¹⁵

Se ha sugerido que la eliminación o reducción de estos alimentos pueden disminuir la morbilidad de la enfermedad, aunque se desconoce el mecanismo por el que actúan.^{2, 3, 12, 15, 24}

Se ha encontrado que la reactivación de PV se asocia con el uso de productos herbales que contienen echinacea y spirulina; en estudios *in vitro* en modelos en ratones, se ha demostrado que estimulan la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- α por macrófagos, células NK y neutrófilos. Se postula que el TNF- α pudiera ser el inductor de las recaídas de PV.^{12, 15, 24}

Infecciones

Recientemente algunos estudios han tratado de demostrar la relación entre las diversas infecciones y el pénfigo. Los virus han sido los agentes más implicados y con las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha sugerido que el virus del herpes simple, el del Epstein-Barr, el citomegalovirus y actualmente el virus herpes humano tipo 8 pueden ser capaces de inducir o exacerbar el pénfigo en sujetos susceptibles. Dichos resultados deben ser interpretados con mucha cautela ya que estas infecciones podrían ser oportunistas en pacientes inmunosuprimidos pero también en algunos casos podrían tener importancia patogénica.

En la actualidad se conoce que las toxinas exfoliativas del estafilococo dorado actúan sobre la desmogleína 1, que es la responsable de la ampolla en el pénfigo.²⁵

Otros

Se han asociado con el inicio del PV la exposición a materiales de jardinería, pesticidas y vapores de metales. En la población con PFE en El Bagre (Colombia) se encontró mercurio en biopsias de piel de los individuos afectados y en convivientes de la misma zona, pero con mayor cantidad de mercurio en orina, cabello y uñas en los pacientes que en los controles sanos.^{12, 25, 26}

Etiopatogenia

En las últimas décadas se han logrado grandes avances sobre la fisiopatología del pénfigo. Los hallazgos se agrupan en antígenos, anticuerpos y mecanismos de acantólisis.

Antígenos del pénfigo

La estructura epidérmica primariamente implicada en el pénfigo es el desmosoma una de cuyas funciones es el mantenimiento de las uniones intercelulares intraepidérmicas. Los desmosoma son estructuras organizadas con tres tipos de moléculas: cadherinas, proteínas de armadillo y plaquinas. Dentro de las cadherinas se encuentran dos grupos distintos de proteínas transmembrana denominadas desmocollinas y desmogleínas.^{27, 28}

El pénfigo vulgar con predominio de lesiones mucosas tiene anticuerpos contra la desmogleínas 3 y cuando aparecen lesiones cutáneas presenta también anticuerpos contra la desmogleínas 1.^{28, 29}

Los estudios sobre la distribución en la piel normal de la desmogleínas 1 y 3 han demostrado que la desmogleína 1 se expresa en la totalidad del espesor de la epidermis, siendo mínima su expresión en mucosas. La desmogleína 3 se expresa únicamente en las capas más profundas de la epidermis, mientras que en la mucosa se expresa en todo su espesor.^{27, 28, 29}

En el pénfigo mucoso los anticuerpos contra la desmogleína 3 condicionarán las lesiones en la mucosa debido a la ausencia de la compensación de la desmogleína 1 en las mucosas y no presentarán lesiones en la piel por la compensación de la desmogleína 1.^{29, 30.}

La presencia de anticuerpos contra la desmogleína 1 en pénfigo vulgar hace que la compensación no sea posible con aparición de lesiones cutáneas.^{27, 29, 30}

Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos en Pénfigo Vulgar son de tipo IgG y policlonales, es decir, reconocen diferentes epítopes antigénicos porque provienen de diferentes clones de linfocitos B. Aun cuando se producen los cuatro subtipos de IgG, el subtipo IgG4 es más frecuente en pacientes con enfermedad de aparición reciente y se encuentra también en aquellos cuya enfermedad ha sido de larga duración; en estos últimos se encuentra además IgG1. Los anticuerpos están dirigidos contra la porción amino-terminal de la Dsg-3.³¹

Los hijos de madres con PV pueden presentar la enfermedad durante las primeras semanas de vida debido a que los anticuerpos atraviesan la barrera transplacentaria; la enfermedad desaparece luego del catabolismo de los mismos. La IgG de pacientes con pénfigo puede inducir pérdida de la adhesión celular en cultivos de queratinocitos en ausencia de complemento y de células inflamatorias.^{31, 32, 33}

Los enfermos con Pénfigo Vulgar poseen autoanticuerpos en la piel y en el suero frente a estructuras epidérmicas. Se ha demostrado que estos autoanticuerpos se unen a los espacios intercelulares de la epidermis utilizando la técnica de inmunofluorescencia directa. Más tarde se demostró que los anticuerpos tienen valor patogénico en todas las formas de pénfigo, al observarse una correlación entre el título de autoanticuerpos y la actividad de la enfermedad.³⁴

La plasmaféresis debe emplearse en enfermedades en las que el plasma contenga una sustancia patogénica conocida y en que la plasmaféresis elimine esta sustancia con mayor rapidez de la que el organismo la produce. Esta técnica puede utilizarse como complemento de la terapia inmunodepresora o citotóxica en el tratamiento inicial de enfermedades autoinmunitarias rápidamente progresivas.^{34, 35}

Mecanismos de la acantólisis

Se han evaluado cuatro mecanismos en la inducción de acantólisis:

Neutralización: Los ratones deficientes en Dsg-3 tenían un fenotipo similar al de los pacientes con PV. Una de las hipótesis mejor aceptadas es que los anticuerpos bloquean directamente el sitio de adhesión de la molécula causando pérdida de la función.

Activación del complemento: Los anticuerpos de tipo IgG tienen la capacidad de activar el complemento. Debido a que en la epidermis de pacientes con PV se pueden detectar depósitos de C3 por inmunofluorescencia directa se evaluó su participación en la acantólisis. La evidencia experimental demostró que esta puede ocurrir en ausencia de complemento.^{3, 11, 13, 36}

Señalización dependiente de anticuerpos: Tanto los autoanticuerpos como otros factores humorales presentes en el suero de pacientes activan diferentes cascadas de señalización que llevan a la apoptosis de los queratinocitos y desensamblaje del citoesqueleto responsables de la acantólisis. Las manifestaciones del desensamblaje del citoesqueleto en los queratinocitos son la retracción de filamentos intermedios de queratina y la reorganización de la actina. Diferentes eventos celulares se han relacionado con estos fenómenos, entre ellos

la alteración en el reciclaje de los desmosomas, la disminución del depósito celular de Dsg-3, la reorganización directa del citoesqueleto y la redistribución de la placoglobina. La pérdida de adhesión intercelular también se afecta por la redistribución de la placoglobina (PG). Esta proteína tiene varias funciones en la célula: ancla la Dsg al citoesqueleto, sirve como molécula de señalización y regula la transcripción de ciertos genes.^{40, 41, 42}

La importancia de la placoglobina para la acantólisis se ha evidenciado en cultivos de queratinocitos deficientes en esta molécula los que, a diferencia de los queratinocitos normales, no presentan retracción de filamentos de queratina ni pérdida de la adhesión celular cuando se exponen a autoanticuerpos de PV. La apoptosis de los queratinocitos también ocurre tras la unión de los autoanticuerpos a la superficie celular.^{13, 41, 43, 44, 45}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ampolla es el elemento eruptivo primordial y habitualmente exclusivo. Tiene un tamaño variable, de color transparente, amarillento o hemorrágico. En ocasiones el contenido de la misma puede ser seroso y purulento.

La ampolla habitualmente es de consistencia flácida, aunque en ocasiones se encuentra con tensión. Estas lesiones pueden confluir con ampollas vecinas para adquirir mayor tamaño, o pueden aumentar periféricamente de tamaño dejando en el centro una placa erosivo-costrosa.^{46, 47} La ampolla se rodea de un halo inflamatorio que puede ser más ostensible cuando el contenido de la ampolla se hace purulento.^{47, 48}

La forma de comienzo del cuadro ocurre en un porcentaje elevado de los casos, alrededor del 50-70% de los mismos, con lesiones mucosas. La afectación mucosa es muy característica y frecuente, siendo un hecho casi constante que aparece en la evolución del pénfigo vulgar.^{48, 49, 50.}

Mucosa Bucal

La mucosa bucal es la más frecuentemente afectada y, como ya hemos referido, en ocasiones marca el comienzo de la enfermedad. Estas lesiones suelen ser dolorosas y son resistentes al tratamiento.

En la mucosa yugal las lesiones son en forma de erosiones irregulares, grandes y extensas, que dejan al descubierto una mucosa hiperémica, o a veces cubiertas de lesiones blanquecinas. En los labios pueden existir

erosiones y costras con zonas descamativas o con restos epidérmicos.⁵¹

Cuando afecta a la mucosa gingival va a dar origen a erosiones alrededor de la implantación dentaria. No infrecuentemente se afecta el paladar tanto duro como blando en forma de erosiones aisladas o coalescentes, así como la lengua, en donde las lesiones erosivas son dolorosas.⁵²

En ocasiones se observa un tipo de gingivitis erosiva o descamativa. La gingivitis descamativa crónica es una manifestación gingival de trastornos sistémicos en los que se incluyen las dermatosis como: el liquen plano, pénfigo cicatrizal, pénfigo vulgar.

