



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.**

**“EVALUACIÓN DE LA FRECUENCIA DE  
INFECCIONES NOSOCOMIALES COMO CAUSA DE  
SEPTICEMIA Y AISLAMIENTO BACTERIANO EN  
PACIENTES CON PÉNFIGO VULGAR EN EL  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

**P R E S E N T A :**

**DRA. DIANA YENIRE CONTRERAS RODRÍGUEZ**

**ASESOR DE TESIS:  
DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO:  
DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA**



**MÉXICO, D.F.**

**2011**



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.

**“EVALUACIÓN DE LA FRECUENCIA DE INFECCIONES NOSOCOMIALES COMO  
CAUSA DE SEPTICEMIA Y AISLAMIENTO BACTERIANO EN PACIENTES CON PÉNFIGO  
VULGAR EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

**Dr. Francisco González Martínez**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

Hospital General de México, O.D.

**Dra. Rosa María Ponce Olivera**

**PROFESOR TITULAR Y JEFE DE SERVICIO**

Dermatología

Hospital General de México, O.D.

**TUTOR DE TESIS**

**DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ**

Médico adscrito al Servicio de Dermatología

Hospital General de México

**COTUTOR DE TESIS**

**DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA**

Jefa del Servicio de Dermatología

Hospital General de México

**AUTOR DE TESIS**

**DRA. DIANA YENIRE CONTRERAS RODRÍGUEZ**

## **Dedicatorias**

**A mis padres,  
por su inmenso amor y apoyo incondicional,  
por ser mis maestros en la vida.**

**A mi mamá,  
por tu entrega,  
tu vitalidad y por ser mi mejor ejemplo de fortaleza.**

## **Agradecimientos**

**A Dios por todas sus bendiciones.**

**Al Dr. Tirado por sus enseñanzas,**

**su tiempo, su motivación y entusiasmo sin igual.**

## INDICE

<b>RESUMEN ESTRUCTURADO</b>	<b>1</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>3</b>
<b>PARTE I. MARCO TEORICO</b>	
1. GENERALIDADES	4
1.1. Introducción	4
1.2. Antecedentes históricos	5
1.3. Clasificación	6
2. PENFIGO VULGAR	
2.1. Definición	7
2.2. Epidemiología	8
2.3. Etiología y fisiopatogenia	8
2.4. Manifestaciones clínicas	15
2.5. Histopatología e inmunopatología	15
2.6. Tratamiento	16
2.7. Fases de la respuesta terapéutica	17
2.8. Complicaciones y hemocultivos	18
<b>PARTE II. MATERIAL Y METODOS</b>	
1. Planteamiento del problema	22
2. Justificación	23
3. Objetivo	
3.1. General	24
3.2. Específicos	24
4. Metodología	
4.1. Tipo y diseño del estudio	25
4.2. Población y tamaño de la muestra	26
4.3. Criterios de selección	
4.3.1. Criterios de inclusión	28
4.3.2. Criterios de no inclusión	28
4.4. Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas	29
4.5. Procedimiento	31
5. Análisis estadístico	32
6. Aspectos éticos y de bioseguridad	32
7. Resultados	33
8. Discusión	47
9. Conclusiones	51

**PARTE III. REFERENCIAS** \_\_\_\_\_ 53

**PARTE IV. ANEXOS**

Anexo A. Hoja de datos \_\_\_\_\_ 63  
Anexo B. Hoja de aprobación del comité de investigación y ética \_\_\_\_\_ 64

**TABLAS Y GRAFICOS**

Tabla 1. Clasificación clásica del Pénfigo \_\_\_\_\_ 6  
Tabla 2. Anticuerpos en el Pénfigo \_\_\_\_\_ 7  
Tabla 3. Distribución por grupos etarios \_\_\_\_\_ 35  
Tabla 4. Distribución de los grupos \_\_\_\_\_ 39  
Tabla 5. Comparación de pacientes con Pénfigo vulgar que sobrevivieron y fallecieron \_\_\_\_\_ 43  
Gráfica 1. Distribución por género en la población total estudiada \_\_\_\_\_ 33  
Gráfica 2. Distribución por géneros en el grupo 1 \_\_\_\_\_ 34  
Gráfica 3. Distribución por géneros en el grupo 2 \_\_\_\_\_ 34  
Gráfica 4. Porcentaje de distribución por grupos etarios \_\_\_\_\_ 35  
Gráfica 5. Distribución de cultivos en la población total \_\_\_\_\_ 36  
Gráfica 6. Distribución de cultivos por grupo bacteriano en el grupo 1 \_\_\_\_\_ 36  
Gráfica 7. Distribución de cultivos por grupo bacteriano en el grupo 2 \_\_\_\_\_ 37  
Gráfica 8. Aislamiento bacteriano en la población total \_\_\_\_\_ 37  
Gráfica 9. Aislamiento bacterianos en el grupo 1 \_\_\_\_\_ 39  
Gráfica 10. Aislamiento bacteriano en el grupo 2 \_\_\_\_\_ 39  
Gráfica 11. Distribución de cultivos por grupo bacteriano en paciente del grupo 1 que fallecieron \_\_\_\_\_ 40  
Gráfica 12. Aislamiento bacteriano en pacientes finados con Pénfigo vulgar \_\_\_\_\_ 40  
Gráfica 13. Distribución de fallecimientos por género \_\_\_\_\_ 41  
Gráfica 14. Distribución de cultivos por grupo bacteriano en paciente del grupo 1 que vivieron \_\_\_\_\_ 41  
Gráfica 15. Aislamiento bacteriano en paciente vivos con Pénfigo vulgar \_\_\_\_\_ 42  
Gráfica 16. Distribución de sobrevivientes por género \_\_\_\_\_ 42  
Gráfica 17. Distribución de antibióticos con mayor sensibilidad a *Pseudomonas aeruginosa* \_\_\_\_\_ 44  
Gráfica 18. Distribución de antibióticos con menor sensibilidad a *Pseudomonas aeruginosa* \_\_\_\_\_ 44  
Gráfica 19. Distribución de antibióticos con mayor sensibilidad a *Klebsiella pneumoniae* \_\_\_\_\_ 45  
Gráfica 20. Distribución de antibióticos con menor sensibilidad a *Klebsiella pneumoniae* \_\_\_\_\_ 45  
Gráfica 21. Distribución de antibióticos con mayor sensibilidad a *Staphylococcus aureus* \_\_\_\_\_ 46  
Gráfica 22. Distribución de antibióticos con menor sensibilidad a *Staphylococcus aureus* \_\_\_\_\_ 46

## **RESUMEN ESTRUCTURADO**

### **Antecedentes**

El pénfigo vulgar es una enfermedad ampollosa autoinmune que afecta la piel y mucosas, puede llegar a comprometer el estado general y generar un alto índice de morbilidad y en ocasiones mortalidad si no recibe tratamiento oportuno. Las complicaciones más frecuentes son las infecciones. Se dispone de escasa evidencia científica que informe sobre el aislamiento bacteriano y los patrones de sensibilidad de pacientes con infecciones nosocomiales asociados a pénfigo vulgar, además, no existen estudios que comparen pacientes hospitalizados a causa de pénfigo vulgar con pacientes por otras enfermedades a fin de valorar si existe diferencia en las causas de septicemia y su asociación con la mortalidad.

### **Material y método**

Estudio retrospectivo, analítico, descriptivo y observacional. La población estudiada fue de pacientes que cursaron con infección nosocomial con septicemia durante su estancia en el Hospital General de México. Se incluyeron 224 pacientes, el grupo 1 correspondió a pacientes con pénfigo vulgar (43 pacientes) y el grupo 2 a pacientes con otras enfermedades (181 pacientes). Se analizó lo reportando en los hemocultivos, correspondiente al Gram así como el aislamiento bacteriano, al grupo 1 se le evaluó además el patrón de sensibilidad y la asociación con fallecimiento.

## **Resultados**

La edad promedio fue de 38.6 años, hubo predilección por el sexo femenino con un 59%. Se realizaron en total 224 hemocultivos, de los cuales 61% fue por Gram negativos y 39% por Gram positivos, los datos encontrados fueron semejantes en ambos grupos. El orden de frecuencia de las bacterias fue similar en los 2 grupos, correspondiendo a *Pseudomonasaeruginosa* (38%), *Staphylococcus aureus* (34%), *K. pneumoniae* (17%), *Escherichia coli* (6%) y *Streptococcus sp.* (5%). En el grupo de p $\acute{e}$ nfigo vulgar falleci $\acute{o}$  el 35% de los pacientes. De los pacientes que murieron, el 73% fue por bacterias Gram negativas y el 27% por Gram positivas. Los patrones de sensibilidad de las bacterias Gram negativas mostraron una mayor sensibilidad a ceftazidima e imipenem, y una mayor resistencia a ciprofloxacino, levofloxacino, cefuroxima, cefalotina y gentamicina.

