



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

Asociación para Evitar la Ceguera en México, I.A.P.

“Características clínicas y demográficas de pacientes con diagnóstico de penfigoide de las membranas mucosas con involucro ocular: experiencia en un centro oftalmológico de tercer nivel”

TESIS

Que para obtener el:
Título de Especialista

En:
Medicina
(Oftalmología)

Presenta:
Arantza Isabel González Reyes

Tutor de tesis:
Dra. Luz Elena Concha Del Río

Fecha y lugar de examen:
Ciudad de México a 22 de Octubre de 2021

Introducción

El penfigoide de las membranas mucosas (PMM), es la causa más frecuente de conjuntivitis cicatrizales (34%), seguido de la conjuntivitis cicatrizal inducida por medicamentos tópicos de glaucoma y blefaroconjuntivitis por rosácea.¹ El Primer Censo Internacional en Penfigoide de las Membranas Mucosas (PCIPMM) publicado en el 2002 define a esta enfermedad como “un grupo de enfermedades autoinmunes putativas,



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.

inflamatorias crónicas, bullosas subepiteliales que afectan predominantemente a las membranas mucosas y se caracteriza por depósitos lineares de IgG, IgA o C3 a lo largo de la zona de la membrana basal epitelial". Asimismo, recomienda que se use el término "penfigoide de las membranas mucosas" para denominar a la enfermedad que cumple con las características clínicas y de inmunohistoquímica independientemente del sitio afectado.² Es por este motivo que en adelante usaremos esta terminología, sin embargo, hacemos énfasis en que el objetivo de esta revisión es el enfoque en el involucro ocular.

Fisiopatología

Los antígenos reconocidos como dianas de los anticuerpos que median esta enfermedad son el antígeno del penfigoide buloso 1 (BP230), el antígeno del penfigoide buloso 2 (BP180, colágeno tipo XVII), laminina 5 (cadenas $\alpha 3$, $\beta 3$ y $\gamma 5$), laminina 6 (cadena $\alpha 3$), colágeno tipo VII, la subunidad $\beta 4$ de la integrina y otros antígenos de identidad desconocida.²

El alelo HLA-DQB1*0301 ha sido asociado previamente con esta enfermedad.² Se hipotetiza que el fenómeno de dispersión de epítipo es el responsable de la generación de los anticuerpos dirigidos contra las proteínas estructurales mencionadas. Este fenómeno, consiste en que un proceso inflamatorio provoca la exposición de estos antígenos a las células T o B autorreactivas, de las cuales se encontraban originalmente aisladas.²

Epidemiología

El PMM ocular es la principal causa de conjuntivitis cicatrizal en los países desarrollados. Su incidencia en el Reino Unido se estima en 0,8 por millón, y representa actualmente alrededor del 60% de los casos de conjuntivitis cicatrizales.^{3,4}

En nuestro país se reporta un predominio de la enfermedad en mujeres (87%), y una edad promedio de presentación de 71 años.⁵

Cuadro clínico

El sitio de afección más común es la mucosa oral, y se caracteriza por placas eritematosas, ampulas, erosiones, erosiones cubiertas de pseudomembranas, con localización en la mucosa palatina y gingival, y con menos frecuencia en las mucosas labial y lingual.²

El involucro ocular es el segundo en frecuencia, y está presente en el 32.9% de los pacientes, y de ellos el 27.4% tiene involucro únicamente ocular. El resto se asocia a involucro oral, nasofaríngeo, anogenital y cutáneo de manera variable.⁶ Los hallazgos oculares a la exploración incluyen inflamación y erosiones conjuntivales, acortamiento de los fondos de saco, simbléfaron, anquilobléfaron, entropión, triquiasis, neovascularización corneal, y cicatrización.² La búsqueda intencionada de datos de atopia tanto clínicos como histopatológicos debe ser documentada, ya que pacientes con enfermedad refractaria a tratamiento, pueden beneficiarse de la adición de un tratamiento antialérgico en presencia de estos datos.⁷

Las manifestaciones anogenitales incluyen erosiones, ampulas y cicatrización. Puede haber fusión de las mucosas labiales. Por otra parte, las lesiones dermatológicas aparecen de predominio en tronco superior y cabeza, aunque no siempre están presentes.²

Diagnóstico y clasificación

Toma de la biopsia. Como fue mencionado anteriormente, el PCIPMM establece que el diagnóstico requiere de la presencia de inmunopatología directa en pacientes que cumplan con los criterios clínicos.² Para la toma de la biopsia, se recomienda tomar en cuenta las siguientes observaciones.

La elección del sitio de la biopsia conjuntival ha demostrado tener la mayor sensibilidad cuando se toma de manera perilesional comparado con la biopsia lesional o no lesional.⁸

Cuando estén presentes, las lesiones cutáneas deben biopsiarse antes que un sitio mucoso preferentemente; y si el paciente tiene más de un sitio mucoso afectado, se recomienda que el sitio de la toma de la biopsia no sea ocular.²

La biopsia en paciente con involucro únicamente ocular ha demostrado ser menos sensible en comparación con la enfermedad donde hay más sitios afectados,⁶ y cuando se realice, debe tenerse cuidado de minimizar el trauma quirúrgico local ya que este puede favorecer la cicatrización conjuntival.²

Inmunofluorescencia directa. Es positiva cuando se detectan depósitos continuos de uno o más de los siguientes: IgG, IgA y/o C3 en la zona de la membrana basal epitelial.²

Examen histopatológico. La tinción con hematoxilina y eosina típicamente revelan la presencia de ámpulas subepiteliales, que puede estar asociado a infiltrados leucocitarios de diferentes tipos celulares. A pesar de que se recomienda la realización de este examen, no se considera un criterio diagnóstico.²

Inmunofluorescencia indirecta. Es un método para detección de anticuerpos circulantes en el suero del paciente, el cual se expone a sustrato epitelial humano normal separado químicamente con cloruro de sodio 1.0M. A pesar de que no se encuentra en todos los pacientes, es una prueba recomendada por el PCIPMM, pero no se considera un criterio diagnóstico absoluto.²

A pesar de varios sistemas de puntuación clínica para el penfigoide cicatricial ocular (OCP) (Foster, Mondino y Brown), no hay consenso sobre qué sistema se debe emplear. El sistema de clasificación de Mondino y Brown se basa en la pérdida de profundidad del fórnix inferior.^{9,10}

Normalmente, la profundidad del fórnix es de ~ 11 mm. El estadio I se define por una pérdida de profundidad del fórnix de hasta un 25%, el estadio II un 25-50%, el estadio III un 50-75% y el estadio IV por una pérdida de profundidad del fórnix inferior > 75%.