Clínicamente se caracteriza por un enrojecimiento intenso y descamación del epitelio superficial, ulceración y pueden o no estar presentes lesiones de tipo vesíco-ampollares, cuya severidad puede presentarse de leve a severa. Su frecuencia en el pénfigo vulgar es alta, oscila entre 41.6 y el 100%.^{51, 52}

Otras mucosas, como la conjuntiva, la mucosa de la nariz u otras, pueden estar afectadas, ocurriendo en ocasiones la afectación de dos o más mucosas simultáneamente. En los casos en los que la enfermedad tiende a ser más grave se pueden encontrar lesiones en la faringe, laringe, esófago, mucosa anal y genital acompañados de dolor.^{52, 53}

En el 10 o 15 % de los casos el pénfigo vulgar puede iniciarse como manifestaciones cutáneas, bien como una ampolla única, que puede persistir un cierto tiempo, o como brote de lesiones múltiples más o menos diseminadas. Más frecuente es que las lesiones cutáneas aparezcan meses o años después de las lesiones mucosas y a veces de

forma simultánea. Las ampollas pueden aparecer en cualquier parte de la superficie cutánea y muchas veces se disponen irregularmente sobre la piel y aparecen en brotes sucesivos, afectando con mayor frecuencia el cuero cabelludo, cara y axilas.^{53, 54}

Las ampollas, dada la fragilidad epidérmica suprayacente se desecan, pero más habitualmente se rompen, vertiendo el contenido líquido al exterior, siendo reemplazadas luego por erosiones, costras y eventualmente ulceraciones. Algunas al regresar pueden dejar una pigmentación residual.⁵¹

Esta mezcla de ampollas, costras, erosiones, láminas de epidermis despegada y lesiones pigmentadas configura el llamado falso polimorfismo de la lesión del pénfigo, debido a que de manera típica la única lesión elemental del pénfigo es la ampolla, siendo el resto de las lesiones el resultado de la evolución de ésta.^{52, 54}

En el pénfigo existe una fragilidad epidérmica que desde el punto de vista clínico se pone de manifiesto con el signo de Nikolsky y el signo de Asboe-Hansen.^{2, 3, 51}

El signo de Nikolsky consiste en la demostración del despegamiento epidérmico al hacer una presión tangencial con el dedo sobre la superficie de la piel.^{2, 5, 6, 52}

El signo de Asboe-Hansen consiste en el aumento periférico del tamaño de la ampolla al presionar verticalmente sobre la superficie de la misma. A pesar de la intensidad del cuadro clínico, existe característicamente en la piel una ausencia de manifestaciones subjetivas, singularmente del prurito.

En ocasiones existe una sensación dolorosa de la piel no constante y, en algunos casos, las lesiones, si son erosivas o si asientan en el fondo de los pliegues, pueden ser dolorosas.^{5, 6, 53}

Las uñas pueden encontrarse afectadas junto con otras manifestaciones clínicas de pénfigo e incluso puede ser la primera manifestación de la enfermedad.

Es un hallazgo clínico que aparece en el 22 % de los pacientes en una serie, con diversa morfología clínica como paroniquia, onicosquicia, onicomadesis, hemorragias subungueales, alteraciones de la coloración o aparición de líneas de Beau, que afectan sobre todo al dedo pulgar e índice, sin relación con la duración o gravedad de la enfermedad.^{53, 54}

Los pénfigos vegetantes tipo Neumann y tipo Hallopeau son variantes clínicas del pénfigo vulgar. Clínicamente presentan lesiones ampollosas que evolucionan a placas erosivas sobre las cuales aparecen lesiones vegetantes, con mal olor, de tamaño variable que al evolucionar por coalescencia, forman grandes placas vegetantes que en su periferia presentan ampollas o lesiones erosivas, localizados sobre todo en pliegues, cara y cuero cabelludo.^{51, 52,55}

Hoy se tiende a considerar que ambos subtipos de pénfigo, vegetante y vulgar, representan un espectro clínico que va desde la forma más grave, que es el pénfigo vulgar, una forma intermedia que es el pénfigo vegetante de Neumann y la forma más benigna que es el pénfigo vegetante de Hallopeau con remisiones espontáneas en ocasiones.^{52, 53, 54, 55}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en las características clínicas antes mencionadas, en los hallazgos histopatológicos y en las pruebas de inmunofluorescencia que puede ser directa (en la piel del paciente) o indirecta (en la que se utiliza el suero del sujeto en sustratos que incluyen piel sana humana y esófago de mono entre otros).

Pruebas Diagnósticas

Prueba de Tzanck

Es una prueba barata y fácil de realizar en la cual se observan células acantóticas características del pénfigo. Tiene una sensibilidad del 100% pero especificidad de 43% y a través de ella no puede determinarse la variedad de pénfigo.⁵⁶

Técnica de ELISA

La técnica de ELISA (Técnica de enzimoimmunoensayo) es otro método a través del cual es posible determinar anticuerpos contra la desmogleína, al detectar los antígenos contra los que van dirigidos estos. Su susceptibilidad y especificidad es de aproximadamente 80%. Y sirve también para vigilar la enfermedad.

Esta técnica, también se conoce como ensayo de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). La identificación de los complejos Ag-Ac, se hace mediante el empleo de enzimas, bien unidas al antígeno, o bien unidas al anticuerpo. Una variante de esta técnica de gran utilidad se conoce como ensayo en fase sólida y está orientada a la determinación de anticuerpos frente a un determinado antígeno.⁵⁷

Inmunofluorescencia directa

La biopsia para la inmunofluorescencia directa debe de tomarse de la piel perilesional. En ella se observa el depósito de IgG en el espacio intercelular hasta en 90% de los casos y de C3 en 30% a 50% en un patrón llamado en “panal de abejas”. Puede utilizarse en el seguimiento de los pacientes pues cuando es positiva confiere un riesgo de recaída de 44 a 100%, mientras que cuando es negativa el riesgo disminuye al 13-27%.

La inmunofluorescencia (IF) es una técnica de laboratorio que permite demostrar la presencia de anticuerpos y complemento en los tejidos o líquidos del organismo. Se han distinguido especialmente tres tipos básicos de IF:

- Inmunofluorescencia directa (IFD)
- Inmunofluorescencia indirecta (IFI)
- IFI-Complemento.

La aparición de esta técnica inmunológica fue acogida con un enorme interés por su gran valor en aspectos diagnósticos como patogénicos. Y la dermatología no podía quedar al margen, beneficiándose de una manera especial con este descubrimiento, encontrando esta técnica una utilidad clínica muy amplia. Parece ser que fue J.Raskin en 1961 el primero en aplicar la IFD en el campo de las enfermedades cutáneas al demostrar depósitos de fluorescencia en la dermis papilar de enfermos con dermatitis de contacto por prímula obcónica. Pero indudablemente, el hallazgo que permitió a la IFD asentarse sólidamente como método diagnóstico fue su aplicación en las enfermedades ampollasas y en el lupus eritematoso^{35, 58, 59}

Inmunofluorescencia Indirecta

Se realiza con el suero de los pacientes y consiste en la detección de anticuerpos circulantes anti-IgG adheridos a las desmogleinas intercelulares. Es positiva en 80 a 90% de los casos y puede ser negativa en pacientes con enfermedad localizada o en fase temprana^{15, 58.59}

Histopatología

Para que el estudio histopatológico sea de utilidad en el diagnóstico, la biopsia debe hacerse en el sitio adecuado, en el caso de la piel la muestra debe tomarse de una lesión temprana, en tanto que en las mucosas debe tomarse de una lesión con borde activo o denudado.

En etapas tempranas, se observa edema intercelular en las capas inferiores de la epidermis y desaparición de los puentes intercelulares (acantólisis). Las lesiones establecidas muestran ampollas intraepidérmicas por acantólisis suprabasal, cuyo suelo está formado por una fila de células basales que adoptan un patrón en “hilera de lápidas”. El techo está compuesto por la capa espinosa, granulosa y cornea, con ausencia de necrosis de queratinocitos. En la dermis superior puede encontrarse leve a moderado infiltrado perivascular mononuclear.⁶⁰

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debe diferenciarse de otras enfermedades con base en la evidencia clínica e histopatológica. En caso de lesiones en la mucosa bucal el diagnóstico diferencial incluye, estomatitis herpética, eritema multiforme, penfigoide cicatrizal. Por su parte las lesiones cutáneas deben distinguirse de otras formas de pénfigo, penfigoide, eritema multiforme.⁵¹

TRATAMIENTO

Se deberán considerar dos puntos esenciales, el estado general del paciente, incluyendo posible sepsis y la extensión de las lesiones ampollares, es especial si ha dejado zonas denudadas. Una enfermedad localizada generalmente tiene poco riesgo, pero en caso de ser generalizada el riesgo aumenta sensiblemente al aumentarse las probabilidades de sepsis originada en la piel, así como los trastornos metabólicos ocasionados por pérdida de agua y electrolitos, alteraciones del equilibrio ácido base y si hay inmovilidad prolongada riesgo de trombosis venosa profunda y pulmonar. La mortalidad del pénfigo vulgar aún tratado adecuadamente puede oscilar entre el 5% y 10%.

El plan de tratamiento será encaminado a confirmar el diagnóstico. Los casos muy severos deben ser tratados por un grupo multidisciplinario capacitado.⁶⁰

Fármacos de primera elección

La piedra angular del tratamiento de las enfermedades ampollares autoinmunes son los corticoesteroides y la llegada de los fármacos inmunosupresores han mejorado de forma impresionante el curso de la enfermedad. Sin embargo sigue siendo una enfermedad con una mortalidad y morbilidad significativa.

La causa más frecuente de muerte son las infecciones que están agravadas por la administración de fármacos inmunosupresores. En el caso de pénfigo vulgar la mortalidad a 10 años es del 4 al 10%.

El tratamiento de elección para el pénfigo vulgar es la administración de prednisona sola o en combinación con inmunosupresores tales como la azatioprina o el micofenolato de mofetilo. Este último ha demostrado ser

eficaz en la reducción del título de anticuerpos incluso en pacientes que no responden a la azatioprina.