## **Conclusiones**

Los hallazgos fueron similares en ambos grupos, predominaron los agentes Gram negativos, ocupando el primer lugar *Pseudomonas aeruginosa*, tanto en frecuencia como causa de mortalidad. Es fundamental realizar hemocultivos seriados en pacientes con p $\acute{e}$ nfigo vulgar, a fin de reducir los tiempos de estancia hospitalaria y ampliar el conocimiento sobre la tendencia actual de las infecciones para iniciar esquemas de manejo, aunque emp $\acute{r}$ icos, orientados a la sensibilidad local.

## **Palabras clave**

Hemocultivos. Infecci $\acute{o}$ n nosocomial. P $\acute{e}$ nfigo vulgar. Sensibilidad antimicrobiana.

## ABREVIATURAS

- C: Complemento
- DNI: Dermatitis neutrofílica intraepidérmica
- DPS: Dermatitis pustular subcórnea
- FNT: Factor de necrosis tumoral
- ICAM: Moléculas de adhesión intercelular
- IgG: Inmunoglobulina G
- IL: Interleucinas
- INF: Interferon
- kDA: Kilodalton
- NK: Células asesinas naturales
- PF: Pénfigo foliáceo
- PV: Pénfigo vulgar

## **PARTE I. MARCO TEÓRICO**

### **1. GENERALIDADES**

#### **1.1. Introducción**

El pénfigo es un grupo de enfermedades crónicas, ampollosas, de etiología autoinmune, caracterizada por ampollas a distintos niveles de la epidermis, que al romperse dejan áreas denudadas en piel, algunos tipos pueden afectar mucosas, pueden llegar a comprometer el estado general y generar un alto índice de morbilidad y en ocasiones mortalidad si no recibe tratamiento oportuno. Histopatológicamente se caracteriza por la formación de ampollas intraepidérmicas a distintos niveles, lo que permite distinguir un pénfigo superficial y uno profundo. A la inmunofluorescencia directa e indirecta se puede demostrar la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra un complejo de antígenos blanco (frecuentemente desmogleina-3) localizados en el epitelio escamoso estratificado, principalmente el tipo IgG.<sup>1</sup>

La incidencia exacta del pénfigo a nivel mundial no se conoce. La enfermedad es mucho más frecuente en judíos que en otras poblaciones, con una incidencia de 1.6 por 100,000 habitantes (Jerusalén), comparada con la que tenemos en América, en Estados Unidos la incidencia del PV es de 0.5-1 por millón de habitantes por año. En México no hay estudios de incidencia o prevalencia, aunque a nivel hospitalario vemos una frecuencia en aumento.<sup>2</sup>

El mecanismo de autoinmunidad, presente en el pénfigo, se ve favorecido por la susceptibilidad genética, que actualmente se considera un proceso multifactorial, ya que no todos los individuos con genotipo susceptible desarrollan autoinmunidad. Para el desarrollo de este mecanismo se ven involucrados una serie de procesos simultáneos como la activación de células T y B, la pérdida de la supresión inmunológica, los efectos hormonales y los factores genéticos. <sup>3</sup>

## **1.2. Antecedentes históricos**

El seguir los pasos del conocimiento sobre el pénfigo es recorrer un poco la historia de la medicina para el mundo occidental. Su historia se remonta a la antigüedad, en la antigua Grecia, con Hipócrates (377 Ac), él crea la palabra *pemphigus*, como está descrito en su segundo libro sobre Las Epidemias, refiriéndose a unas “elevaciones llenas de humor seroso que aparecen acompañadas de fiebre, padeciéndolas sobre todo las mujeres y los niños durante los calores del verano”. Galeno (199 aC), gran admirador y seguidor de Hipócrates, continuó utilizando la palabra pénfigo para designar cualquier erupción ampollosa. Algunas fechas muestran el desarrollo progresivo del concepto de pénfigo en lo que respecta al plan clínico: Cazenave describe sobre el pénfigo foliáceo (1884); Duhrin separa la dermatitis herpetiforme del grupo de pénfigo (1886); Neumann describe el pénfigo vegetante (1886); Nikolsky describe su signo en cinco casos de pénfigo foliáceo (1890); Cerqueira describe el pénfigo brasileño endémico denominado "fogo selvagem" por Vieira en 1940; Senear y Usher describen un tipo poco común de pénfigo que presenta los síntomas del

lupus eritematoso (1926); los hermanos Halley describen el pénfigo crónico benigno familiar (1939).<sup>4</sup>

En 1880, Auspitz había descrito la acantolisis, sin embargo este signo histológico quedó ignorado. La clave ausente para el diagnóstico sería aportada por Aquiles Civatte en 1943 quien, por primera vez, estableció que la acantolisis descrita seis decenios antes por Auspitz es el argumento formal para diferenciar el pénfigo de la dermatitis herpetiforme, del eritema polimorfo, así como de otras dermatosis ampollasas. En 1953, Lever confirma estos trabajos. En los decenios siguientes se hicieron nuevos descubrimientos en el ámbito inmunológico y esto se logró a través de la microscopía electrónica. En primer lugar, el descubrimiento, por Beuther y Jordon, de anticuerpos específicos del pénfigo (1964); luego vienen las descripciones del pénfigo asociado a la miastenia y del pénfigo paraneoplásico.<sup>5</sup>

### 1.3. Clasificación

Esencialmente puede ser clasificado en cuatro grandes grupos: (Tabla 1)<sup>6</sup>

<b>TIPO</b>	<b>SUBTIPOS</b>
<b>Pénfigo vulgar</b>	Pénfigo vegetante: localizado Tipo Hallopeau Tipo Neumann Inducido por drogas
<b>Pénfigo foliáceo</b>	Pénfigo eritematoso: localizado Fogo salvage: Endémico Inducido por drogas
<b>Pénfigo paraneoplásico</b>	
<b>Pénfigo IgA</b>	Dermatosis pustular subcórnea Dermatosis neutrofílica intraepidérmica

Tabla 1. Clasificación clásica del Pénfigo.

La clasificación clásica basada en las características clínicas e histopatológicas muestra una marcada concordancia con la clasificación actual basada en el análisis molecular de antígenos. Es de interés señalar que las características clínicas e histológicas varían de acuerdo a las diferencias en las moléculas de antígenos y subclases de inmunoglobulinas.<sup>7</sup> (Tabla 2)

Enfermedad	AutoAc	Antígenos	Peso molecular (kDs)
<b>Pénfigo vulgar</b>			
<i>Mucoso dominante</i>	IgG	Desmogleína 3	130
<i>Mucocutáneo</i>		Desmogleína 3	130
		Desmogleína 1	160
<b>Pénfigo foliáceo</b>	IgG	Desmogleína 1	160
<b>Pénfigo paraneoplásico</b>	IgG	Desmogleína 3	130
		Desmogleína 1	160
		Plectina	500
		Desmoplaquina II	250
		Envoplaquina	210
		Periplaquina	190
<b>Pénfigo IgA</b>	IgA		
<i>DPS</i>		Desmocolina 1	100/110
<i>DNI</i>		¿?	¿?