En el sistema de clasificación de Foster basado en los hallazgos clínicos, la progresión de la enfermedad se puede dividir en 4 etapas^{10,11}:

Estadio I: caracterizado por síntomas tempranos inespecíficos y hallazgos mínimos como conjuntivitis crónica leve, disfunción lagrimal y fibrosis subconjuntival. Estadio II: cicatrización con contracción conjuntival, anatomía distorsionada y acortamiento de los fondos de saco. Estadio III: formación de simbléfaron, cicatrización subepitelial y entropión. Estadio IV: ojo seco con anquiblefaron, adherencias extensas entre el párpado y el globo ocular, lo que resulta en una motilidad restringida; queratinización conjuntival y corneal con defectos epiteliales persistentes, ulceración del estroma y neovascularización corneal.

Es importante mencionar que la enfermedad no tratada progresa hasta en un 75% de los pacientes a pesar de la inactividad clínica⁴.

El diagnóstico adecuado se basa en los signos clínicos y también en la prueba de inmunofluorescencia directa positiva de la conjuntiva y la biopsia conjuntival.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye atopia, alergias, traumatismos, quemaduras químicas, radiaciones y neoplasias. También se deben considerar las etiologías infecciosas (tracoma), etiologías inflamatorias (rosácea), etiologías autoinmunes (la enfermedad por IgA) y la enfermedad de injerto contra huésped (EICH)¹⁰.

Tratamiento

El manejo tiene como objetivo controlar la enfermedad inflamatoria, prevenir la fibrosis y controlar la enfermedad de la superficie ocular.³

a. Manejo de la inflamación

Se requiere inmunosupresión sistémica para controlar el proceso inflamatorio, detener el proceso fibrótico y prevenir la progresión a estadios más avanzados. Una cuarta parte de los pacientes con penfigoide de la membrana mucosa ocular (OcmMP) no requieren tratamiento sistémico si la enfermedad es muy leve y no progresiva. Además, los pacientes con enfermedad en etapa terminal con alteración superficial total no se beneficiarán de la inmunosupresión sistémica. Para este grupo de pacientes, los esfuerzos deben dirigirse a controlar los síntomas y las secuelas. Se utiliza un enfoque escalonado para seleccionar agentes inmunosupresores y escalar el tratamiento según la gravedad de la enfermedad (Tabla 1).

Tabla 1. Tratamiento paso a paso utilizado para seleccionar agentes inmunosupresores y escalar el tratamiento de acuerdo con la gravedad de la enfermedad
--

Enfermedad leve Dapsona Sulfapiridina/Sulfadiazina
Enfermedad moderada Micofenolato de mofetilo Metotrexato Azatioprina
Enfermedad severa Cilofosfamida
*Los esteroides orales o intravenosos se usan solo para el control agudo de enfermedades muy graves. *IVIg, anti-TNFa, rituximab o una combinación de los mismos, en casos de resistencia al tratamiento convencional, enfermedad mal controlada o reacciones adversas al tratamiento convencional.
IVIg inmunoglobulina intravenosa, anti-TNFa factor de necrosis tumoral alfa

b. Manejo de la superficie ocular

La severidad del ojo seco en OcMMP varía de leve a muy grave. En caso de ojo seco de leve a moderado, se deben utilizar lágrimas artificiales. Las preparaciones deben estar libres de conservadores para evitar la toxicidad de la superficie ocular. En los casos de queratinización, los ungüentos oculares a base de parafina pueden proporcionar un gran alivio sintomático. El suero autólogo también se puede utilizar en casos de ojo seco severo.³

Manejo de las complicaciones

La cirugía de las complicaciones es una tarea difícil ya que un traumatismo conjuntival menor puede empeorar la enfermedad. Como regla general, se recomienda aplazar el caso, si es posible, hasta que la enfermedad esté inactiva. En particular, la cirugía por entropión, simbléfaron o anquiloblefaron conlleva un mayor riesgo de exacerbación. Los lentes esclerales protegen la córnea contra la resequedad y el trauma mecánico de la triquiasis. La plicatura de los retractores ofrece buenos resultados en la cirugía de entropión sin involucrar la conjuntiva. El trasplante de membrana amniótica y el injerto de membrana mucosa se utilizan para reconstruir los fondos de saco conjuntival. El injerto de membrana amniótica sin suturas proporciona factores de crecimiento y citocinas antiinflamatorias, similares a las gotas de suero autólogo que promueven la curación epitelial. La cirugía de catarata tiene mejor pronóstico que la cirugía de glaucoma debido a la técnica mínimamente invasiva basada en pequeñas incisiones en córneas claras. Una queratoprótesis u osteo-odonto-queratoprótesis podría representar la última oportunidad para mantener la visión en una enfermedad terminal grave con queratinización corneal masiva, ya que el trasplante de córnea tiene un pronóstico muy precario en tales casos. El uso perioperatorio de corticosteroides sistémicos puede reducir el riesgo de exacerbación iatrogénica¹⁰.