La administración en pulsos de metilprednisolona por vía intravenosa puede ocasionar remisiones de larga duración. Ocurre lo mismo con la administración de pulsos de ciclofosfamida. Cuando la terapia farmacológica inmunosupresora no responde adecuadamente quedan algunos tratamientos innovadores que pueden conseguir respuestas adecuadas.^{60, 61}

Corticoesteroides

El tratamiento inicial de pénfigo vulgar requiere del uso de corticoides sistémicos tales como prednisona comenzando con una dosis de 1 mg/Kg/día. Una vez controlado el brote se deberá ir reduciendo la dosis progresivamente, posteriormente pasando a la administración de días alternos con el fin de minimizar los efectos secundarios hasta alcanzar las dosis mínimas de mantenimiento. La mayoría de los autores reportan mayor eficacia con esteroides tópicos en lesiones localizadas o sistémicas en los casos diseminados. La duración de los tratamientos varía de 1-29 semanas y las dosis de prednisona de 15 a 60 mg.

La vía tópica con corticoesteroides se suele aplicar como apoyo a la administración vía oral o como terapia de mantenimiento.

Son el tratamiento de primera elección (Nivel de recomendación A, calidad de evidencia II-iii) ya que conjuntan bajo costo y efecto rápido, en aproximadamente dos o tres semanas dejan de salir lesiones nuevas, y en seis u ocho semanas se curan las ya existentes. Como ya se mencionó una vez alcanzada la remisión se inicia la etapa de mantenimiento (seis a diez semanas). Se pueden seguir varios esquemas de reducción.

- Cada dos semanas se reduce 50% de la dosis
 - Cada dos o cuatro semanas se reduce la dosis 10 o 20mg. Una vez que se llega a 40mg diarios comienza a reducirse la dosis del segundo día 5 a 10 mg cada dos o cuatro semanas, hasta alcanzar 40 mg cada 8 horas, se continua el mismo esquema hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 5mg cada tercer día.
 - En las dosis superiores a 60mg/día se reducen 20mg/día cada semana en dosis de 30 a 60mg/día se reduce 10mg/día en dosis menores a 30 mg/día se reducen 5mg /día por semana.
- Se deben vigilar los efectos secundarios como diabetes, osteoporosis, hipertensión arterial, incremento de peso, predisposición a infecciones síndrome de Cushing y cataratas.^{2, 60, 61}

Corticoesteroides en pulsos

Están indicados en casos de enfermedad severa o resistente (Nivel de recomendación C, calidad de evidencia IV) Se recomienda metilprednisolona a dosis de 250 a 1000 mg/día por vía intravenosa durante una a tres horas por tres a cinco días. En 44% de los casos puede observarse remisión completa. Los efectos secundarios son crisis convulsivas, hipertensión arterial.^{61, 62}

Inmunosupresores

Dado el papel central de las células T en la regulación de la respuesta inmunitaria, la mayor parte de las técnicas de inmunosupresión están dirigidas a modular la función de estas células.

^{61, 62}

Azatioprina

Es un antimetabolito de purinas indicado como coadyuvante o como monoterapia en casos leves. La dosis sugerida es de 3 a 4mg/kg/día su acción inicia cuatro a ocho semanas después de la primera toma y su tasa de remisión completa es de 28 a 45%.^{60, 61, 62}

Ciclofosfamida

Es un agente alquilante de ADN que inhibe la inmunidad humoral y celular, está indicado como alternativa al tratamiento. La dosis recomendada es de 1 a 3mg /Kg/día y su acción inicia dos a cuatro semanas después de la primera administración. Su administración en pulsos combinada con dexametasona o metilprednisolona induce tasa de remisión de hasta el 63%, con menos efectos secundarios que con la ciclofosfamida oral.⁶²

Mofetil micofenolato

Es un inmunosupresor selectivo de linfocitos que inhibe la síntesis de purina de novo. Está indicado para casos resistentes o si falla la azatioprina o ciclofosfamida. La dosis recomendada es de 2 a 3g/día su acción inicia cuatro a ocho semanas después de su primera administración y produce tasas de remisión de 71 a 100%. Entre sus efectos adversos se encuentran vómito, diarrea y náuseas. Son las más frecuentes en un 20%, así como infecciones oportunistas.⁶¹

Inmunoglobulinas

Su mecanismo de acción no está claro pero disminuyen los títulos de autoanticuerpos. La dosis recomendada es de 2g/kg por ciclo dividida en tres a cinco días consecutivos cada tres a cuatro semanas hasta lograr la remisión. Están indicadas como tratamiento coadyuvante de mantenimiento, seguro y efectivo para casos resistentes en los que haya fallado otro método así como para la inducción de remisión en las formas severas. Sus principales efectos secundarios son, mialgias, escalofríos, taquicardia, vomito, hipertensión durante la infusión.^{61, 62}

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino dirigido contra CD20 que actúa vía reducción de células B *in vivo*. Se han reportado más de 20 casos de pénfigo vulgar resistente a otras terapias que han sido tratados con rituximab de forma exitosa por vía intravenosa a dosis semanal de 375mg/m² por 4 semanas. Los efectos secundarios se relacionan más con la infusión, sin embargo las infecciones oportunistas son de importancia.^{62, 63}

PRONÓSTICO

El curso de la enfermedad se rige por recaídas y exacerbaciones, existen cuatro posibles patrones de remisión.

1. Respuesta rápida con remisión completa permanente (17% de los casos).
2. Respuesta lenta con remisiones parciales e intermitentes y recaídas de menor intensidad a las del cuadro inicial. (37%).
3. Respuesta intermitente (35%)
4. Resistencia al tratamiento (10%)

En cuanto a la mortalidad antes del uso de corticoesteroides era del 100%, hoy en día va del 5 al 15%. Y la septicemia generalmente asociada a *S. Aureus*.⁶¹

PÉNFIGO VULGAR EN EL EMBARAZO

Es poco frecuente la presencia de pénfigo vulgar durante el embarazo. Siendo su evolución diferente, por las alteraciones hormonales e inmunológicas coexistentes durante el proceso de gestación. Deben tenerse en cuenta los efectos adversos en el feto, por los medicamentos administrados a la madre y por la transferencia de anticuerpos vía transplacentaria al neonato. No hay suficiente bibliografía al respecto y lo reportado es mínimo, por lo que aún falta estudiar esta alteración.^{64, 65}

Provoca en la embarazada un riesgo de aborto del 14 al 27%, aunque esto sea posiblemente una sobreestimación. Se recomienda de preferencia que al término del embarazo el parto sea vía vaginal sin embargo el trauma local puede agravar las lesiones presentes en la zona. Lamentablemente la administración de corticoesteroides, pueden complicar la cicatrización.^{65, 66, 67}

La transmisión trasplacentaria de anticuerpos IgG de pénfigo vulgar de la madre al feto se da entre el 30 a 45% de los casos y puede ocasionar alteraciones clínicas en el neonato similares a los de la madre. Esto está demostrado que una enfermedad materna severa y títulos altos de anticuerpos se correlacionan en consecuencias adversas en el neonato

⁶⁷

Existe un estudio retrospectivo de 23 años con diagnóstico de pénfigo vulgar y embarazo en donde reportaron a 66 mujeres, de las cuales el 73% ya contaban con diagnóstico previo de pénfigo vulgar y el 27% restante, se diagnosticó durante el embarazo. En esta serie, más de la mitad de las pacientes (54%) tuvo exacerbación del pénfigo en el embarazo, durante el primer y segundo trimestres, así como en el

posparto inmediato⁶⁸. La exacerbación en el posparto se atribuyó a la rápida disminución de corticoesteroides coriónicos después del parto.⁶⁹

Las lesiones ocasionadas por el pénfigo vulgar en los neonatos remiten de una a cuatro semanas, de manera espontánea o con tratamiento tópico con corticoesteroide de baja potencia. La mayoría de los neonatos tiene lesiones en la piel, más que en las mucosas. Existen reportes donde el pénfigo neonatal aparece en enfermedad materna no severa, sólo como afección leve en la mucosa o sin actividad.^{68, 70, 71, 72}

Los corticoesteroides son la primera línea de tratamiento en el pénfigo vulgar y embarazo, siempre y cuando se mantengan dosis bajas de esteroides para el control de la enfermedad. La prednisona y sus metabolitos, como prednisolona, son los corticoesteroides con menor paso a la barrera placentaria.⁷² Existe el riesgo de teratógenia (paladar hendido) y retardo en el desarrollo intrauterino reportados cuando se administraron dosis altas de corticoesteroides en el primer trimestre del embarazo. Es recomendable comenzar el tratamiento con corticoesteroides pasadas las doce semanas de gestación para evitar el riesgo de teratógenia.^{71, 72, 73}

La prescripción de azatioprina durante el embarazo es la opción terapéutica más segura; pero sólo se indica si no se consigue el control adecuado del pénfigo vulgar con corticoesteroides sistémicos. El perfil de seguridad de la azatioprina durante el embarazo se ha investigado más para otras enfermedades que para pénfigo.^{67, 69, 71} La inmunoglobulina intravenosa esta reportada para pacientes con actividad aguda de la enfermedad, sin respuesta al tratamiento con corticoesteroides. En todas las pacientes la aplicación de inmunoglobulina fue una opción segura y útil para el embarazo.^{66, 68, 70, 72, 73, 74, 75, 76}

DISEÑO METODOLÓGICO

A. TIPO DE ESTUDIO

-Descriptivo N=1

RECURSOS

Humanos

Paciente: Z.R.R.I.

Directora: Dra. Pérez Rios Dolores Patricia

Asesora: Dra. Martínez Lucia Gabriela

Pasante: Zeta Castañeda Eric

Físicos

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” Dermatología

Consultorio 1 Servicio de Medicina Bucal, Ginecología, pediatría, infectología, Vascular Periférico, Micología.

Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

Materiales

-Unidad dental

-Abate lenguas

-Cubre Bocas

-Guantes

-Gasas

-Historias Clínicas

-Papelería

-Escritorio

-Sillas

-Computadora

CASO CLÍNICO

Ficha de identificación

Nombre: Z.R.R.I

Edad: 22 años.