Tabla 2. Anticuerpos en el Pénfigo

## 2. PÉNFIGO VULGAR

### 2.1. Definición

El pénfigo vulgar es una enfermedad mucocutánea, de carácter autoinmune que se manifiesta con lesiones ampollosas. Histológicamente la enfermedad se caracteriza por una separación entre los queratinocitos (acantolisis) que tiene lugar en la capa suprabasal de la epidermis. La ruptura de las uniones intercelulares está mediada por la acción de anticuerpos tipo IgG, que actúan contra la estructura de los

desmosomas, más específicamente sobre la desmogleína-3, una proteína de la familia de las cadherinas.<sup>8</sup>

## **2.2. Epidemiología**

Es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia variable de 0.076 por 100 000 habitantes en Finlandia a 1.61 por 100 000 habitantes en Jerusalén, con un rango promedio de 0.5-1 casos por cada 1 000 000 habitantes a nivel mundial, afecta por igual a hombres y mujeres. Se presenta por lo general en adultos de 40 a 60 años, sin embargo el rango de edad es variable, habiéndose reportado casos en niños y ancianos.<sup>9</sup>

En México no se cuenta con estudios epidemiológicos sobre pénfigo. En el año 2002, Paredes y cols., en un estudio de 200 pacientes con pénfigo, encontraron una relación hombre: mujer de 1:1.2, con una edad de inicio de la enfermedad entre los 30 y 40 años; predominó el pénfigo vulgar en 73.5% de los casos; la cavidad oral se encontró involucrada en el 62% de los pacientes; los datos concuerdan con lo reportado en la literatura mundial.<sup>10</sup>

## **2.3. Etiología y fisiopatogenia**

La etiología del pénfigo vulgar no es del toda conocida, pero se sabe que es debida a un proceso autoinmune, la sintomatología y los caracteres demográficos observados en el pénfigo en diversos países han implicado a factores genéticos y ambientales que contribuyen a la etiopatogenia. 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. Los genes del HLA de clase II tienen un papel importante en la inmunopatogenia del pénfigo, lo demuestra la alta frecuencia de antígeno HLA-A10, en judíos de HLA-DR4 (90%), en población asiática se ha involucrado al HLA-DR6 y en mexicanos con HLA-DR14 y DR-10 en pénfigo vulgar y HLA-DR1 en el seborreico.<sup>11</sup>

Se ha publicado la existencia de pénfigo en únicamente uno de los gemelos monocigotos, observación 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.<sup>12,13</sup>

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 (captopril, penicilamina, piritinol, piroxicam, tiamazol), los casos de PV son cada vez más frecuentes y se asocian con fármacos del grupo no-tiol (cefalosporinas, penicilinas y derivados, rifampicina, fenobarbital, levodopa, propranolol). La mayoría de los casos mejoran al suspender la medicación responsable, pero aproximadamente una tercera parte de los inducidos por d-penicilamina necesitan tratamiento esteroideo para controlar la enfermedad.<sup>14</sup>

Algunos autores han sugerido que los alimentos con una estructura molecular semejante al grupo tiol de los medicamentos como los derivados del ajo y cebolla pueden desencadenar el pénfigo. Los alimentos con grupos isotiocianatos como la mostaza, los fenoles como el aspartamo usado como edulcorante natural o los taninos como la mandioca y el mango, también se han implicado.<sup>15,16</sup>

También los factores ambientales se han involucrado, tanto el PF como el PV se han exacerbado después de exposición a la luz ultravioleta, ya sea por exposición solar, fototerapia UVB o PUVA, secundario a la liberación de IL1 y proteínas reactantes de fase aguda que incrementan el depósito de IgG en la piel.<sup>17-21</sup>

En las últimas décadas numerosos e importantes avances han permitido un conocimiento más detallado de la fisiopatología de los diferentes tipos de pénfigo. La estructura epidérmica primariamente implicada en el pénfigo es el desmosoma, una de cuyas funciones es el mantenimiento de las uniones intercelulares intraepidérmicas.<sup>22-25</sup>

Estos desmosomas están compuestos por proteínas (moléculas de adhesión) de dos tipos: a) Glicoproteínas de transmembrana: Desmogleína 1, 2 y 3 (con peso molecular de 160 y 130 kDa) y Desmocolina 1 y 2 (con peso molecular de 105 y 115 kDa) y b) Proteínas citoplasmáticas de la placa: Desmoplaquina 1, 2 y 3 (de 250 y 210 kDa) y Placoglobina (de 85 kDa).<sup>26</sup>

Esas glicoproteínas presentes en las uniones intercelulares, muestran similitud estructural con las cadherinas, por lo que se considera que forman parte de la misma

superfamilia de este tipo de moléculas. Las cadherinas son moléculas de adhesión dependientes del calcio, cuya función es mediar la adhesión intercelular, producir cambios morfológicos, y permitir el reconocimiento selectivo entre una misma línea celular.<sup>27,28</sup>

Estas son diferentes entre sí, en cuanto a estructura y función, por lo que se han clasificado en dos tipos: Cadherinas clásicas de las uniones adherentes y Cadherinas desmosomales, dentro de éstas se encuentran las glicoproteínas de membrana (desmocolinas y desmogleínas) y de la placa citoplasmática (desmoplaquinas y placoglobinas).<sup>29-32</sup>

La evidencia inmunológica y molecular ha demostrado que los antígenos del pénfigo se dirigen contra desmogleínas. En 1987, el grupo de Stanley demostró que los autoanticuerpos en el pénfigo foliáceo reconocen a la desmogleína 1 de 160 kDa, y en el pénfigo vulgar a la desmogleína 3 de 130 kDa.<sup>33</sup>

La fisiopatología es caracterizada por la producción de autoanticuerpos contra las moléculas de adhesión de los queratinocitos, originando acantolisis.<sup>34</sup>

La formación de ampollas en el pénfigo vulgar ocurre en la porción suprabasal de la epidermis. Hay diferencias histológicas en el sitio de localización de ampollas en el pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo, y se explica por la presencia de las desmogleínas. Los estudios sobre la distribución en la piel normal de la desmogleína 1 y 3 han demostrado que la desmogleína 1 se expresa en las capas superiores 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. Todos los pacientes con PV tienen anticuerpos anti-desmogleína 3 y algunos también contra desmogleína 1. El PV con predominio de lesiones mucosas tiene anticuerpos contra la desmogleína 3 y cuando aparecen lesiones cutáneas, presenta también anticuerpos contra la desmogleína 1, a diferencia del pénfigo foliáceo donde la alteración es dirigida a desmogleína 1 desarrollándose solo ampollas superficiales pero no en mucosas.<sup>35-37</sup>

Los enfermos con PV poseen autoanticuerpos en la piel y en el suero frente a estructuras epidérmicas. Utilizando técnicas de inmunofluorescencia indirecta, Beutner y Jordan demostraron autoanticuerpos circulantes frente a antígenos intercelulares de la piel en 1964. Posteriormente demostraron que estos autoanticuerpos se unían a los espacios intercelulares de la epidermis utilizando la técnica de inmunofluorescencia directa. El autoanticuerpo responsable era de clase IgG.<sup>38-40</sup>

Los linfocitos T tienen un papel importante en la inducción y regulación de los niveles plasmáticos de anticuerpos en el pénfigo. Los estudios realizados *in vitro* y en animales han demostrado la necesaria colaboración entre los linfocitos T CD4 estimulados por la desmogleína 3 y las células B para inducir la producción de anticuerpos. En pacientes con PV se han detectado tanto linfocitos Th1 como Th2 específicos contra la desmogleína 3, con niveles constantes aumentados de Th2 en las distintas fases y predominio de los Th1 en la fase activa crónica.<sup>41,42</sup>

La ruptura final de las uniones intercelulares pueda ser debida a la acción directa de los anticuerpos sobre las desmogleínas del queratinocito que puede condicionar el deterioro estérico de la desmogleína 3 y, como consecuencia, interferir en la función de adhesión intercelular o con su papel de ensamblaje de los desmosomas.

Las células T cooperadoras producen una mezcla de citocinas como IL-4, 5, 8, 10 e IFN  $\gamma$ , que activan a las células B. Las células T que secretan citocinas Th1 (IL2, IFN  $\gamma$  e IL 12) estimulan a las células B para producir IgG1 y las citocinas Th2 (IL4, 5, 10 y 13) inducen a las células B para generar IgG4. Las células B activadas inician la producción de IgM, cambiando todos los isotipos de IgG, que interactúan con las desmogleínas, generando hidratos estéricos en la adhesión de las desmogleínas, inhibiendo su integración a los desmosomas, generando acantolisis.<sup>43-45</sup>

El isotipo de IgG relacionado con estos cambios es la IgG4 que reconoce al epítoto conformacional de la desmogleína, en tanto el isotipo IgG1 se asocia a la remisión de la enfermedad. En el PV la IgG4 se encuentra dirigida principalmente contra Dsg3, mientras que la Dsg1, desmoplaquina 1, placoglobina y filamentos de queratina permanecen unidos al desmosoma, generando desmosomas que carecen de Dsg3 produciéndose la acantolisis en la porción inferior de la epidermis.<sup>46,47</sup>

Las citocinas desempeñan un papel trascendental en la autoinmunidad. Las citocinas asociadas mas estudiadas son la IL-10, IL-8 y el INF  $\gamma$ , lo cual indica que el PV presenta un mecanismo inmunológico de tipo Th1. Estas citocinas inducen la activación de linfocitos B para proliferar y diferenciarse produciendo anticuerpos

antidesmogleína, que clínicamente se observa en un incremento de la aparición de ampollas.<sup>48</sup>