1. Justificación

El penfigoide de membranas mucosas es una enfermedad rara con afección ocular importante que, si no es diagnosticado ni tratado en fases tempranas, ocasiona un daño ocular irreversible en la superficie ocular, córnea y anexos, por lo que es importante conocer la situación en nuestra población para reducir el retraso en el diagnóstico y generar estrategias de tratamiento. Dado que en nuestra institución es un centro de referencia a nivel nacional para las enfermedades inflamatorias oculares, contamos con un acervo importante de éste grupo de pacientes. Se desconoce la prevalencia y características clínicas del penfigoide de membranas mucosas en nuestro hospital y sólo existen reportes de casos en México.

2. Planteamiento del problema

Al ser una enfermedad con una morbilidad importante, es necesario conocer desde fases tempranas las características de la enfermedad y eso nos ayudará a instaurar el tratamiento adecuado y disminuir el riesgo de complicaciones. Por estos motivos nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las características demográficas y clínicas de pacientes con penfigoide de membranas mucosas?

3. Objetivos

- Primarios
 - Describir características demográficas y clínicas de los pacientes con penfigoide de membranas mucosas.
- Secundarios
 - Reportar la prevalencia de penfigoide de membranas mucosas en un centro de concentración oftalmológico nacional.
 - Describir el estadio clínico de la enfermedad al ingreso al hospital y en su última cita.
 - Describir características histopatológicas y de inmunofluorescencia de las biopsias de los pacientes con penfigoide de membranas mucosas.
 - Conocer tiempo comprendido entre los síntomas y el diagnóstico de los pacientes con penfigoide de membranas mucosas.
 - Reportar evolución de los pacientes con penfigoide de membranas mucosas.
 - Describir los tratamientos utilizados de los pacientes con penfigoide de membranas mucosas.

4. Hipótesis

- El sexo femenino será el predominante en la población, mayores de 60 años con presencia de simbléfaron al momento de la presentación.

5. Diseño del estudio

- De acuerdo con el momento en que se capta la información. Retrospectivo.
- De acuerdo al número de veces en que se mide o determina la variable de interés principal. Longitudinal.
- De acuerdo con la interferencia del investigador en el fenómeno que se analiza. Observacional.
- De acuerdo con el análisis de la(s) población(es) de estudio. Descriptivo.

6. Tipo de Estudio

- Cohorte retrospectiva.

7. Metodología

- Lugar. Hospital "Dr. Luis Sánchez Bulnes" Asociación para Evitar la Ceguera en México. I.A.P. (APEC)
- Población. Expedientes de pacientes con diagnóstico de penfigoide ocular cicatrizal, penfigo, simbléfaron, conjuntivitis cicatrizal, distiquiasis/triquiasis que hayan sido atendidos en APEC en el periodo comprendido de 1990-2020.
- Unidad de observación. El análisis de las variables de estudio se obtiene de los signos y síntomas reportados en el expediente clínico de pacientes atendidos en APEC en el periodo comprendido de 1990-2020.
- Universo. Todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de penfigoide ocular cicatrizal, penfigo, simbléfaron, conjuntivitis cicatrizal, distiquiasis/triquiasis con ingreso al servicio de uveítis y oculoplástica en el periodo comprendido de 1990-2020.
- Método de muestreo. Reclutamiento consecutivo de expedientes.

8. Obtención de la población

8.1. Criterios de inclusión

- Expedientes con datos clínicos compatibles con:
 - Penfigoide
 - Conjuntivitis cicatrizal
 - Simbléfaron
 - Distiquiasis/Triquisis
 - Biopsia positiva
 - Inmunofluorescencia positiva

8.2. Criterios de exclusión

- Datos clínicos incompletos en expediente
- Antecedente de quemaduras
- Antecedente de trauma ocular
- Alteraciones palpebrales
- Tumoraciones
- Exposición a radiación
- Queratoconjuntivitis atópica
- Rosácea ocular severa
- Síndrome de Stevens-Johnson
- Síndrome de Sjögren
- Liquen plano
- Pseudopenfigoide

9. Variables

Variable	Dependiente/Independiente	Tipo (nominal/Ordinal/Intervalo/razón)	Unidad de medición	Instrumento de medición	Momento de medición
Edad	Independiente	Intervalo	Años	Expediente clínico	Al momento y final del diagnóstico
Género	Independiente	Nominal	Femenino/masculino	Expediente clínico	El momento del diagnóstico
Síntomas oftalmológicos	Dependiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	A su ingreso al hospital y al servicio de uveítis
Ojo rojo	Dependiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Lagrimo	Dependiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Prurito	Dependiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Fotofobia	Dependiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Ardor	Dependiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Sensación de cuerpo extraño	Dependiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Signos oftalmológicos	Dependiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	A su ingreso al hospital y al servicio de uveítis
Hiperemia	Dependiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Reacción papilar	Dependiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Ojo seco	Dependiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Queratoconjuntivitis sicca	Dependiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Fibrosis subconjuntival	Dependiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Acortamiento fórnix inferior	Dependiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Simbléfaron	Dependiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Queratinización caruncular	Dependiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Tiempo de ingreso del hospital al servicio	Independiente	Nominal	Meses	Expediente clínico	El momento del diagnóstico