Sexo: Femenino

Estado Civil: Unión libre

Escolaridad: Secundaria

Ocupación: Hogar

Lugar de Origen: Zumpango. Estado de México

Lugar de residencia: Zumpango Estado de México.



Figura No. 2 Fuente Directa.
Ficha de Identificación.

Antecedentes heredofamiliares:

Madre hipertensa

Antecedentes personales no patológicos

Casa rentada localizada en área rural con piso de cemento, paredes de madera, cuenta con luz, agua drenaje, vive con su madre, cambio de ropa diario, baño cada tercer día, aseo bucal una vez por día. Alimentación deficiente en cantidad y calidad. Consumo de agua potable. Zoonosis (+) cerdos, gallinas, animales de granja, y humo de leña toda su vida.

Antecedentes personales patológicos

Alérgicos- Interrogados y negados

Crónico Degenerativas- Interrogadas y negadas

Quirúrgicas- Interrogadas y negadas

Transfusionales- Interrogadas y negadas

Tabaquismo- Interrogados y negados

Etilismo- Interrogados y negados

Toxicomanías- Interrogadas y negadas

Gineco-obstetricos- Gestas 3, partos 0, abortos 1, cesáreas 2, menarca a los 14 años.

Interrogatorio por aparatos y sistemas

Piel: Lo referido en padecimiento actual.

Cardiovascular. Edema distal

Respiratorio: Interrogado y negado.

Digestivo: Interrogado y negado.

Gineco-urinario: Interrogado y negado.

Neurológico: Interrogado y negado.

Órganos del sentido: Disminución de la agudeza visual.

Musculo-esquelético: Interrogado y negado.

Estomatológico: Presenta gingivitis marginal generalizada asociada a placa dentobacteriana (biofilm). También como parte de su enfermedad sistémica mucocutánea (pénfigo vulgar) y caries de 1° y 2° grado en diferentes órganos dentarios. (Figura No. 3 y 4).



Figura No 3 y 4. Fuente Directa. Exploración intrabucal

Padecimiento actual

Presenta dermatosis diseminada que afecta:

Cabeza: A nivel de la piel cabelluda por región fronto-temporal

Cara: A nivel de frente, párpado superior derecho, puente de la nariz y región peribucal.

Cuello: Por su cara anterior.

Tronco: Por ambas caras, de predominio en región de pliegue mamario derecho, hipogastrio y por cara posterior en espalda y región glútea.

Extremidades superiores: A nivel de brazos y antebrazos con predominio en cara anterior, pliegues intercubitales y palma de mano derecha.

Miembros inferiores: A nivel de muslos y piernas con predominio de cara posterior. (Figura No. 5, 6 7)



Figura No. 5 Fuente directa. Dermatitis que afecta palma de la mano, nótese las numerosas ampollas en remisión y algunas en fase de actividad.



Figura No. 6 Fuente Directa. Observamos dorso de mano izquierda en la que se puede apreciar dermatosis en fase de actividad a nivel del dedo pulgar se localiza ampolla de .8 mm con contenido seroso-sanguíneo.



Figura No. 7 Fuente Directa. Dermatitis localizada en miembro inferior derecho con predominio en cara posterior.

También observamos en borde bermellón de ambos labios, dorso de la lengua, paladar blando y duro, así como mucosa yugal bilateral, múltiples exulceraciones de fondo eritematoso, bordes bien definidos, irregulares, dolorosas de 5 meses de evolución con múltiples tratamientos previos sin mejoría. En ambos de labios algunas de estas exulceraciones están cubiertas por costras melicerico-sanguineas. En dorso de la lengua presenta una placa blanquecina, desprendible al raspado, dejando una superficie eritematosa.

Presenta además ampollas en cara palmar del dedo índice y anular de la mano derecha mismas que tienen fondo eritematoso, de pared flácida, y contenido seroso.

Signo Nikolsky (+) Para piel y mucosa bucal.

Signo Asboe-Hansen (+) Para piel (-) Para mucosa bucal.

Inicia su padecimiento actual en diciembre de 2013 con la aparición de úlceras en mucosa yugal y dorso de lengua muy dolorosas, mientras cursaba con 22 semanas de gestación (aproximadamente).

Acude con estomatólogo particular, quien administra tratamiento con nistatina vía oral y colutorios con agua oxigenada. Semanas después el cuadro se exagera con la diseminación de las lesiones a borde bermellón de los labios, dorso de la nariz y abdomen. Las cuales inician con pequeñas vesículas, que aumentan progresivamente de tamaño hasta formar grandes ampollas. (Figura No 8)



Figura No. 8 Fuente Directa Paciente femenina 22 años de edad presenta múltiples lesiones localizadas en borde bermellón de ambos labios, comisuras, alas de la nariz y mucosa nasal bilateral. Caracterizada por exulceraciones, cubiertas por una costra melicerico - sanguínea

Exploración física

Tensión arterial: 90/50 mmHg

Temperatura: 36°C

Frecuencia cardiaca: 63 por minuto.

Frecuencia respiratoria: 20 por minuto.

Peso: 76 kg.

Talla: 1.57 m

IMC: 30 kg/m²

Paciente femenina de la segunda década de la vida, de edad aparente igual a la cronológica, actitud limitada por dolor a la movilización, consiente orientada en tiempo, lugar y persona, despierta y cooperadora.

Cráneo normocéfalo, sin endostosis, ni exostosis, pupilas isocóricas, fotorreactivas, conjuntivas normales, escleras limpias, sin limitación de la apertura bucal, órganos dentarios en regular estado de conservación, mucosa bucal normohidratada, cuello cilíndrico, simétrico sin adenopatías, traquea central y móvil, pulsos carotídeos presentes. Tórax normocefalo con movimientos de amplexión presentes. Edema ++.

Impresión diagnóstica

1. Pénfigo vulgar
2. Candidiasis bucal
3. Probable Infección de tejidos blandos
4. Infección de vías urinarias.

Estado de salud: Delicado

Pronóstico: Reservado para la vida y la función.

Es hospitalizada en el Hospital Vicente Villada de Cuautitlán Izcalli, donde se administran fomentos con sulfato de zinc sin mejoría, por lo que es trasladada al Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

En abril de 2014 es hospitalizada en urgencias del hospital ya mencionado, siendo trasladada a ginecología, se solicita interconsulta a dermatología y a medicina bucal de este servicio. Durante su estancia se realizan biopsias, las cuales reportan:

➤ Hiperqueratosis laminada, epidermis con acantosis moderada irregular con zonas de alargamiento y aplanamiento de los procesos interpapilares. Se aprecian ampollas intradérmicas a nivel suprabasal las cuales tienen techo de la capa espinosa en su interior restos celulares y células acantólicas y en su piso la capa basal con distribución de células que tienen aspecto de “hilera de lapidas” la dermis superficial y media leve infiltrado inflamatorio de tipo linfocitario y algunos eosinófilos con capilares dilatados. (Figura No. 9 y 10)