La IL-18 es una de las citocinas proinflamatorias relacionada como marcador de actividad en enfermedades inmunológicas. La presencia de altas concentraciones de IL-18 en estas enfermedades habla de una marcada participación de la respuesta Th1, reflejando que el queratinocito participa activamente en el desarrollo de esta inmunidad. Es secretada por las células de Kupffer y los macrófagos activados, y en combinación con IL-12 inducen la producción de IFN  $\gamma$  en células T activadas y en células NK, así como de FNT alfa e IL-1.<sup>49,50</sup>

En un estudio se evaluó la concentración plasmática de la interleucina 18 como marcador de actividad de pénfigo vulgar encontrándose en mayores concentraciones que en individuos sanos y dichos niveles se correlacionaron con la severidad de la enfermedad. El monitoreo de la IL-18 refleja la actividad del pénfigo vulgar ya que es responsable de favorecer la preservación del proceso autoinmune al generar IFN  $\gamma$ , FNT  $\alpha$ , IL-1, aumentar la expresión del ligando Fas en los linfocitos T activados y células NK, inducir apoptosis a través de un mecanismo de la vía Fas/FasL, además de favorecer la expresión de ICAM-1 que desempeña un papel importante en la respuesta inmune mediada por células y en la eliminación de microorganismos invasores.<sup>51</sup>

## **2.4. Manifestaciones clínicas**

La forma de comienzo del cuadro ocurre en un porcentaje elevado de los casos, alrededor del 50-70% con lesiones mucosas, la mucosa más afectada es la bucal (80-90%). En la mucosa yugal las lesiones se constituyen de exulceraciones irregulares, grandes y extensas, que dejan al descubierto una mucosa hiperémica, o a veces cubiertas de material fibrinoide. En los labios pueden existir erosiones y costras.<sup>52-54</sup>

Las lesiones cutáneas aparecen meses o años después de las lesiones mucosas y a veces de forma simultánea, se caracteriza por la aparición de ampollas flácidas de contenido seroso, que al romperse dejan exulceraciones y costras melicericosanguíneas. Presenta signo de Nikolsky y de Asboe-Hansen positivos. Un dato típico de la enfermedad es el signo de Nikolsky que se considera positivo cuando al ejercer una suave presión en un sitio de piel de apariencia sana se produce desprendimiento por separación de la epidermis.<sup>55-58</sup>

## **2.5. Histopatología e inmunopatología**

Las ampollas bien establecidas son intraepidérmicas suprabasales con acantolisis, el techo está formado por la epidermis, la cavidad contiene las células acantolíticas redondeadas, con núcleos hipercromáticos grandes y citoplasma homogéneo, en el piso se aprecia una sola hilera de células basales denominadas vellosidades que dan un aspecto en “hilera de lápidas”.<sup>59</sup>

La demostración del depósito intercelular de IgG alrededor de los queratinocitos por inmunofluorescencia directa en piel perilesional es una prueba sensible y específica que confirma el diagnóstico de pénfigo. En el PV el depósito de anticuerpos es suprabasal, con depósito de IgG en el 100% y de C3 en el 50% de los pacientes, dando una imagen en “panal de abejas”.<sup>60,61</sup>

La inmunofluorescencia indirecta confirma la existencia de anticuerpos circulantes, habitualmente IgG en el suero de la mayoría de los enfermos.<sup>62</sup>

## **2.6. Tratamiento**

En cuanto al tratamiento grandes progresos se han logrado con el entendimiento de la fisiopatogenia. Existe una clara evidencia científica de la efectividad de los corticoides en el tratamiento del pénfigo. Sin embargo, la pauta de administración óptima o la introducción de la terapia adyuvante no están estandarizadas. Los estudios controlados del tratamiento del pénfigo son escasos, a menudo se utilizan varios medicamentos, la respuesta al tratamiento no es inmediata, el seguimiento de los pacientes es corto y los tratamientos en muchos casos se establecen sobre la base de las interpretaciones individuales de la literatura médica junto con la experiencia personal de cada autor. La eliminación de los posibles factores desencadenantes, la ingesta de una dieta hipercalórica rica en proteínas y el abordaje de las complicaciones clínicas que aparezcan en la evolución son aspectos importantes que deben tenerse en cuenta.<sup>63-66</sup>

Antes del uso de los corticoesteroides sistémicos, la mortalidad era del 50% a los 2 años y del 100% a los 5 años. La mejora del pronóstico pudiera ser debida a un diagnóstico y una terapia más temprana de la enfermedad, así como a una mejor utilización de los esteroides orales.<sup>67</sup>

Los corticoesteroides son administrados generalmente por vía oral a dosis de prednisona de 1mg/kg/día o en pulsos, con o sin medicamentos adyuvantes. Los inmunosupresores (azatioprina, metotrexate, ciclofosfamida, mofetil micofenolato, metotrexate, inmunoglobulinas intravenosas, dapsona) forman parte de la terapia adyuvante y son de gran valor ya que permiten reducir la dosis de mantenimiento de prednisona, actuando como ahorradores de esteroides. La azatioprina es uno de los medicamentos más ampliamente utilizados, se han obtenido remisiones entre el 28 - 45 % de los pacientes. La dosis utilizada es de alrededor de 1-2 mg/kg/día.<sup>68,69</sup>

## **2.7. Fases de la respuesta terapéutica**

La finalidad del tratamiento en el pénfigo es inducir una remisión completa que permita suspender el tratamiento y reducir los efectos secundarios a los mínimos posibles.<sup>70</sup>

Ello se consigue en tres fases: 1) Fase de control, la intensidad del tratamiento se incrementa rápidamente hasta conseguir suprimir la actividad de la enfermedad y la formación de nuevas ampollas, 2) Fase de consolidación, durante la cual la dosis necesaria para el control de la actividad del pénfigo es mantenida hasta que la mayor parte de las lesiones (80%) han desaparecido, y 3) Fase de mantenimiento, ocurre

cuando las dosis de tratamiento se descienden paulatinamente hasta conseguir el nivel más bajo de tratamiento que suprime la aparición de nuevas lesiones, con el objetivo de suspender el tratamiento que puede conseguirse en la mayor parte de los enfermos. Recaída se define por la aparición de 3 o más ampollas nuevas en una semana, o por la extensión de las lesiones establecidas, en un paciente que ha logrado el control de la enfermedad. Fracaso del tratamiento, se define como la falta de control de la actividad de la enfermedad con tratamientos sistémicos a dosis terapéuticas.<sup>71-72</sup>

## **2.8. Complicaciones y hemocultivo**

Las complicaciones más frecuentes son las infecciones, seguidas de descontrol metabólico. En los últimos años, la mortalidad y morbilidad relacionadas a infecciones nosocomiales se ha incrementado debido al aumento de la resistencia antibiótica. La sepsis bacteriana es una de las principales causas de muerte.<sup>73-75</sup>

La mortalidad por pénfigo vulgar fue de 46% entre 1949 y 1959 y el 24% entre 1960 y 1970. La mortalidad global para todos los tipos de pénfigo fue del 32%. En las últimas décadas la mortalidad estimada del pénfigo es inferior al 10%, pero ésta es usualmente resultado de efectos secundarios de altas dosis de esteroides o de drogas inmunosupresoras.<sup>76,77</sup>

En el impétigo ampolloso las toxinas exfoliativas A y B producidas por *Staphylococcus aureus* causan una separación de la desmogleína 1 en la superficie

de la epidermis. Esto se puede comparar con el efecto de los autoanticuerpos antidesmogleína 1 y 3 en el pénfigo y puede ser un factor potenciador del efecto de estos anticuerpos.<sup>78</sup>

En una serie de casos se examinaron los registros de pacientes con pénfigo ingresados en la unidad de dermatología del Hospital Universitario Ibn Sina de Rabat, Marruecos entre 1989 y 2004. Se compararon los pacientes con y sin infecciones, así como los pacientes con y sin infecciones bacterianas graves. De los 141 pacientes incluidos el 68% desarrolló una infección. Las infecciones bacterianas se presentaron en el 52% de los casos, micóticas en el 50%, herpética en 19% y parasitarias en el 1.5%. Fueron más frecuentes en el grupo tratado con inmunosupresores y en pacientes con diabetes inducida por esteroides. La muerte fue significativamente más frecuente en los infectados ( $p = 0.01$ ), especialmente aquellos con infecciones bacterianas severas ( $p < 0.001$ ).<sup>79</sup>

En una publicación de la India se estudiaron 25 pacientes con pénfigo vulgar e infección cutánea, se les realizó cultivo bacteriano de piel y sensibilidad a antibióticos, la bacteria patógena más comúnmente aislada fue el *Staphylococcus aureus* coagulasa positivo en 18 pacientes, seguidos de *Streptococcus* beta hemolítico, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*; *Staphylococcus aureus* fue sensible a eritromicina, cefotaxima y lincomicina. *Pseudomonas aeruginosa* fue muy sensible a ciprofloxacino, y sensible a ceftazidima, norfloxacino, amikacina, cefotaxima.<sup>80</sup>