Medición acortamientos fórnix	Dependiente	Intervalo	mm	Expediente clínico	A su ingreso al hospital, última consulta uveítis
Clasificación Mondino-Brown	Dependiente	Ordinal	I Fibrosis y cicatrización subconjuntival II Acortamiento de fórnix IIa 0-25%, 35-45 mm IIb 25-50%, 12-23 mm IIc 50-75%, 12-23 mm IId 75-100%, 0-11 mm III Simbléfaron IIIa 0-25%, 35-45 mm IIIb 25-50%, 24-34 mm IIIc 50-75%, 12-23 mm IIId 75-100%, 0-11 mm IV Anquilobléfaron	Expediente clínico	A su ingreso al hospital, última consulta uveítis
Clasificación Foster	Dependiente	Ordinal	1. Fibrosis subconjuntival 2. Acortamiento fondos de saco 3. Simbléfaron 4. Anquilobléfaron	Expediente clínico	A su ingreso al hospital y al servicio de uveítis
Cirugía oftalmológica	Independiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	Previo a su ingreso y en APEC
Resultado Histopatología	Independiente	Nominal	Positiva, negativa, no concluyente	Expediente clínico	Único *Definición operativa*
Resultado IF	Independiente	Nominal	Positiva, negativa	Expediente clínico	Único
Agudeza visual	Independiente	Ordinal	LogMar	Expediente clínico	A su ingreso y última consulta
Tratamiento tópico	Independiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	A su ingreso al hospital y al servicio de uveítis, última consulta en uveítis
Lubricante	Independiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Lubricante PF	Independiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Antiglaucomatosos	Independiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Corticoesteroides	Independiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Ciclosporina	Independiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Tacrolimus	Independiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Tratamiento sistémico	Independiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	A su ingreso al hospital y al servicio de uveítis, última consulta en uveítis
<u>Corticoesteroides</u>	Independiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Prednisona	Independiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Metilprednisolona	Independiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Deflazacort	Independiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	
Dosis	Independiente	Intervalo	mg	Expediente clínico	
<u>Inmunosupresor</u>	Independiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico	

Metotrexato	Independiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico
Dapsona	Independiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico
Azatioprina	Independiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico
Ciclofosfamida	Independiente	Nominal	Si/No	Expediente clínico
Dosis	Independiente	Intervalo	mg	Expediente clínico

5. Tamaño de muestra

- El número de expedientes a estudiar será determinado a conveniencia debido que se trata de una patología PMMo frecuente. La muestra estimada en un periodo de 30 años es de aproximadamente 30 pacientes.

6. Métodos

Se realizará un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo 30 años de con diagnóstico de penfigoide, conjuntivitis cicatrízal, simbléfaron, distiquiasis/Triquisis y/o resultados de estudios de laboratorio de patología con biopsia positiva, inmunofluorescencia positiva y/o biopsia no concluyente en la Clínica de Enfermedades Inflammatorias Oculares, del servicio de patología y de órbita del hospital Asociación Para Evitar la Ceguera en México, se realizará una medición longitudinal para determinar la prevalencia de la penfigoide ocular.

Descripción de la maniobra(s) principal(es). Se selecciona a pacientes con ingreso al Clínica de Enfermedades Inflammatorias Oculares y de Órbita dentro de los años 1990-2020 con diagnóstico de penfigoide, conjuntivitis cicatrízal, simbléfaron, distiquiasis/Triquisis y/o resultados de estudios de laboratorio de patología con biopsia positiva, inmunofluorescencia positiva y/o biopsia no concluyente Posterior a ello se realiza una revisión del expediente clínico para obtener datos como la clínica, estudios serológicos, antecedentes de importancia.

7. Recolección y análisis de datos.

- En el sistema ASSIST se hará una búsqueda de todos los pacientes con diagnóstico de Penfigo/Penfigoide/Conjuntivitis cicatrízal/Simbléfaron/Triquisis/Distiquiasis. Posteriormente se eliminarán los expedientes duplicados. Una vez obtenida la lista final de expedientes, se revisará aquellos expedientes que cumplan con los criterios de selección. Esta información será recolectada en una base de datos de Excel.

8. Métodos estandarizados.

- No existen procedimientos que hayan tenido que ser estandarizados.

9. Plan de análisis

- Las variables cuantitativas se reportarán con medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con la distribución de la población.
- Las variables categóricas con frecuencias y porcentajes.

10. Aspectos éticos

- Consentimiento informado. No aplica por ser un estudio retrospectivo.
- El estudio se apegará a los principios éticos internacionales, la declaración de Helsinki y las buenas prácticas clínicas.

11. Recursos

- Recursos humanos. Autores y co-autores del trabajo.
- Recursos Materiales. No aplica.
- Recursos del Hospital. Expediente clínico.
- Financiamiento. No aplica.

12. Resultados

Con los criterios de búsqueda iniciales, se encontraron un total de 331 expedientes, de los cuales se seleccionaron 36 que cumplían con los criterios de elegibilidad. Se incluyeron 72 ojos de 36 pacientes, con diagnóstico de penfigoide de las membranas mucosas con involucro ocular atendidos en el servicio de Enfermedades Inflammatorias Oculares de la Asociación Para Evitar la Ceguera en México, I.A.P., "Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes" en el periodo comprendido entre los años 1990-2020.

La mayoría de los pacientes fueron del sexo femenino (66.7%), con una edad promedio en la primera visita de 64.2 ± 10.11 , con un seguimiento promedio de 61.7 meses. La hipertensión arterial y la diabetes fueron las comorbilidades más frecuentes, afectando a un tercio de los pacientes. (Tabla 1)

Ojos (pacientes)	72 (36)
Edad in ingreso, media (SD)	64.17 (10.11)
Sexo, femenino, n (%)	24 (66.7)
Comorbilidades, n (%)	
Ninguna	16 (44.4)
Diabetes	11 (30.6)
Hipertensión	11 (30.6)
Glaucoma	4 (11.1)

En la primera visita, la mitad de los pacientes presentaron hiperemia conjuntival, seguido de simbléfaron (47%) y fibrosis subconjuntival (25%), mientras que más de un tercio de los pacientes refirieron sensación de cuerpo extraño y ojo rojo, y en menor frecuencia fotofobia, lagrimeo y ardor. En el último control, la mayoría (63.9%) de lo pacientes presentaron fibrosis caruncular y simbléfaron, seguidos de hiperemia y fibrosis subconjuntival en menor porcentaje. El ojo rojo y la sensación de cuerpo extraño se mantuvieron como los síntomas más frecuentes registrados en la última visita. (Tabla 2). El tiempo comprendido entre los síntomas

y el diagnóstico de los pacientes fue en promedio de 55 meses y con un promedio de inicio de tratamiento de 49 meses.