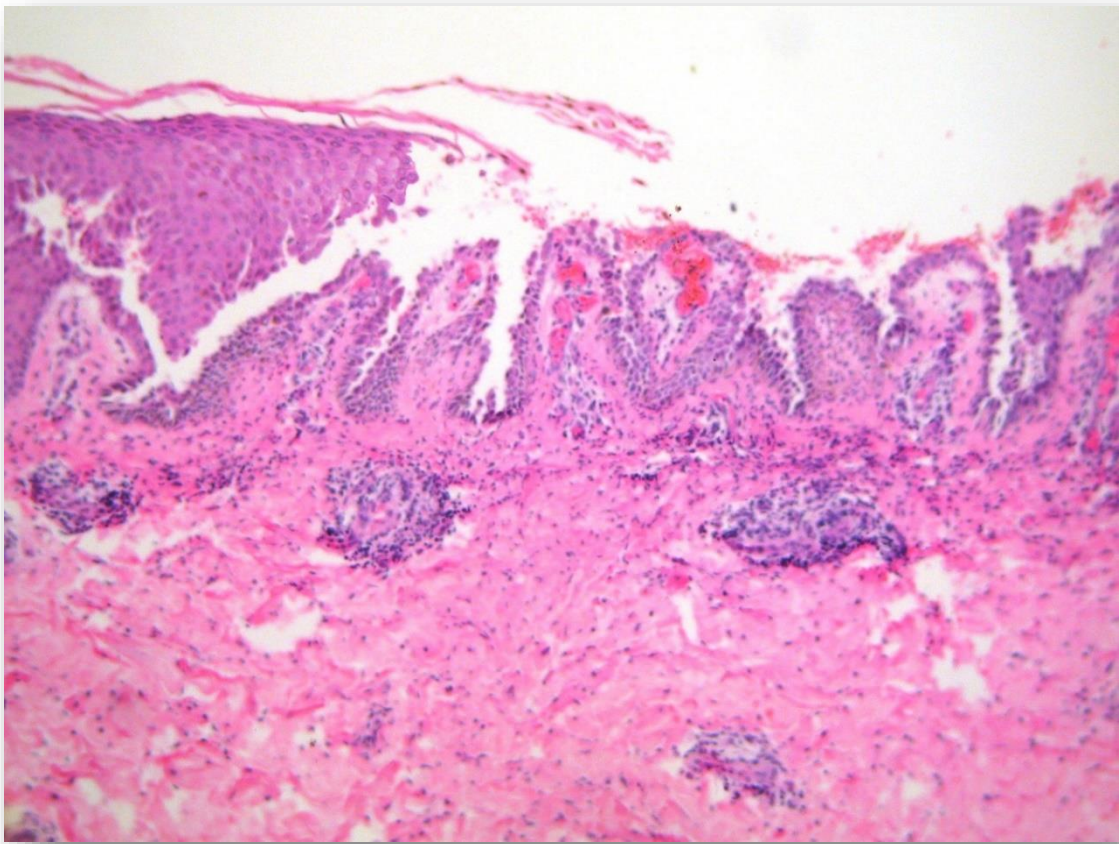


Figura No. 9 Fuente Directa. Biopsia Tinción H y E. Microfotografía

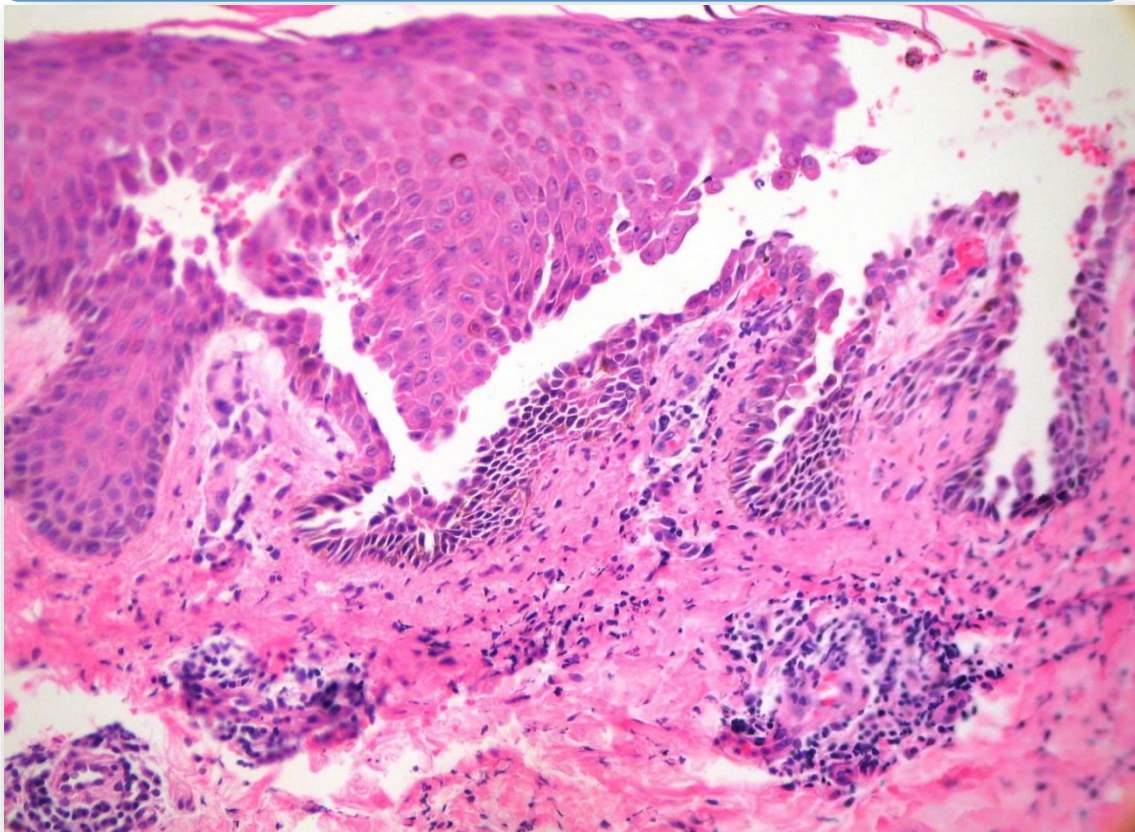


Figura No. 10 Fuente Directa. Biopsia Tinción H y E. Microfotografía a mayor aumento

Posterior al resultado se inicia tratamiento con prednisona a razón de 1mg/kg. Se efectúa interconsulta con oftalmología, quienes reportan conjuntivitis bacteriana, la cual es tratada con resultados favorables.

Se valora la actividad de la enfermedad, la etapa de gestación y las consecuencias de seguir con el embarazo por lo que se decide interrumpir éste, mediante una cesárea segmentaria tipo kerr.

Obteniendo el 24 de abril de 2014 un producto vivo de 37.6 semanas de gestación, femenino peso 2.730 gr. Talla 48cm. Presentando lesiones dermatológicas a las 48 horas de su nacimiento. Tratada con corticoesteroides de baja potencia.

Posteriormente la madre es tratada con fomentos de domeboro cada 12 horas, prednisona 80 mg/día, Micofenolato 500mg cada 8 horas. Al observarse mejoría, presentarse en fase de control y sin datos de actividad es dada de alta con las mismas indicaciones, con cita de seguimiento en dermatología y medicina bucal. (Figura No. 11, 12, 13, 14)



Figura No. 11 Fuente Directa. Apariencia de la paciente luego de su tratamiento se observa remisión de la enfermedad por lo que se decide su alta, con seguimiento.



Figura No. 12 Fuente Directa. Observamos importante mejoría en el área peribucal.



Figura No. 13 Fuente Directa. Sin embargo en la mucosa labial inferior tercio medio aún se encuentra exulceración de 1.2 mm. Con fondo eritematoso, bordes irregulares dolorosa a la palpación.



Figura No. 14 Fuente Directa. En espacios retromolares y paladar ya no se observan lesiones activas de la enfermedad.

El 13 de mayo de 2014 acude a consulta en dermatología y medicina bucal al evidenciarse sufrimiento y actividad de la enfermedad se decide su ingreso.

Es hospitalizada por segunda ocasión, se encuentra hemodinámicamente estable. Se maneja con prednisona 80 mg, micofenolato 500mg cada 8 horas. Se interconsulta al servicio de vascular periférico, quien descarta cuadro de trombosis venosa profunda, mediante USG Doppler que se reporta normal.

Se realiza cultivo de tres zonas diferentes, mediante tinción de Gramm se observa Cocos + en dos de ellas abdomen y pie derecho.

El examen general de orina se reporta francamente patológico. El 15 de Mayo de 2014.

- **Color:** Amarillo con turbidez.
- **Sedimento:** 20-25 células por campo.
- **Eritrocitos:** 25-30 por campo.

Al no obtener buena respuesta con el tratamiento antes descrito se decide iniciar pulsos de metilprednisolona el 15 de mayo de 2014.

Se solicita interconsulta con Psiquiatría quien diagnostica reacción de adaptación aguda más trastorno de ansiedad secundaria, indican tratamiento con lorazepam.

Para el 20 de mayo de 2014 se reporta secreción amarillenta de herida del abdomen, se observa reacción inflamatoria a los puntos de sutura los cuales se retiran sin complicaciones, con bordes bien afrontados sin salida de material.

Se inicia pulsos a base de ciclofosfamida 1g IV, reportándose hemodinámicamente estable durante la administración de los medicamentos.

El 26 de mayo de 2014 se reporta hemodinámicamente estable, tolerando bien el tratamiento, con buena evolución, se refiere asintomática, afebril, tolerando la vía oral, micciones y evacuaciones normales por lo que se decide darla de alta.

Con las siguientes Indicaciones:

1. Fomentos de agua de manzanilla cada 12 horas.
2. Gasas itadermol en ulcera del pie cada 24 horas
3. Ac. Micofenolato 500mg 2 tabletas VO. Cada 12 horas.
4. Prednisona 80mg VO cada 24 horas por la mañana
5. Ac. acetilsalicílico 100mg VO cada 24 horas
6. Ranitidina 10mg VO cada 24 horas por la noche.
7. Lorazapam 1mg por la mañana 2 mg por la noche por 5 días.
8. Tabletas vaginales de nistatina disolver 1 en la boca cada 8 horas durante 10 días.
9. Elomet solución (mometasona 0.1%) colutorios cada 8 horas hasta nueva indicación.

Superficie corporal afectada 17%. Se otorga cita de control el 2 de junio de 2014. (Figura No. 15, 16)



Figura No. 15 Fuente Directa Observamos una placa blanquecina, desprendible al raspado la cual deja una superficie eritematosa, localizada en toda la extensión de la lengua y comisuras labiales. Compatible con Candidiasis.



Figura No. 16
Fuente Directa
En tronco parte
posterior
(Espalda) se
observa una
extensa lesión
en fase de
remisión, se
aprecia gran
reepitelización
de la zona
afectada.

En su cita de control el 2 de junio de 2014 se puede apreciar importante mejora en la cavidad bucal. Se observa el resto de las lesiones en etapa de remisión, se decide continuar con las mismas indicaciones del tratamiento y se otorga cita para el 10 de junio de 2014. (Figura No. 17)



Figura No. 17 Fuente Directa. Aspecto de la paciente en su cita de seguimiento el 2 de junio de 2014.

En su cita de control el 10 de junio de 2014 Ingresa en franca actividad de la enfermedad, febril, hemodinámicamente inestable, por lo que se decide su internamiento. La paciente decide no aceptar el tratamiento y solicita su alta voluntaria, negándose a seguir cualquier tratamiento médico farmacológico. (Figura 18, 19)



Figura No. 18 y 19 Fuente Directa Observamos actividad de la enfermedad, grandes extensiones del cuerpo afectado con exulceraciones y secreciones, incluyendo la cavidad bucal. Se observa en toda la piel efectos adversos de Tratamiento "remedio" no especificado.

IMPACTO Y TRASCENDENCIA

El impacto y trascendencia psicosocial del padecimiento principalmente es en razón directa a la paciente y a su entorno así como este afecta a la misma. Incluyendo consideraciones sobre el papel de la sociedad su cultura y tradiciones. Las condiciones y efectos que se advierten en este proceso y las respuestas sociales que se dan en esta dinámica.

Se prioriza el carácter interpretativo de la realidad social, en el marco de la enfermedad, que es cuando adquiere sus cualidades, la forma en que las personas la interpretan, lo esencial de este proceso es la forma en que los individuos responden a dicho proceso.