La causa de muerte de 13 pacientes con pénfigo se investigó mediante el análisis de los expedientes y datos de la autopsia en el hospital de UCLA entre 1965 y 1980. La infección fue la causa más frecuente de muerte, y la septicemia se encontró en nueve de los trece casos. El microorganismo más frecuente fue *Staphylococcus aureus*. La piel fue por lo general la fuente de infección. Se encontraron nueve pacientes con neumonía. Dado que los pacientes estaban siendo tratados con dosis altas de corticoesteroides a largo plazo, los signos y síntomas de inflamación estaban con frecuencia enmascarados.<sup>81</sup>

En la literatura mundial y nacional mencionan que los microorganismos más a menudo aislados en hemocultivos, por bacteriemias o septicemias, son los Grampositivos (*Staphylococcus coagulasa negativo*, *Staphylococcus aureus*), seguidos de Gramnegativos (*Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*) y levaduras.<sup>82</sup>

El hemocultivo es el estudio de elección para confirmar una bacteriemia cuando se sospecha en pacientes con o sin foco evidente de infección. La detección de bacterias en sangre tiene un papel importante en el diagnóstico del paciente febril ya que permite establecer la presencia de infección, reafirmar al clínico sobre la terapia empírica elegida así como optar por el antibiótico adecuado según el resultado del antibiograma respectivo. En la actualidad existen herramientas mucho más sofisticadas para la detección de bacterias en sangre, tales como pruebas de hibridización fluorescente y la reacción en cadena de polimerasa (PCR). Sin

embargo, en nuestro país, por costos, el hemocultivo aún constituye el método de elección.<sup>83,84</sup>

La evolución clínica de los pacientes con hemocultivos positivos depende de diversos factores, como: edad, foco de infección primaria, origen comunitario o nosocomial de la infección, tipo de microorganismos, enfermedad subyacente, estado de inmunodepresión y tratamientos antibióticos previos.<sup>85</sup>

Hasta el 30% de los pacientes recibe terapia antimicrobiana empírica inadecuada. Los patógenos causantes de estas infecciones son frecuentemente tratados con antibióticos a los que son resistentes. El desarrollo de bacteriemia entre los pacientes hospitalizados permanece aún como un problema frecuente y está asociado a numerosas consecuencias desfavorables: aumento de la tasa de mortalidad, prolongación de la permanencia intrahospitalaria, y generación de costos extras substanciales.<sup>86</sup>

## **PARTE II. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **“EVALUACIÓN DE LA FRECUENCIA DE INFECCIONES NOSOCOMIALES COMO CAUSA DE SEPTICEMIA Y AISLAMIENTO BACTERIANO EN PACIENTES CON PÉNFIGO VULGAR EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

#### **1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El pénfigo vulgar es una enfermedad ampollosa autoinmunitaria que afecta la piel y mucosas. El uso de corticoesteroides e inmunosupresores ha reducido la mortalidad a menos del 10%, pero serias comorbilidades por los efectos secundarios de estos medicamentos todavía son comunes. Las complicaciones más frecuentes son las infecciones, seguidas de descontrol metabólico. Actualmente se dispone de escasa evidencia científica que informe sobre la prevalencia de las infecciones nosocomiales asociadas a pacientes con pénfigo vulgar, de los cuales ninguno ha sido realizado en México.

En otros países norteamericanos y Europa los enfermos son habitualmente tratados de forma ambulatoria, sin embargo, en nuestro medio por razones socioeconómicas estos pacientes requieren ser hospitalizados. Hasta este momento no ha sido adecuadamente evaluada la frecuencia de infecciones nosocomiales en pénfigo vulgar, lo que a su vez constituye un factor muy asociado con la mortalidad en este grupo de pacientes, incrementando además los días de hospitalización, generando una aumento en los costos tanto de los pacientes como del hospital.

No existen estudios que comparen pacientes hospitalizados a causa de pénfigo vulgar con pacientes hospitalizados por otras enfermedades a fin de valorar si existe diferencia en las causas de septicemia y su asociaci3n con la mortalidad de los pacientes.

## **2. JUSTIFICACI3N**

La prevalencia de complicaciones asociadas a pénfigo vulgar es alta, y de ellas, las infecciones ocupan el primer lugar causando un porcentaje alto de mortalidad. La resistencia antimicrobiana tiene un papel determinante en la evoluci3n de los pacientes hospitalizados y es producida por la administraci3n de tratamientos antibi3ticos inadecuados que en gran parte de los casos no está relacionado al perfil de resistencia bacteriana local. Las infecciones por microorganismos resistentes se asocian a un incremento de la mortalidad, así como al aumento de los días de permanencia del paciente en las salas de hospitalizaci3n y cursos con múltiples antibi3ticos. La posibilidad de determinar la frecuencia de infecciones nosocomiales en estos pacientes, los principales agentes bacterianos involucrados, así como su perfil de sensibilidad antimicrobiana, permitiría tomar acciones preventivas para disminuir los tiempos de estancia hospitalaria, dando tratamientos más fundamentados y reduciendo tanto los costos de estancia prolongada como los esquemas de tratamientos costosos.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. GENERAL**

Conocer los agentes más comunes relacionados con septicemia en pacientes con pénfigo vulgar hospitalizados en el servicio de Dermatología del Hospital General de México.

#### **3.2. ESPECÍFICOS**

- Determinar el porcentaje de mortalidad secundaria a infecciones nosocomiales en pacientes con la enfermedad.
- Determinar si los agentes bacterianos causantes de septicemia en pacientes con pénfigo vulgar son distintos a los pacientes con sepsis por otras enfermedades.
- Especificar los patrones de sensibilidad antimicrobiana de las principales bacterias involucradas en sepsis en pacientes con pénfigo vulgar.
- Evaluar la relación de los agentes bacterianos con la mortalidad del paciente con pénfigo vulgar hospitalizado.

## **4. METODOLOGÍA**

### **4.1. Tipo y diseño del estudio**

Estudio retrospectivo, analítico, descriptivo y observacional. La duración del estudio fue de 6 meses a partir de la autorización del proyecto de investigación y se efectuó de acuerdo al cronograma de actividades. La recolección de datos se realizó por medio de revisión de expedientes clínicos y base de datos.

*Direccionalidad:*

Estudio retrospectivo.

*Intervención del investigador:*

Pasiva, observacional.

*Temporalidad:*

Duración de 6 meses.

*Número de poblaciones estudiadas:*

Estudio descriptivo donde se evaluaron 2 poblaciones: una correspondió a pacientes con pénfigo vulgar (casos) y la segunda a pacientes sin pénfigo vulgar (controles). Ambos grupos cursaron con infecciones nosocomiales con septicemia (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con o sin insuficiencia orgánica) durante su estancia en el Hospital General de México.

*Número de mediciones realizadas:*

Transversal (una medición).

*Método de recolección de datos:*

Se realizó una hoja de recolección de datos donde se plasmó la información encontrada a través de la revisión de expedientes clínicos de los servicios de Dermatología, de la Unidad de Terapia Intensiva y del Servicio de Urgencias, así como de la base de datos del laboratorio central y del servicio de patología del Hospital General de México.

(Anexo A)

#### **4.2. Población y tamaño de la muestra**

La población que se estudio fue de pacientes que cursaron con infección nosocomial con septicemia (confirmados por hemocultivo) durante su estancia en el Hospital General de México.

Se aplicó la fórmula de diferencias de proporciones considerando una probabilidad de aparición de infección nosocomial del 55% y en un 45% sin aparición de infección nosocomial; con un valor  $\beta$  de 10% y un valor  $\alpha$  de 5%. Estimando lo siguiente:

- Fórmula de estimación de proporción

En este caso, se realiza la estimación con una precisión de 4% ( $1 = 0.04$ ) y una confianza de 95% ( $1 - \alpha = 0.95$ ;  $\alpha = 0.05$ ; con  $Z_{\alpha} = 1.96$ )

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 P(1-P)}{i^2}$$

$$Z_{\alpha} = 1.96 \text{ (ETipo1=5\%)}$$

$$n = \frac{(1.96)^2 (0.02 (1 - 0.02))}{(0.04)^2} = \frac{(3.8416) (0.02 (0.98))}{0.0016} = \frac{(3.8416) (0.0196)}{0.0016} = \frac{0.0752}{0.0016} = 47$$

$n = 47$  expedientes de pacientes por grupo

Resultando una  $n=47$  pacientes. Se llevó a cabo un método de muestreo probabilístico, de casos consecutivos que cumplieron con los criterios de selección, hasta alcanzar el tamaño de la muestra.