	Primera visita N (%)	Última visita N (%)
Signos		
Hiperemia	18 (50)	20 (55.6)
Reacción papilar	0 (0)	0 (0)
Ojo seco	2 (5.6)	2 (5.6)
Queratoconjuntivis Sicca	2 (5.6)	2 (5.6)
Fibrosis subconjuntival	9 (25)	16 (44.4)
Acortamiento de fondos de saco	6 (16.7)	14 (38.9)
Fibrosis caruncular	0 (0)	3 (8.3)
Simbléfaron	17 (47.2)	23 (63.9)
Síntomas		
Cualquier síntoma	29 (80.6)	27 (44.4)
Lagrimeo	8 (22.2)	5 (13.9)
Sensación de cuerpo extraño	13 (36.1)	12 (33.3)
Ojo rojo	13 (36.1)	16 (44.)
Prurito	4 (11.1)	2 (5.6)
Fotofobia	9 (25.0)	9 (25)
Ardor	8 (22.2)	8 (22.2)

Tabla 2. Frecuencia de signos y síntomas de pacientes con diagnóstico de pénfigo ocular cicatrizal

Se observó un cambio estadísticamente significativo en cuanto al estadio clínico de la enfermedad en la última visita comparado al ingreso al hospital. Según la Clasificación Mondino-Brown, el 30.6% se encontraba en

estadio III y solo el 8.6% en estadio IV al ingreso; mientras que en el último

	Primera visita N (%)	Última visita N (%)
Signos		
Hiperemia	18 (50)	20 (55.6)
Reacción papilar	0 (0)	0 (0)
Ojo seco	2 (5.6)	2 (5.6)
Queratoconjuntivis Sicca	2 (5.6)	2 (5.6)
Fibrosis subconjuntival	9 (25)	16 (44.4)
Acortamiento de fondos de saco	6 (16.7)	14 (38.9)
Fibrosis caruncular	0 (0)	3 (8.3)
Simbléfaron	17 (47.2)	23 (63.9)
Síntomas		
Cualquier síntoma	29 (80.6)	27 (44.4)
Lagrimo	8 (22.2)	5 (13.9)
Sensación de cuerpo extraño	13 (36.1)	12 (33.3)
Ojo rojo	13 (36.1)	16 (44.)
Prurito	4 (11.1)	2 (5.6)
Fotofobia	9 (25.0)	9 (25)
Ardor	8 (22.2)	8 (22.2)

control el 27.8% presentó un estadio III de la enfermedad y los casos en estadio IV subieron al 13.9%. Según la clasificación de Foster, el 52.8% se encontraba en estadio de simbléfaron y solo el 8.3% en anquilobléfaron al ingreso, mientras que, en la última cita, el 61.1% presentó un estadio de simbléfaron y 13.9% anquilobléfaron. (Tabla 3)

Tabla 3. Descripción de estadíos del penfigoide cicatrizal ocular según Foster y Mondino-Brown

Estadio	Primera visita N (%)	Última visita N (%)	p-value*	
Mondino-Brown				
Estadio I, fibrosis y cicatrización subconjuntival	8 (22.2)	4 (11.1)	0.01	
Estadio II, acortamiento de fórnix	3 (8.3)	3 (8.3)		
IIa, 0-25%, 35-45 mm	1 (2.8)	0 (0)		
IIb, 25-50%, 24-34 mm	0 (0)	1 (2.8)		
IIc, 75-100%, 0-11 mm	1 (2.8)	1 (2.8)		
III Simbléfaron	1 (2.8)	0 (0)		
Estadio III, Simbléfaron	11 (30.6)	10 (27.8)		
IIIa, 0-25%, 35-45 mm	3 (8.6)	3 (8.6)		
IIIb, 25-50%, 24-34 mm	3 (8.6)	5 (13.9)		
IIIc, 50-75%, 12-23 mm	2 (5.6)	4 (11.1)		
IIId, 75-100%, 0-11 mm	0 (0)	0 (0)		
Estadio IV, anquilobléfaron	3 (8.6)	5 (13.9)		
Foster				
Fibrosis subconjuntival	8 (22.2)	4 (11.1)		0.031
Acortamiento de fondos de saco	6 (16.7)	5 (13.9)		
Simbléfaron	19 (52.8)	22 (61.1)		
Anquilobléfaron	3 (8.3)	5 (13.9)		

La prueba de inmunofluorescencia directa se realizó en 19 pacientes, resultando positivo en el 73.7% (n = 14). (Tabla 4).

Tabla 4. Resultado de Inmunofluorescencia directa

	N (%)	
No. pacientes	19 (52.7)	
Test inmunofluorescencia		
Positiva	14 (73.68)	Hacia la última visita, 15 pacientes mostraron progresión de la enfermedad (Tabla 5).
Negativa	5 (13.9)	

La mayoría de los pacientes pertenecieron al sexo femenino (66.66%), con una edad promedio de 62.9 ± 7.8 años. El tiempo promedio del diagnóstico fue de 39.6 meses. La agudeza visual mejor corregida fue desde 20/20 hasta percepción de luz. La clasificación de Foster y Mondino Brown más frecuente pre y post tratamiento fue el estadio III (simbléfaron), sólo 2 pacientes progresaron del estadio III al IV (anquilobléfaron), el resto se mantuvo en el mismo estadio según la clasificación de Mondino-Brown pero con mayor acortamiento de fondos de saco. El tratamiento esteroideo más empleado fue la prednisona en un 40% de los pacientes y el tratamiento inmunosupresor más empleado fue el metotrexato también en un 40% seguido de dapsona en un 33.3%, es importante destacar que a pesar de presentar datos de progresión, en dos de los pacientes nunca se uso ningún tratamiento sistémico (Tabla 5).