Parte de lo que define una enfermedad es la respuesta social, frente a ciertas características de las personas por otros individuos e incluso por ellos mismos. Hay una serie de condiciones de carácter material, ecológicas, políticas de salud y económicas por lo que es importante el análisis del impacto en las que viven los individuos y grupos en los diferentes momentos de la historia.

El crecimiento de la pobreza y la marginación de los últimos años, traducido en limitantes de recursos, se convierten en un factor importante en la influencia sobre la salud y la enfermedad en la población.

Es por esta razón que comunicamos este caso, pues considero necesitamos una educación continua a través de materiales como este, cursos, talleres entre otros. Es muy importante tener presente la patología bucal en nuestro ejercicio profesional diario.

CONCLUSIONES

- Es importante que el cirujano dentista identifique las manifestaciones del pénfigo vulgar en cavidad bucal ya que es el área en donde se inicia en un porcentaje del 50 al 70%; lo que permite realizar un diagnóstico y tratamiento oportuno con base en la facilidad de su exploración, lo que mejora de forma importante el pronóstico y la vida del paciente.
- El pénfigo vulgar afecta de forma diferente a la madre y al neonato. Es una enfermedad potencialmente mortal para ambos, por lo que es necesario un seguimiento estrecho y tratamiento adecuado para la paciente brindando un control pre, trans y posnatal para asegurar buenos resultados.
- En los estudios realizados en mujeres que presentaron pénfigo vulgar durante el embarazo, la mayoría presentó exacerbaciones en este periodo en un 54%. Es muy importante considerar toda patología bucal que se presente en cualquier momento de la vida, evitando toda complicación posible para la función y vida del paciente.
- En conclusión toda patología que tenga un diagnóstico y tratamiento oportuno, evolucionara en la mayoría de los casos favorablemente, evitando de forma considerable efectos secundarios en los pacientes, por lo que es nuestra responsabilidad como profesionistas de la salud ofrecer servicios de salud de calidad.

Referencias bibliográficas

1. Castellanos-Iñiguez A, Guevara GE. Pénfigo vulgar. Dermatol. Rev. Méx. 2011; 55(2): 73-83.
2. Abordaje terapéutico dermatológico ambulatorio del pénfigo vulgar en adultos-México: Secretaria de Salud, 2013
3. Sánchez PJ, García DA. Pénfigo. Actas Dermosifiliogr. 2005; 96(6): 329-356.
4. Marcano ME, Rosmary M, García R, Sáenz A, Calebotta A. Patrones de remisión en pénfigo 23 años de seguimiento en la consulta de enfermedades ampollares del servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas Venezuela. Dermatología Venezolana. 2007; 45(4): 12-15.
5. Matos-Cruz, Bascones-Martínez A. Pénfigo una revisión de la literatura. Av. Odontoestomatol. 2009; 24(2): 67-82.
6. Grispan D. Semiología y propedéutica clínica. Buenos Aires. Mundi; 1975
7. UNAM. Tesis de posgrado en dermatología. Paredes S. Los pénfigos en el Hospital General de México, aspectos epidemiológicos y clínicos de 200 casos. 2002.
8. Arango SA, Echeverri A, Ruíz a. Pénfigo vulgar localizado: presentación atípica del pénfigo vulgar. Reporte de caso. CES Medicina. 2010; 24 (2): 99-103.
9. Herrera LB, Miranda TJ. Pénfigo vulgar criterios actuales. Revista Habanera de ciencias médicas. 2009; 8(5): 45-51.
10. Rodríguez AM, Navarrete FG, Lizárraga G. Pénfigo Vulgar. Reporte de un caso con localización principalmente oral. Rev. Cent. Dermatol. Pascua. 2004; 13(3): 138-142.

11. Valencia OJ, Velázquez ML, Inmunopatogenia del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo. IATREIA. 2011; 24(3): 272-286.
12. Tirado SA, Ponce OR, Montes de Oca SG, León DG, Pénfigo Vulgar. Estudio epidemiológico y análisis de posibles factores de riesgo de mortalidad. Dermatología Rev. Méx. 2006; 50: 50-53.
13. Chiapa M, Becker I. Pénfigo vulgar: una revisión de la inmunopatología. Bioquímica. 2007; 32(3): 100-108.
14. Arranz SD, Corral de la Calle M, Quesada CA, Campos ML, González BM, Laguna RL. Pénfigo vulgar en la infancia. Med Cutan Iber Lat Am. 2007; 35 (1): 22-24.
15. Valencia OJ, Velázquez ML, Inmunopatogenia del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo. IATREIA. 2011; 24(3): 272-286
16. Koch PJ, Walsh MJ, Schmelz M, Zimbelmann R. Identification of desmoglein a constitutive desmosomal glycoprotein as a member of the cadherin family of cell adhesion molecules. Euro J Cell Biol. 1990; 53 (1): 1-12.
17. Ruocco V, Sacerdoti G. Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs. Int J dermatol. 1991; 30: 307-12.
18. Tur E, Brenner S, Diet and pemphigus in pursuit of exogenous factors in pemphigus. Arch Dermatol. 1998; 134: 1406-10.
19. Vega-Memije ME, Sáenz OM, Cortes FR, Domínguez SL, Granados AJ, Análisis de HLA-DR en pacientes mexicanos con pénfigo. Gac. Med. Méx. 2001; 137(6): 535-540.
20. Baroni A, Lanza A, Cirilo N, Brunetti G, Ruocco E. Vesicular and bullous disorder: pemphigus. Dermatol. Clin. 2007; 25(4): 597-603.
21. Piontek JO, Borberg H, Solberg S, Krieg T, Severe exacerbation of pemphigus vulgaris in pregnancy: successful treatment with plasma Exchange. Br J Dermatol. 200; 143: 455-6

- 22.** Reis M, Toledo R, López A, Díaz LA. UVB induced acantholysis in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem) and pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 200; 42: 571-6.
- 23.** Gram DL, Winkelman RK, Ultraviolet induced acantholysis in pemphigus. *Arch Dermatol.* 1965; 92: 7-13.
- 24.** Medina CD, González RG, Pérez LJ, Rodríguez PG, Herrera GN, Gómez C, Marcial MA. Síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA) y pénfigo vulgar: a propósito de un caso. *Dermatología CMQ.* 2013; 11(3): 203-7.
- 25.** Abreu AM, Pénfigo foliáceo endémico situación en Colombia. *Acta Médica Colombiana.* 1996; 21 (1): 27-34.
- 26.** Abreu AM, Warfvinge G, Herrera WL, Abreu CE, et al. Detection of mercury and other undetermined material in skin biopsies of endemic pemphigus foliaceus. *Int J Dermatol.* 2003; 25(5): 384-91.
- 27.** Stanley JR. The pathophysiology of pemphigus. *J Dermatol Sci.* 2000; 24:155-7
- 28.** Hashimoto T. Recent advances in the study of the pathophysiology of pemphigus. *Arch Dermatol Res.* 2003; 295 Suppl 1:2-11.
- 29.** Eyre RW, Stanley JR. Identification of pemphigus vulgaris antigen extracted from normal human epidermis and comparison with pemphigus foliaceus antigen. *J Clin Invest.* 1988; 81: 807-12.
- 30.** Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell.* 1991; 67:869-77
- 31.** Kricheli D, David M, Frusic-Zlotkin M, Goldsmith D, Rabinov M, Sulkes J, et al. The distribution of pemphigus vulgaris-IgG subclasses and their reactivity with desmoglein 3 and 1 in pemphigus patients and their first-degree relatives. *Br J Dermatol.* 2000; 143 (2):337-42.

- 32.** Merlob P, Metzker A, Hazaz B, Rogovin H, Reisner SH. Neonatal pemphigus vulgaris. *Pediatrics*. 1986; 78(6): 1102-5.
- 33.** Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ, Beals TF, Diaz LA. Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med*. 1982; 306(20): 1189-96.
- 34.** Nagasaka T, Nishifujik, Ota T, Amagai M, Whittock N. Defining the photogenic involvement of desmoglein 4 in pemphigus and staphylococcal scalded skin syndrome. *J. Clin. Invest*. 2004; 114(10): 1484-1492.
- 35.** Benedetto J, Sabatimi N, Chiessa N, Cid R, Sepúlveda R. Inmunofluorescencia Directa en pelo como herramienta para el diagnóstico de pénfigo vulgar. *Arch. Argent. Dermatol*. 2014; 35(4): 18-22.
- 36.** Brüggemann M, Williams GT, Bindon CI, Clark MR, Walker MR, Jefferis R, et al. Comparison of the effector functions of human immunoglobulins using a matched set of chimeric antibodies. *J Exp Med*. 1987; 166(5): 1351-61
- 37.** 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; 137(9): 2835-40.
- 38.** Koch PJ, Mahoney MG, Ishikawa H, Pulkkinen L, Uitto J, Shultz L, et al. Targeted disruption of the pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) gene in mice causes loss of keratinocyte cell adhesion with a phenotype similar to pemphigus vulgaris. *J Cell Biol*. 1997; 137(5): 1091- 102.
- 39.** Lapiere JC, Guitart J, Ettlín DA, Chen DM, Amagai M, Chan LS. Preferential activation of the complement system in the lower epidermis of patients with pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 1998; 139(5): 851-4.