Se formaron 2 grupos: el primero (43 pacientes) correspondió a expedientes de pacientes con pénfigo vulgar con infección nosocomial con septicemia (casos) y el segundo grupo (181 pacientes) fue de expedientes de pacientes con infección nosocomial con septicemia sin pénfigo vulgar (controles).

### **4.3. Criterios de selección**

#### **4.3.1. Criterios de inclusión**

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de pénfigo vulgar por criterios clínicos, histológicos e inmunológicos que presentaron infección nosocomial con bacteriemia durante su estancia en el Hospital General de México (casos).
- Expedientes de pacientes sin pénfigo vulgar u otra enfermedad inmunológica, que cursaron con infección nosocomial con bacteriemia durante su internamiento en el Hospital General de México (controles).
- Registro en el expediente de una infección, sin tener evidencia de que estuviera presente o en periodo de incubación en el momento de ingresar al hospital.
- Pacientes de cualquier género.
- Pacientes de cualquier edad.

#### **4.3.2. Criterios de no inclusión**

- Expedientes incompletos o registros de laboratorio no legibles o incompletos.
- Expedientes que registren la posibilidad de otra(s) enfermedad(es) inmunológica(s).

#### 4.4. Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

##### 1. Grupo.

- Categoría: Cualitativa.
- Escala de medición: Nominal.
- Unidad de medición: Dicotómica.
- Operacionalización: 1= Pénfigo vulgar, 2= Controles.

##### 2. Edad.

- Categoría: Cuantitativa.
- Escala de medición: Discreta.
- Unidad de medición: Años.

##### 3. Género.

- Categoría: Cualitativa.
- Escala de medición: Nominal.
- Unidad de medición: Valor numérico.
- Operacionalización: 1-Femenino2-Masculino.

##### 4. Estancia intrahospitalaria.

- Categoría: Cuantitativa.
- Escala de medición: Cronológica.
- Unidad de medición: Días.

5. Estancia en la unidad de terapia intensiva.

- Categoría: Cuantitativa.
- Escala de medición: Cronológica.
- Unidad de medición: Días.

6. Hemocultivos realizados.

- Categoría: Cuantitativa.
- Escala de medición: Discreta.
- Unidad de medición: Número de hemocultivos.

7. Tipo de bacteria por tinción Gram.

- Categoría: Cualitativa.
- Escala de medición: Nominal.
- Unidad de medición: Valor numérico.
- Operacionalización: 1-Positivo2-Negativo.

8. Tipo de bacteria aislada.

- Categoría: Cualitativa.
- Escala de medición: Nominal.
- Unidad de medición: Valor numérico.
- Operacionalización:

1-*Pseudomonas aeruginosa*.

2-*Klebsiella pneumoniae*.

3-*Staphylococcus aureus*.

4-*Streptococcus sp.*

5-*Escherichia coli*.

#### 9. Fallecimiento.

- Categoría: Cualitativa.
- Escala de medición: Nominal.
- Unidad de medición: Valor numérico.
- Operacionalización: 1-Si2-No.

#### 4.5. Procedimiento

1. El paciente fue seleccionado de los expedientes clínicos de los servicios de Dermatología, de la Unidad de Terapia Intensiva y del Servicio de Urgencias, así como de la base de datos del laboratorio central y de patología del Hospital General de México en base a criterios de selección.
2. La información obtenida (edad, género, días de estancia intrahospitalaria, días de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva, número de hemocultivos, tipo de bacteria por tinción de Gram, tipo de bacteria aislada, fallecimiento) se plasmó en la tabla de colección de datos.

3. De acuerdo al diagnóstico se dividió a los pacientes en dos grupos: pacientes con pénfigo vulgar (casos) y pacientes sin pénfigo vulgar (controles). Se uniformó que ambos grupos tuvieran diagnóstico de enfermedad nosocomial con bacteremia con o sin insuficiencia orgánica.
4. Los datos fueron confidenciales y solo fueron conocidos por los investigadores.
5. La evaluación se realizó a través de la comparación de datos entre los dos grupos.

## **5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

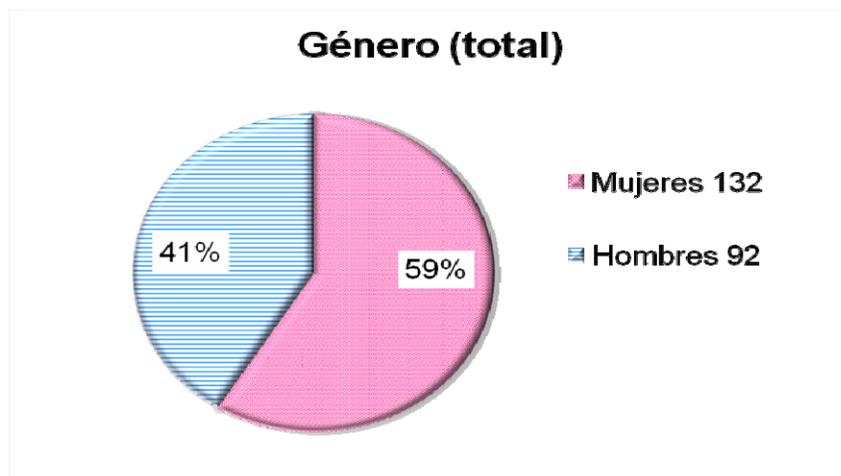
Los resultados obtenidos se registraron en listados y tablas. Se obtuvieron estadísticas descriptivas de cada grupo. Se realizó mediante análisis de los casos con datos reflejados en tablas y gráficos con método bioestadístico. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 17, versión para Windows, Chicago, Ill.

## **6. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

En el estudio la seguridad del paciente no se vio comprometida ya que es retrospectivo, la revisión se realizó directamente de los expedientes clínicos de pacientes tratados y se conservó confidencialmente la identidad de cada paciente así como los datos vertidos en los expedientes clínicos.

## 7. RESULTADOS

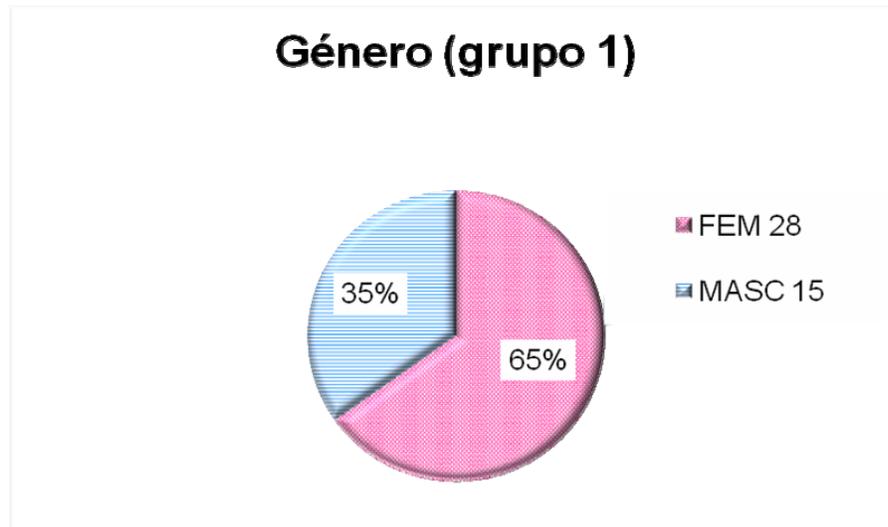
Se incluyeron un total de 224 pacientes que cumplieron con los criterios de selección, de los cuales 132 (59%) eran del sexo femenino y 92 (41%) del sexo masculino. (Gráfica 1)



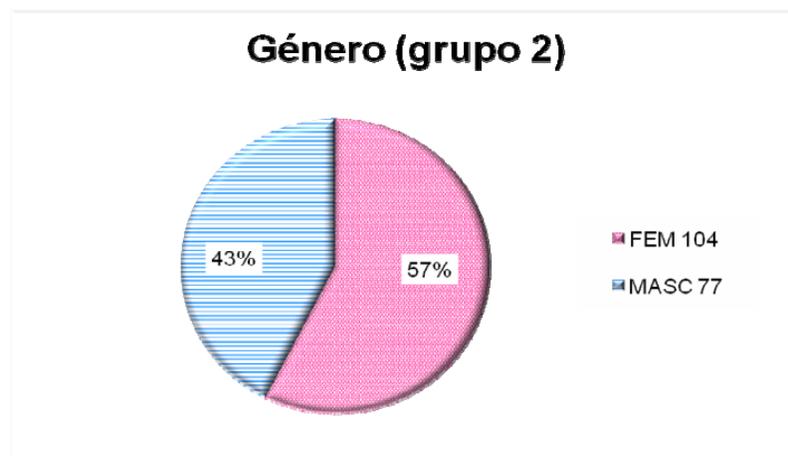
Gráfica 1. Distribución por género en la población total estudiada.