Tabla 5. Datos demográficos y clínicos de 15 casos con penfigoide ocular cicatrizal con progresión de la enfermedad

Caso	Sexo/edad*	Tiempo al diagnóstico (meses)	AVMC	CF	CMB	TC	TI
1	F/72	2	OD: 20/40-20/40 OI: 20/40-20/30	III/III	III/IIIa	PDN/PDN	MTX/MTX

2	F/50	1	OD: 20/20-20/20 OI: 20/20-20/20	II/III	IId/IIIa	Ninguno	Ninguno
3	F/63	5	OD: 20/70-20/40 OI: 20/70-20/100	III/III	IIIa/IIIb	PDN/Ninguno	DPS/ Ninguno
4	M/68	7	OD: 20/30-20/70 OI: 20/25-20/150	III/III	III/IIIb	PDN/Ninguno	DPS/DPS
5	M/64	6	OD: 20/40-CD OI: 20/800-20/400	III/III	II/IIIc	PDN/Ninguno	DPS/DPS
6	F/53	36	OD: PL-PL OI: MM-PL	III/IV	III/IV	PDN/Ninguno	CFM/MTX
7	F/67	7	OD: CD-LP OI: CD-LP	III/IV	III/IV	PDN/ninguno	CFM/MTX
8	M/58	0	OD: 20/30-sindatos OI: LP-sindatos	I/II	I/II	Ninguno/PDN	Ninguno
9	F/69	264	OD: 20/30-CD OI: 20/25-CD	I/III	I/III	Ninguno	DPS/Ninguno
10	F/49	156	OD: 20/20-20/40 OI: 20/30/20/40	I/III	I/IIIb	Ninguno	Ninguno
11	M/70	109	OD: MM-MM OI: 20/150-MM	I/III	I/IIIc	Ninguno	DPS/ Ninguno
12	F/74	2	OD: CD-PL OI: MM-PL	II/III	IIc&III	DFC/ninguno	Ninguno
13	M/68	0	OD: MM-20/20 OI: 20/50-20/20	I/II	I/IIb	Ninguno	Ninguno/MTX
14	F/65	0	OD: 20/200-20/40 OI: 20/100-20/80	III/III	IIIa/IIIc	Ninguno	MTX/MTX
15	F/54	0	OD: 20/70-20/70 OI: CD-CD	II/II	IIa/IIc	MTP/PDN	MTX/MTX

Edad*: años al diagnóstico; **AVMC (pre y post)**: Agudeza visual mejor corregida pre y post tratamiento (última visita); **PL**: percepción de luz; **MM**: movimiento de manos; **CD**: cuenta dedos; **CF (pre y post)**: Clasificación según Foster pre y post tratamiento (última visita); **CMB (pre y post)**: Clasificación según Mondino-Brown pre y post tratamiento (última visita); **TC (pre y post)**: tratamiento con corticoesteroides inicial y final (última visita); **PDN**: prednisona; **MTP**: metilprednisolona; **DFC**: deflazacot; **TI (pre y post)**: Tratamiento inmunosupresor inicial y final (última visita) ; **MTX**: metotrexato; **CFM**: ciclofosfamida; **DPS**: Dapsona.

En cuanto al tratamiento sistémico empleado para el control de la inflamación, el corticoesteroide más usado tanto al inicio como al final del seguimiento fue la prednisona en un 61.1% y 30.6% respectivamente. La dapsona fue el inmunosupresor más usado al inicio en un 27.8% (10 pacientes), sin embargo, el metotrexato fue el más empleado al en la última consulta en la mayoría de los pacientes (44.4%)

Tabla 6. Tratamiento sistémico con corticoesteroides e inmunosupresores

13. Discusión

El penfigoide de las membranas mucosas (PMM) es un grupo heterogéneo de enfermedades crónicas autoinmunes que afectan predominantemente a las membranas mucosas y ocasionalmente la piel. In vivo, se caracteriza por depósitos lineales de inmunoglobulina (Ig) G, IgA o C3 a lo largo de la zona de la membrana basal epitelial^{2,12}

La correcta identificación y el diagnóstico temprano son imprescindibles para modificar el curso clínico de esta

	Inicial N (%)	Final (última visita) N (%)
Corticoesteroide		
Prednisona	22 (61.1)	11 (30.6)
Metilprednisolona	2 (5.6)	0 (0)
Deflazacort	1 (2.8)	0 (0)
Inmunosupresor		
Metotrexato	9 (25)	16 (44.4)
Dapsona	10 (27.8)	4 (11.1)
Azatioprina	6 (16.7)	1 (2.8)
Ciclofosfamida	8 (22.2)	0 (0)

enfermedad. El médico oftalmólogo general debe conocer los síntomas de la presentación, así como los hallazgos clínicos típicos del PMM. El diagnóstico se realiza generalmente en adultos mayores (60-70 años); sin embargo, se reporta un amplio rango de presentación desde los 20 hasta los 80 años de edad, con ligera prevalencia por el sexo femenino⁵. En el presente estudio, la edad promedio de presentación fue de 64.17 (rango, 40-86 años) similar a lo reportado por Goldich y colaboradores.¹³ De nuestros 36 casos, 24 (66.7%) fueron mujeres, similar a lo reportado en la literatura internacional^{13,14}

Los hallazgos clínicos del PMM, en cualquiera de sus presentaciones, varían de acuerdo con el grado de afectación de la superficie ocular, éstos son la presencia de fibrosis conjuntival subepitelial en las etapas tempranas y la formación de anquiloblefarón en las etapas tardías^{10,11} En este estudio, la mayoría de los pacientes presentaban cierto grado de formación de simblefarón con acortamiento de los fondos de saco. Inclusive, tres de ellos presentaban anquiloblefarón en la presentación inicial, correspondiendo al estadio IV de Foster y de Mondino-Brown. La importancia de esto radica en que el diagnóstico del PMM en etapas avanzadas implica menor respuesta al tratamiento inmunosupresor y un peor pronóstico visual final.