- 40.** Amagai M. Autoimmunity against desmosomal cadherins in pemphigus. *J Dermatol Sci.* 1999; 20(2): 92-102.
- 41.** Mascaró JM, España A, Liu Z, Ding X, Swartz SJ, Fairley JA, et al. Mechanisms of acantholysis in pemphigus vulgaris: role of IgG valence. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997; 85(1): 90-6.
- 42.** Liu Z, Giudice GJ, Swartz SJ, Fairley JA, Till GO, Troy JL, et al. The role of complement in experimental bullous pemphigoid. *J Clin Invest.* 1995; 95(4): 1539-44.
- 43.** Waschke J, Spindler V, Bruggeman P, Zillikens D, Schmidt G, Drenckhahn D. Inhibition of Rho A activity causes pemphigus skin blistering. *J Cell Biol.* 2006; 175(5): 721-7
- 44.** Sánchez-Carpintero I, España A, Pelacho B, López Moratalla N, Rubenstein DS, Diaz LA, et al. In vivo blockade of pemphigus vulgaris acantholysis by inhibition of intracellular signal transduction cascades. *Br J Dermatol.* 2004; 151(3): 565-70.
- 45.** Yamamoto Y, Aoyama Y, Shu E, Tsunoda K, Amagai M, Kitajima Y. Anti-desmoglein 3 (Dsg3) monoclonal antibodies deplete desmosomes of Dsg3 and differ in their Dsg3-depleting activities related to pathogenicity. *J Biol Chem.* 2007; 282(24): 17866-76.
- 46.** Ferrandíz FC. Enfermedades ampollares autoinmunes (I) grupo de los pénfigos. En: *Dermatología Clínica* Harcourt; 2002.p.207-212.
- 47.** Camacho A, López J, Bermejo F. pemphigus vulgaris. A presentation of 14 cases and review of the literatura. *Med. Oral. Patol. Oral Cir Bucal.* 2005; 10: 282-288.
- 48.** Bello C, Mondaca CL, Navarrete DC, González S. Pénfigo Vulgar tipo cutáneo caso clínico. *Rev. Med. Chile.* 2013; 141: 525-530.
- 49.** Baroni A, Lanza A, CiriloN, Brunetti G, Ruocco E. Vesicular and bullous disorder: pemphigus. *Dermatos. Clin.* 2007; 25(4): 597-603.

- 50.** Nunes RG, Moresco Vr, Marley G, Da Silva C, Pérez PM. Pénfigo Vulgar caso clínico. Av. Odontoestomatol. 2005; 21(4): 189-193.
- 51.** Burguera GL, Ruiz AM, Arteaga AS. Rol del Odontólogo en el diagnóstico precoz del pénfigo vulgar reporte de un caso. MedULA. 2005; 13: 4-8.
- 52.** Correón GA, Guerrero AF, León Domínguez AS. Manejo conservador de la enfermedad periodontal crónica en presencia de lesiones vesiculobulosas: reporte de dos casos de pénfigo vulgar. ADM. 2004; 61(4): 146-149.
- 53.** Lazarde LJ, Campos ChM. Pénfigo vulgar Bucal precedido de lesiones cutáneas. Acta Odontol. Venez. 2004; 42(1): 1-5.
- 54.** Galarza C, Ramos W, Rojas N, Gutiérrez E, et. al. Características estructurales de la piel de pacientes con pénfigo foliáceo y vulgar endémico de la amazonia peruana. Reporte Preliminar. Dermatol. Perú. 2010; 20(4): 228-235.
- 55.** Simunato LE, Prado RA, Dos Santos SA, Pires SM, Issamu MG, Pénfigo vulgar, importancia para el odontólogo en el diagnóstico. Acta Odont. Venezolana. 2008; 46(4): 1-8.
- 56.** Marcano MC, Serrano N, Urrestarazo MI, El test de tzanck como herramienta diagnóstica en lesiones en la piel. Estudió preliminar. Rev. Soc. Ven. Microbiol. 2006; 26(1): 1-3.
- 57.** Calderón PR. Biotecnología. Instituto de biotecnología. 2007; 4-50
- 58.** Universidad Complutense de Madrid. Tesis Doctoral. Dauden Tello Esteba. Valoración actual de la inmunofluorescencia directa en su aportación al estudio del lupus eritematoso. 1993.
- 59.** Sano MS, Quarracino MC, Aguas SC, González EJ, Harada L, Krupitzki H, Mordoh A. Sensivity of direct inmunofluorescence in oral

diseases. Study of 125 cases. *Med Oral Patol cir Bucal*. 2008; 3(5): 287-91.

60. Fitzpatrick. *Dermatología en medicina general*. 5ª. Ed, Tomo 1, Argentina Ed. Médica Panamericana. 2001.

61. Flores ME. Tratamiento del pénfigo. *Scientifica*. 2008; 6(1) 1-13.

62. López JP, Bermojo FA. Treatment of pemphigus and pemphigoid. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005; 10: 410-1.

63. Pitarch G, Sánchez JC, Pardo J, Torrijos A, Fortea JM. Tratamiento de pénfigo vulgar grave resistente con rituximab. *Actas Dermosifiliogr*. 2006; 97(1): 48-51.

64. Solis AM, Lammoglia OL, Vega ME. Pénfigo en el embarazo, reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Ginecol. Obstet Méx*. 2014; 82: 64-69.

65. Bonifazi E, Milioto M, Vera T, et. al. Neonatal pemphigus vulgaris passively transmitted from a clinically asymptomatic mother. 2006; 55(5): 113-114

66. Fainaro O, Mashiach R, Kupferminc M, et. al. Pemphigus vulgaris in pregnancy a case report and review of literature. 2000; 15(5): 1195-1197.

67. Calebotta A, Sáenz AM, Gonzalez F, Fleszler, Ferron C. Pénfigo vulgar y embarazo. *Derm venez*. 1997; 35(4): 133-135.

68. Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Valikhani M, Aghabagheri A, et.al. Pemphigus an pregnancy: a 23 year experience. *Indian J Dermatol venereal Leprol*. 2011; 77: 534-538

69. Bialynicki-Birula et.al. Pregnancy-Triggered maternal pemphigus vulgaris with persistent gingival lesions. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2011; 19(3): 170-175.

70. Rodríguez PE, Simoni CM. Hijo de madre con pénfigo vulgar. *Rev. Hosp. Mat. Inf. Ramon Sarda*. 1999; 18(1): 26-28

- 71.** Sharaf AH. Pemphigus vulgaris during pregnancy- a case report. Journal of Pakistan Association of dermatologists. 2011; 21(4): 301-303
- 72.** Kamath R, Shetty S, Shenoy N. Pemphigus vulgaris in pregnancy: Analysis of current data on the management and outcome. IJBRFA. 2013; 04(07): 358-360.
- 73.** Shieh S, et al. Pemphigus, pregnancy, and plasmapheresis. 2004; 73: 327-329.
- 74.** Lejarraga A. La construcción social de la enfermedad. Arch Argent pediatr. 2004; 102 (4): 271-276.
- 75.** Friedson E. La profesión médica. Antropología Médica. Barcelona. Ediciones Península. 1978: 209-286.
- 76.** Pardo A. La medicina popular en el capitalismo dependiente. Cienc. Soc. Esp. 2: 1985; 69-76.

ANEXOS

Estudios de Laboratorio



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
LABORATORIO CENTRAL
No. DE LICENCIA SANITARIA 2006037639



PACIENTE: [REDACTED] FOLIO: 00104130 HOSPITALIZACION ADULTOS
CAMA: [REDACTED] FECHA DE INGRESO: 15/04/2014 01:12
EDAD: 22 años EXPEDIENTE: [REDACTED]
SEXO: FEMENINO SERVICIO: GINECO-OBSTETRICIA 112

OBSERVACIONES DE LA MUESTRA:

| EXAMEN | RESULTADO | UNIDAD | VALOR DE REFERENCIA |
|--|-----------|--------|---|
| GLUCOSA FECHA Y HORA DE VALIDACION:15/04/2014 01:59:02 | | | |
| GLUCOSA | 94 | mg/dl | 74 - 99 100 - 125 PACIENTE PREDIABETICO > 126 PACIENTE DIABETICO Valido:JAMR |
| UREA FECHA Y HORA DE VALIDACION:15/04/2014 01:59:02 | | | |
| UREA | 15.0 | mg/dl | * 17.4 - 55.8 Valido:JAMR |
| CREATININA FECHA Y HORA DE VALIDACION:15/04/2014 01:59:02 | | | |
| CREATININA | 0.6 | mg/dl | 0.4 - 1 Valido:JAMR |
| ACIDO URICO FECHA Y HORA DE VALIDACION:15/04/2014 01:59:02 | | | |
| ACIDO URICO | 6.5 | mg/dl | 2.6 - 8 Valido:JAMR |
| BILIRRUBINA DIRECTA E INDIRECTA FECHA Y HORA DE VALIDACION:15/04/2014 01:59:02 | | | |
| BILIRRUBINA DIRECTA | 0.20 | mg/dl | 0.1 - 0.5 |
| BILIRRUBINA INDIRECTA | 0.35 | mg/dl | 0 - 0.75 |
| BILIRRUBINA TOTAL | 0.55 | mg/dl | 0.3 - 1.2 Valido:JAMR |
| PROTEINAS TOTALES FECHA Y HORA DE VALIDACION:15/04/2014 01:59:02 | | | |
| PROTEINAS TOTALES | 4.5 | g/dL | * 6.1 - 7.9 |



| | | |
|----------------------|----------------------------------|-------------------------|
| PACIENTE: [REDACTED] | FOLIO: 00104130 | HOSPITALIZACION ADULTOS |
| CAMA: | FECHA DE INGRESO: 15/04/2014 | 01:12 |
| EDAD: :22 años | EXPEDIENTE: [REDACTED] | |
| SEXO: FEMENINO | SERVICIO: GINECO-OBSTETRICIA 112 | |