La población de estudio se dividió en 2 grupos, el grupo 1 correspondió a pacientes con pénfigo vulgar (Casos) y el grupo 2 a pacientes con otras enfermedades (Controles). A ambos grupos se les analizó lo reportando en los hemocultivos, correspondiente al Gram así como el aislamiento bacteriano. Al grupo 1 se le evaluó además los patrones de sensibilidad y la asociación con fallecimiento.

El grupo 1 estaba conformado por 43 pacientes, de los cuales 28 (65%) eran del sexo femenino y 15 (35%) del sexo masculino, y el grupo 2 por 181 pacientes donde 104 pacientes (57%) eran del sexo femenino y 77 (43%) del sexo masculino. (Gráficas 2 y 3)



Gráfica 2. Distribución por géneros en el grupo 1.



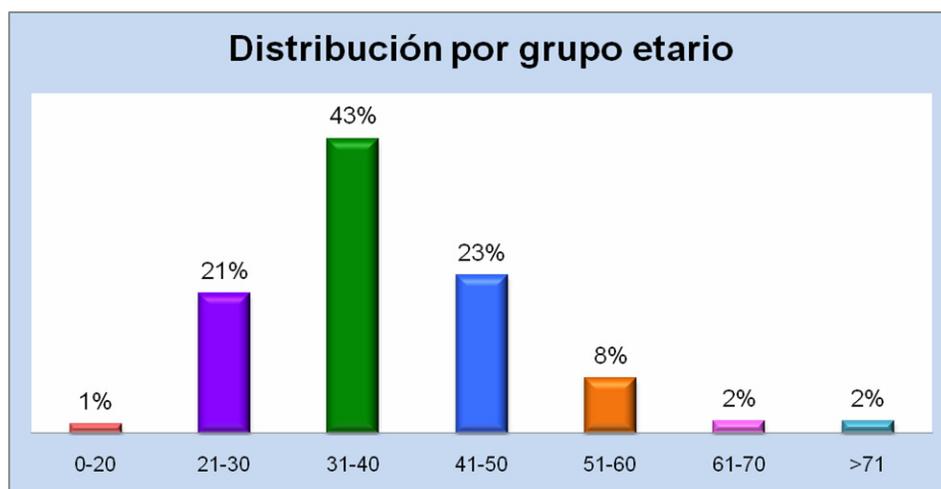
Gráfica 3. Distribución por géneros en el grupo 2.

La edad promedio de los pacientes estudiados fue de  $38.61 \pm 10.57$  años. En el grupo 1 la edad promedio fue de  $38.86 \pm 12.11$  años y del grupo 2 de  $38.37 \pm 10.2$  años.

El grupo etario que predominó fue el de 31 a 40 años (43%); el segundo grupo etario predominante fue el de 41 a 50 años (23%) y en menor porcentaje siguió el grupo de 21 a 30 años de edad. La distribución por grupos etarios de la muestra estudiada se muestra en la tabla 3 y los porcentajes en la gráfica 4.

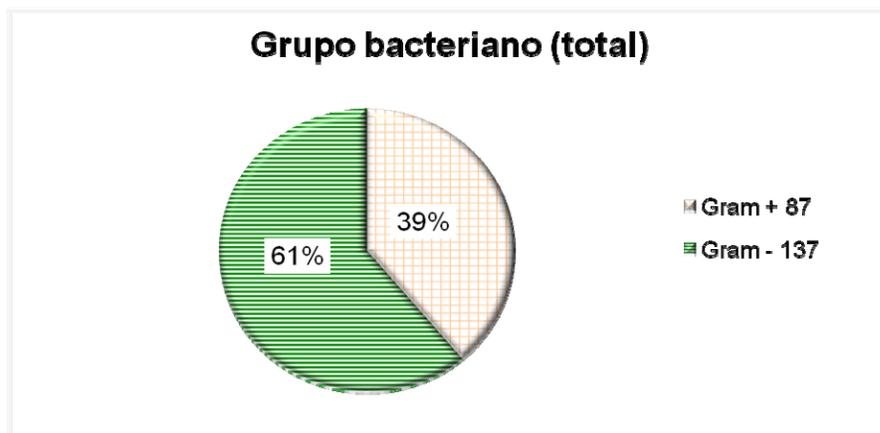
Grupo etario	Sujetos (%) n= 224
10-20	3
21-30	46
31-40	97
41-50	52
51-60	18
61-70	4
>71	4

Tabla 3. Distribución por grupos etarios.



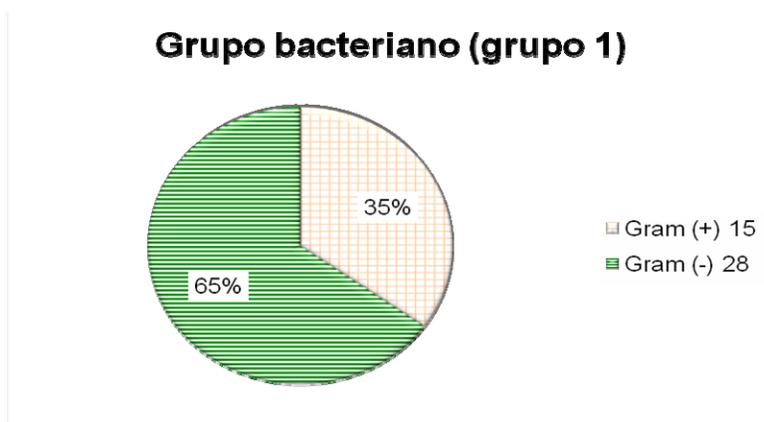
Gráfica 4. Porcentaje de distribución por grupos etarios.

El reporte de Gram en los hemocultivos se distribuyó de la siguiente forma: 87 (61%) correspondieron a Gram negativos y 137 (39%) a Gram positivos. (Gráfica 5)

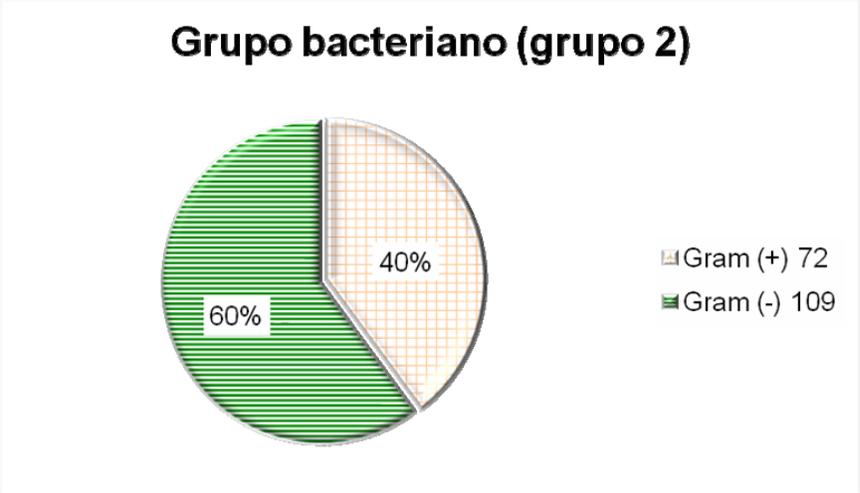


Gráfica 5. Distribución de cultivos en la población total.