Observamos que hubo un retraso importante en el diagnóstico y/o erróneo lo cual permitió la progresión de la enfermedad a los estadios avanzados. Es preocupante el hecho de que en muy pocos de los casos se sospechó PMM como diagnóstico primario, lo cual habla del desconocimiento de la enfermedad por parte del oftalmólogo general. Bartley Mondino reportó, en 1990, una tasa de progresión del PCO de 40-50% en estadio-I, 62-75% en estadio-II y 73- 78% en estadio-III de su propia clasificación¹⁵ Los pacientes en tratamiento con ciclofosfamida presentaban menor progresión, 25%, 10% y 75% respectivamente; sin embargo, esto demostró que las etapas tardías no responden adecuadamente al tratamiento inmunosupresor¹⁵ En el presente estudio, 61.11% de los ojos-paciente se presentaron en estadio III y IV de Foster: 19 (52.7%) ojos se presentaron en estadio III y 3 (8.6%) ojos se encontraban en estadio IV. Sólo 6 pacientes (16.66%) se encontraban en estadio II y 8 (22.2%) en estadio I. Esto implica la necesidad de capacitar al oftalmólogo para que conozca la existencia de esta enfermedad y de la urgencia de instaurar un tratamiento inmunosupresor oportuno y adecuado. El diagnóstico y tratamiento temprano conllevarían a una mejor y mayor eficacia del tratamiento, una menor progresión de la enfermedad y una menor tasa de complicaciones oculares.

La confirmación del diagnóstico de PMM se realiza mediante el análisis inmunohistológico del tejido alterado. Se ha descrito que hasta 60-80% de las biopsias conjuntivales son positivas, demostrando depósitos lineares de inmunoglobulinas y/o fracciones del complemento en la membrana basal del epitelio^{16,17} En 19 (52.7%) de nuestros pacientes, la confirmación del diagnóstico se realizó mediante una biopsia con análisis de inmunofluorescencia indirecta (IFA), la cual fue positiva en el 73.7% de los pacientes similar a lo reportado por Fremont y colaboradores¹⁸

Para los casos de PMM diagnosticado clínicamente, y en quienes la IFA resulta negativa, Power y cols. reportaron que el análisis inmunohistoquímico de la conjuntiva por medio de una técnica de inmunoperoxidasa (complejo avidin-biotina), aumenta la sensibilidad diagnóstica de PMM hasta en 83%, comparado con sólo el 52% con el uso de la técnica de inmunofluorescencia indirecta¹⁹

Por otra parte, existen pruebas serológicas para la detección de autoanticuerpos circulantes contra la membrana basal del epitelio conjuntival de pacientes con PMM. Bekou y cols. desarrollaron un análisis inmunoenzimático (ELISA) para la detección de dichos anticuerpos, y al compararlo con otras pruebas establecidas, la sensibilidad de esta prueba fue superior a la inmuno-histoquímica "dot-blot" e inmunofluorescencia indirecta. Además se correlaciona con la severidad de la enfermedad y ofrece un factor pronóstico para el clínico²⁰

En el presente estudio, no se realizaron dichas pruebas serológicas dado a que actualmente el diagnóstico definitivo del PMM se realiza con base en el análisis inmuno-histoquímico. Asimismo, las pruebas serológicas previamente mencionadas no están disponibles en nuestro medio y sólo se encuentran disponibles en algunos laboratorios a nivel mundial.

El control de la inflamación es imprescindible en el manejo de los pacientes con PMM. El manejo tópico con esteroides y otros antiinflamatorios no es suficiente para lograr este objetivo^{3,21,22} Se ha visto que en hasta un 75% de los pacientes requieren tratamiento sistémico con inmunosupresores. La justificación del uso de inmunosupresores sistémicos recae en la patogénesis autoinmune de esta enfermedad. Se han sugerido mecanismos celulares y humorales como elementos claves en el desarrollo del PMM² Debido al riesgo de ceguera atribuible al PMM, se llevó a cabo un consenso internacional de PCMM el cual definió como "alto riesgo" a aquellos pacientes con afectación ocular. Se recomendó el manejo con prednisona (PDN) (1-1.5 mg/kg) y ciclofosfamida (DFM) sistémica (1-2 mg/kg), o alternativamente el uso de azatioprina (AZA) (1-2 mg/kg) o dapsona (DPS) (200 mg/día)² Debido a su efecto antiinflamatorio inmediato, los corticosteroides continúan siendo el estándar de oro en el manejo inflamatorio agudo del PMM³ El uso de esteroides a dosis inmunosupresoras debe realizarse con precaución y limitado debido a la amplia gama de efectos adversos, locales y sistémicos atribuidos a su uso crónico. Los esteroides pueden ser empleados inicialmente a dosis 1 mg/kg/día y posteriormente disminuidos cada 1-2 semanas. Sin embargo, se requiere un uso prolongado para mantener la remisión de la enfermedad, especialmente a dosis mayores a las fisiológicas (>10mg/día), aunado a esto, se recomienda la adición de otro agente inmunosupresor^{22,23}

El manejo de los pacientes en el presente estudio se determinó de acuerdo con la actividad inflamatoria, la etapa de presentación, las recomendaciones establecidas en el consenso de PMM, y la experiencia clínica. La mayoría de nuestros pacientes (61.11%) se presentaron en estadios III/IV de Foster y Mondino-Brown, iniciando manejo inmunosupresor sistémico inicial a base de Prednisona y Dapsona seguido de Metotrexato, Ciclofosfamida y Azatioprina como menos frecuentes.

14. Conclusiones

El diagnóstico de PMM sigue siendo un desafío, ya que los pacientes pueden presentarse ante una gran variedad de especialistas dependiendo de su sintomatología y manifestaciones clínicas.

Existe un retraso importante en el diagnóstico oportuno de los pacientes lo que conlleva a una progresión rápida de la enfermedad, una mala respuesta al tratamiento, complicaciones oculares y por tanto, una pobre calidad de vida.

Es fundamental mantener un nivel de sospecha diagnóstica para el reconocimiento y el tratamiento oportuno. La terapia farmacológica está guiada por las necesidades de cada paciente, depende del curso de la enfermedad y de los factores de riesgo presentes.