OBSERVACIONES DE LA MUESTRA:

| EXAMEN | RESULTADO | UNIDAD | VALOR DE REFERENCIA |
|---|-------------|--------|---------------------|
| EXAMEN GENERAL DE ORINA | | | |
| FECHA Y HORA DE VALIDACION: 15/04/2014 02:54:41 | | | |
| EXAMEN FISICO | | | |
| COLOR | AMARILLO | | INCOLORO-AMBAR |
| ASPECTO | TURBIO | | TRANSPARENTE |
| EXAMEN QUIMICO | | | |
| GRAVEDAD ESPECIFICA | 1.030 | | 1.005 - 1.030 |
| PH | 6.0 | | 5.5 - 6.5 |
| LEUCOCITOS | NEGATIVO | LEU/ul | NEGATIVO |
| NITRITOS | NEGATIVO | | NEGATIVO |
| PROTEINAS | 30 | mg/dl | |
| | | | * |
| GLUCOSA | NEGATIVO | mg/dl | NEGATIVO |
| CETONAS | 40 | mg/dl | NEGATIVO |
| UROBILINOGENO | 3.0 | mg/dl | |
| | | | * |
| BILIRRUBINA | NEGATIVO | mg/dl | NORMAL |
| HEMOGLOBINA | 0.50 | mg/dl | NEGATIVO |
| | | | * |
| EXAMEN MICROSCOPICO | | | |
| CELULAS EPITELIALES | MODERADAS | | ESCASAS |
| LEUCOCITOS | 3-6 | CAMPO | 0 - 5 POR CAMPO |
| ERITROCITOS | INCONTABLES | CAMPO | 0-2 POR CAMPO |
| BACTERIAS | ESCASAS | | |
| OBSERVACIONES: | NINGUNA | | |

Valido: HSM

Responsable: BIOLOGA EVELIA MENDOZA FIGUEROA
Cédula Profesional: No. 1482930



PACIENTE: [REDACTED] FOLIO: 00105423 HOSPITALIZACION ADULTOS
 CAMA: [REDACTED] FECHA DE INGRESO: 16/04/2014 02:00
 EDAD: :22 años EXPEDIENTE: [REDACTED]
 SEXO: FEMENINO SERVICIO: GINECO-OBSTETRICIA 112

OBSERVACIONES DE LA MUESTRA:

| EXAMEN | RESULTADO | UNIDAD | VALOR DE REFERENCIA |
|--|-----------|----------------------|---------------------|
| BIOMETRIA HEMATICA | | | |
| FECHA Y HORA DE VALIDACION:16/04/2014 03:46:00 | | | |
| LEUCOCITOS | 6.20 | x10e3/uL | 5 - 10 |
| NEUTROFILOS% | 57.80 | % | * 60 - 70 |
| LINFOCITOS% | 32.80 | % | * 20 - 30 |
| MONOCITOS% | 7.30 | % | 6 - 8 |
| BANDAS% | 0 | % | 0 |
| EOSINOFILOS% | 1.90 | % | 1 - 3 |
| BASOFILOS% | 0.20 | % | 0 - 1 |
| NEUTROFILOS# | 3.60 | x10e3/uL | 3 - 7 |
| LINFOCITOS# | 2.00 | x10e3/uL | 1 - 3 |
| MONOCITOS# | 0.400 | x10e3/uL | 0.3 - 0.8 |
| BANDAS | 0 | x10e3/uL | 0 |
| EOSINOFILOS# | 0.10 | x10e3/uL | 0.1 - 0.3 |
| BASOFILOS# | 0.00 | x10e3/uL | 0 - 0.1 |
| ERITROCITOS | 4.59 | x10 ⁶ /uL | 4.2 - 5.4 |
| HEMOGLOBINA | 12.50 | g/dL | 12 - 16 |
| HEMATOCRITO | 37.70 | % | 37 - 47 |
| VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO | 82.20 | fL | 80 - 100 |
| HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA | 27.20 | pg | 27 - 31 |
| CONCENTRACION MEDIA DE Hb CORPUSCULAR | 33.10 | g/dL | 33 - 37 |
| RDW (ANCHO DE DISTRIBUCION DE ERITROCITOS) | 16.00 | % | * 11.5 - 14.5 |
| PLAQUETAS | 150.00 | x10e3/uL | 130 - 400 |
| VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO | 8.40 | fL | 7.4 - 10.4 |
| OBSERVACION MICROSCOPICA | NINGUNA | | |
| OBSERVACIONES | NINGUNA | | |

Validó:VFM



| | | | | |
|----------------|------------|-------------------|------------------------|-------------------------|
| PACIENTE: | [REDACTED] | FOLIO: | 00109465 | HOSPITALIZACION ADULTOS |
| CAMA: | [REDACTED] | FECHA DE INGRESO: | 21/04/2014 | 09:54 |
| EDAD: :22 años | | EXPEDIENTE: | [REDACTED] | |
| SEXO: FEMENINO | | SERVICIO: | GINECO-OBSTETRICIA 112 | |

OBSERVACIONES DE LA MUESTRA:

| EXAMEN | RESULTADO | UNIDAD | VALOR DE REFERENCIA |
|--|------------------|--------|---------------------|
| UROCULTIVO | | | |
| FECHA Y HORA DE VALIDACION:23/04/2014 09:01:02 | | | |
| ESTADO | Final | | |
| ORIGEN | UROCULTIVO | | |
| ORGANISMO | 1.Sin desarrollo | | |

Pagina 1/1

Valido:JMGM



| | | |
|----------------------|----------------------------------|-------------------------|
| PACIENTE: [REDACTED] | FOLIO: 00112647 | HOSPITALIZACION ADULTOS |
| CAMA: | FECHA DE INGRESO: 24/04/2014 | 01:52 |
| EDAD: :22 años | EXPEDIENTE: [REDACTED] | |
| SEXO: FEMENINO | SERVICIO: GINECO-OBSTETRICIA 112 | |

OBSERVACIONES DE LA MUESTRA:

| EXAMEN | RESULTADO | UNIDAD | VALOR DE REFERENCIA |
|--|-----------|--------|---|
| GLUCOSA | | | |
| FECHA Y HORA DE VALIDACION:24/04/2014 02:53:46 | | | |
| GLUCOSA | 137 | mg/dl | * 74 - 99 100 - 125 PACIENTE PREDIABETICO > 126 PACIENTE DIABETICO Valido:PLMR |
| UREA | | | |
| FECHA Y HORA DE VALIDACION:24/04/2014 02:53:46 | | | |
| UREA | 21.4 | mg/dl | 17.4 - 55.8 Valido:PLMR |
| CREATININA | | | |
| FECHA Y HORA DE VALIDACION:24/04/2014 02:53:46 | | | |
| CREATININA | 0.4 | mg/dl | 0.4 - 1 Valido:PLMR |
| ACIDO URICO | | | |
| FECHA Y HORA DE VALIDACION:24/04/2014 02:53:46 | | | |
| ACIDO URICO | 2.6 | mg/dl | 2.6 - 8 Valido:PLMR |
| PROTEINAS TOTALES | | | |
| FECHA Y HORA DE VALIDACION:24/04/2014 02:53:47 | | | |
| PROTEINAS TOTALES | 4.6 | g/dL | * 6.1 - 7.9 Valido:PLMR |
| ALBUMINA | | | |
| FECHA Y HORA DE VALIDACION:24/04/2014 02:53:47 | | | |
| ALBUMINA | 1.70 | g/dL | * 3.5 - 4.8 Valido:PLMR |



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
LABORATORIO CENTRAL

No. DE LICENCIA SANITARIA 2006037639



PACIENTE: [REDACTED] FOLIO: 00112647 HOSPITALIZACION ADULTOS
 CAMA: FECHA DE INGRESO: 24/04/2014 01:52
 EDAD: :22 años EXPEDIENTE: [REDACTED]
 SEXO: FEMENINO SERVICIO: GINECO-OBSTETRICIA 112

OBSERVACIONES DE LA MUESTRA:

| EXAMEN | RESULTADO | UNIDAD | VALOR DE REFERENCIA |
|--|-----------|--------|---------------------|
| TIEMPO DE PROTROMBINA | | | |
| FECHA Y HORA DE VALIDACION:24/04/2014 02:36:09 | | | |
| TIEMPO DE PROTROMBINA | 11.4 | seg | 10.7 - 13.5 |
| INR | 1.0 | | |
| TIEMPO DE PROTROMBINA% | 104.7 | % | |
| OBSERVACIONES: | NINGUNA | | |
| TIEMPO DE REFERENCIA DE PROTROMBINA | 11.8 | seg | |
| | | | Valido: |
| TIEMPO DE TROMBINA | | | |
| FECHA Y HORA DE VALIDACION:24/04/2014 02:36:11 | | | |
| TIEMPO DE TROMBINA | 17.8 | seg | 17 - 22 |
| | | | Valido:MSE |
| TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADA | | | |
| FECHA Y HORA DE VALIDACION:24/04/2014 02:36:12 | | | |
| TIEMPO TROMBOPLASTINA PARCIAL | 23.6 | seg | 21.7 - 31 |
| | | | Valido:MSE |
| FIBRINOGENO | | | |
| FECHA Y HORA DE VALIDACION:24/04/2014 02:36:16 | | | |
| FIBRINOGENO | 515 | mg/dl | * 150 - 370 |
| | | | Valido:MSE |

Responsable: MEDICO GRAL. C DR JOSE MANUEL ROJAS BAUTISTA
 Cédula Profesional: No. 956815



| | | | | |
|----------------|------------|-------------------|---------------|---------------|
| PACIENTE: | [REDACTED] | FOLIO: | 00113537 | RECIEN NACIDO |
| CAMA: | | FECHA DE INGRESO: | 24/04/2014 | 14:14 |
| EDAD: :0 años | | EXPEDIENTE: | [REDACTED] | |
| SEXO: FEMENINO | | SERVICIO: | RECIEN NACIDO | |

OBSERVACIONES DE LA MUESTRA:

| EXAMEN | RESULTADO | UNIDAD | VALOR DE REFERENCIA |
|--|------------------|--------|---------------------|
| HEMOCULTIVO | | | |
| FECHA Y HORA DE VALIDACION:30/04/2014 09:42:02 | | | |
| ESTADO | Final | | |
| ORIGEN | HEMOCULTIVO | | |
| ORGANISMO | 1.Sin desarrollo | | |

Pagina 1/1

Valido:MGM