Los estudios futuros deberán abordar mejores métodos diagnósticos para la detección temprana y desarrollo de un sistema más consistente y reproducible así como un sistema para monitorear la actividad de la

enfermedad a lo largo del tiempo y, en última instancia, facilitar nuevas terapias para prevenir complicaciones y con ello una mejor calidad de vida.

15. Bibliografía

1. Thorne JE, Anhalt GJ, Jabs DA. Mucous Membrane Pemphigoid and Pseudopemphigoid. *Ophthalmology*. 2004;111(1):45-52. doi:10.1016/j.ophtha.2003.03.001
2. Criteria D, Factors P, Treatment M, Indicators P. The First International Consensus on Mucous Membrane Pemphigoid. 2002;138.
3. Georgoudis P, Sabatino F, Szentmary N, et al. Ocular Mucous Membrane Pemphigoid: Current State of Pathophysiology, Diagnostics and Treatment. *Ophthalmol Ther*. 2019;8(1):5-17. doi:10.1007/s40123-019-0164-z
4. Williams GP, Radford C, Nightingale P, Dart JKG, Rauz S. Evaluation of early and late presentation of patients with ocular mucous membrane pemphigoid to two major tertiary referral hospitals in the United Kingdom. *Eye*. 2011;25(9):1207-1218. doi:10.1038/eye.2011.175
5. cols E-B-P, Angelina Espino-Barros Palau D, Alonso Gonzalez-Gonzalez L, Rodriguez-García A. Presentación clínica y manejo del penfigoide cicatricial ocular en México. *Rev Mex Oftalmol; Enero-Febrero*. 2010;84(1):10-18.
6. Ong HS, Setterfield JF, Minassian DC, et al. Mucous Membrane Pemphigoid with Ocular Involvement: The Clinical Phenotype and Its Relationship to Direct Immunofluorescence Findings. *Ophthalmology*. 2018;125(4):496-504. doi:10.1016/j.ophtha.2017.10.004
7. Ebrahimiadib N, Hernandez M, Modjtahedi BS, Roohipoor CR, Foster CS. Atopy in Patients With Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Cornea*. 2018;37(4):436-441. doi:10.1097/ICO.0000000000001477
8. Coco G, Romano V, Menassa N, et al. Conjunctival Biopsy Site in Mucous Membrane Pemphigoid. *Am J Ophthalmol*. 2020;216:1-6. doi:10.1016/j.ajo.2020.01.033
9. Mondino BJ, Brown SI. Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Ophthalmology*. 1981;88(2):95-100. doi:10.1016/S0161-6420(81)35069-6
10. Branisteanu DC, Stoleriu G, Branisteanu DE, et al. Ocular cicatricial pemphigoid (Review). Published online 2020:3379-3382. doi:10.3892/etm.2020.8972
11. Elder MJ, Bernauer W, Leonard J, Dart JKG. O ~~~~~ M. Published online 1996:292-296.
12. Xu HH, Werth VP, Parisi E, Sollecito TP. Mucous Membrane Pemphigoid. *Dent Clin North Am*. 2013;57(4):611-630. doi:10.1016/j.cden.2013.07.003
13. Goldich Y, Ziai S, Artornsombudh P, et al. Characteristics of patients with ocular cicatricial pemphigoid referred to major tertiary hospital. *Can J Ophthalmol*. 2015;50(2):137-142. doi:10.1016/j.cjco.2014.11.012
14. Mameletzi E, Hamedani M, Majo F, Guex-Crosier Y. Clinical manifestations of mucous membrane pemphigoid in a tertiary center. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2012;229(4):416-419. doi:10.1055/s-0031-1299403
15. Mondino BJ. Cicatricial Pemphigoid and Erythema Multiforme. *Ophthalmology*. 1990;97(7):939-952. doi:10.1016/S0161-6420(90)32479-X
16. Mehta M, Siddique SS, Gonzalez-Gonzalez LA, Foster CS. Immunohistochemical differences between normal and chronically inflamed conjunctiva: Diagnostic features. *Am J Dermatopathol*.

2011;33(8):786-789. doi:10.1097/DAD.0b013e31820e6210

17. Magro CM, Roberts-Barnes J, Crowson AN. Direct Immunofluorescence Testing in the Diagnosis of Immunobullous Disease, Collagen Vascular Disease, and Vascular Injury Syndromes. *Dermatol Clin*. 2012;30(4):763-798. doi:10.1016/j.det.2012.06.008
18. Fremont F, Pelissier-Suarez C, Fournié P, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Ocular Cicatricial Pemphigoid: A Cohort Study and Literature Review. *Cornea*. 2019;38(11):1406-1411. doi:10.1097/ICO.0000000000002080
19. Power WJ, Neves RA, Rodriguez A, Dutt JE, Foster CS. Increasing the Diagnostic Yield of Conjunctival Biopsy in Patients with Suspected Ocular Cicatricial Pemphigoid. *Ophthalmology*. 1995;102(8):1158-1163. doi:10.1016/S0161-6420(95)30896-2
20. Bekou V, Thoma-Uszynski S, Wendler O, et al. Detection of laminin 5-specific auto-antibodies in mucous membrane and bullous pemphigoid sera by ELISA. *J Invest Dermatol*. 2005;124(4):732-740. doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23646.x
21. Sobolewska B, Deuter C, Zierhut M. Current medical treatment of ocular mucous membrane pemphigoid. *Ocul Surf*. 2013;11(4):259-266. doi:10.1016/j.jtos.2013.02.003
22. Frew JW, Murrell DF. Corticosteroid Use in Autoimmune Blistering Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2012;32(2):283-294. doi:10.1016/j.iac.2012.04.008
23. Wakefield D, McCluskey P, Wildner G, et al. Inflammatory eye disease: Pre-treatment assessment of patients prior to commencing immunosuppressive and biologic therapy: Recommendations from an expert committee. *Autoimmun Rev*. 2017;16(3):213-222. doi:10.1016/j.autrev.2017.01.003