En el grupo 1 se reportaron cultivos Gram positivos en 15 pacientes (35%) y Gram negativo en 28 pacientes (65%), y en el grupo 2 se documentaron cultivos Gram positivos en 72 pacientes (40%) y Gram negativos en 109 (60%). (Gráficas 6 y 7)

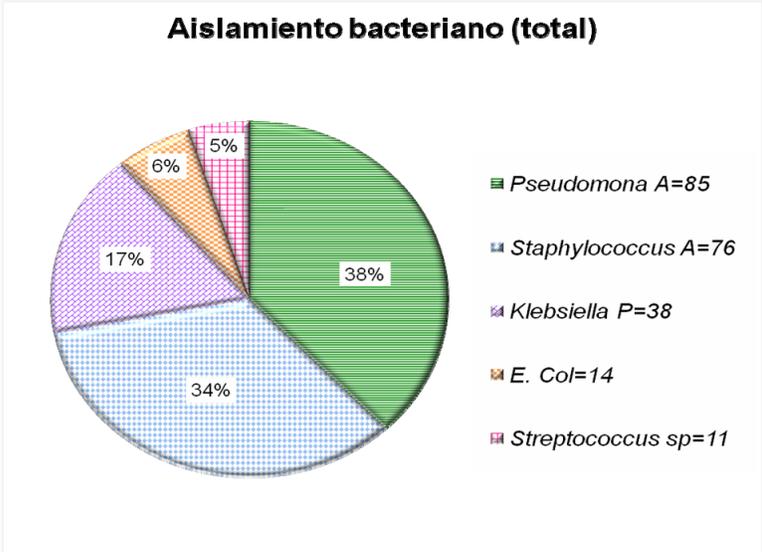


Gráfica 6. Distribución de cultivos por grupo bacteriano en el grupo 1.



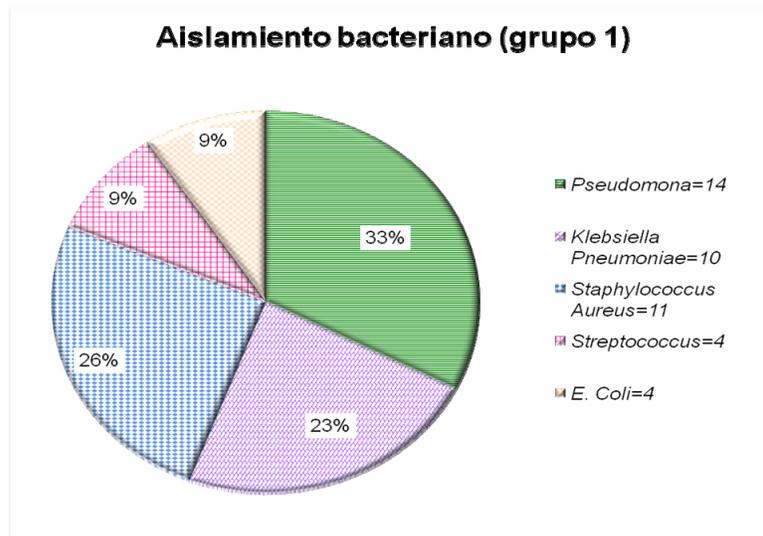
Gráfica 7. Distribución de cultivos por grupo bacteriano en el grupo 2.

Del total de 224 hemocultivos realizados, las bacterias aisladas se distribuyeron de la siguiente forma: *Pseudomonas aeruginosa* en 85 pacientes (38%), *Staphylococcus aureus* en 76 pacientes (34%), *Klebsiella pneumoniae* en 38 (17%), *Escherichia coli* en 14 (6%) y *Streptococcus sp.* en 11 pacientes (5%). (Gráfica 8)



Gráfica 8. Aislamiento bacteriano en la población total.

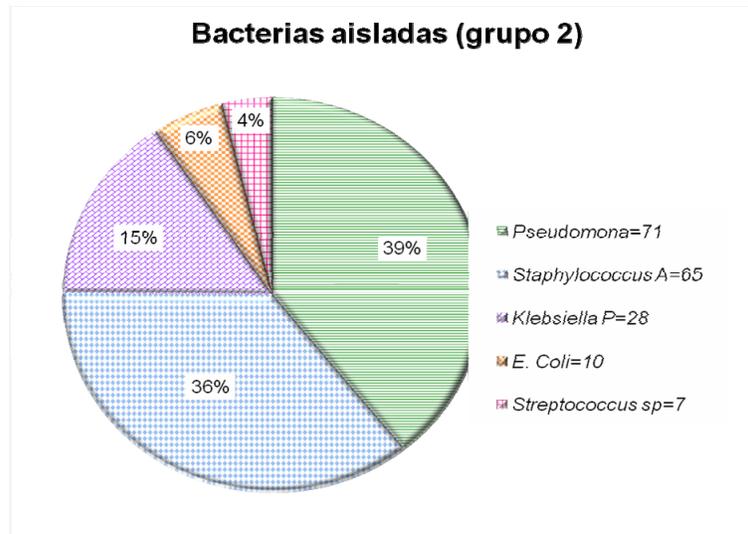
De los 96 hemocultivos del grupo 1 se aislaron las siguientes bacterias Gramnegativas: *Pseudomonas aeruginosa* en 14 pacientes (33%), *Klebsiella pneumoniae* en 10 (23%) y *Escherichia coli* en 4 pacientes (9%) y las bacterias Grampositivas correspondieron a: *Staphylococcus aureus* en 11 pacientes (26%) y *Streptococcus sp.* en 4 (9%). (Gráfica 9)



Gráfica 9. Aislamiento bacteriano en el grupo 1.

En el grupo 2 se documentaron 181 hemocultivos, de los cuales fueron Gramnegativos:

*Pseudomonas aeruginosa* en 71 pacientes (39%), *Klebsiella pneumoniae* en 28 (15%) y *Escherichia coli* en 10 (6%), en cuanto a las bacterias Grampositivas se encontró: *Staphylococcus aureus* en 65 pacientes (36%) y *Streptococcus sp.* en 7 (4%). (Gráfica 10)



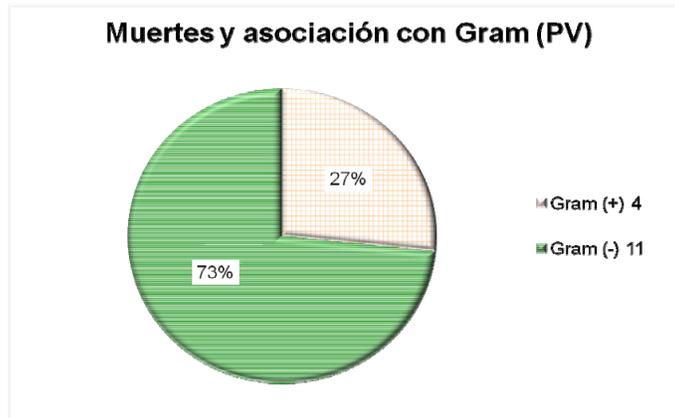
Gráfica 10. Aislamiento bacteriano en el grupo 2.

La información de la distribución de los grupos se encuentra detallada en la tabla 4.

Características	Pénfigo vulgar n= (%)	Otras enferm n= (%)	Valor <i>p</i>
Edad	38.8	38.3	NS
Género			
Femenino	28 (65%)	104 (57%)	NS
Masculino	15 (35%)	77 (43%)	NS
DEIH en Pénfigo vulgar	10	--	---
DEIH UTI en Pénfigo vulgar	8	--	---
Número de hemocultivos	2	1	---
Hemocultivos			
Gram positivos	15 (35%)	72 (40%)	NS
Gram negativos	28 (65%)	109 (60%)	NS
Bacterias aisladas			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14 (33%)	71 (39%)	NS
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10 (23%)	28 (15%)	NS
<i>Staphylococcus aureus</i>	11 (26%)	65 (36%)	NS
<i>Streptococcus sp</i>	4 (9%)	7 (4%)	NS
<i>Escherichia coli</i>	4 (9%)	10 (6%)	NS
Fallecimiento en Pénfigo vulgar	15 (35%)	--	---

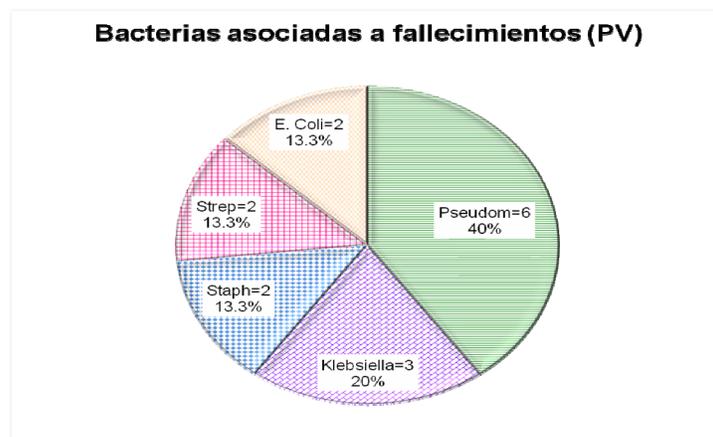
Tabla 4. Distribución de los grupos.

En el grupo 1 de pénfigo vulgar fallecieron 15 de los 43 pacientes, que correspondió a un 35%. De estos 4 (27%) fueron por bacterias Gram positivas y 11 (73%) por bacterias Gram negativas. (Gráfica 11)



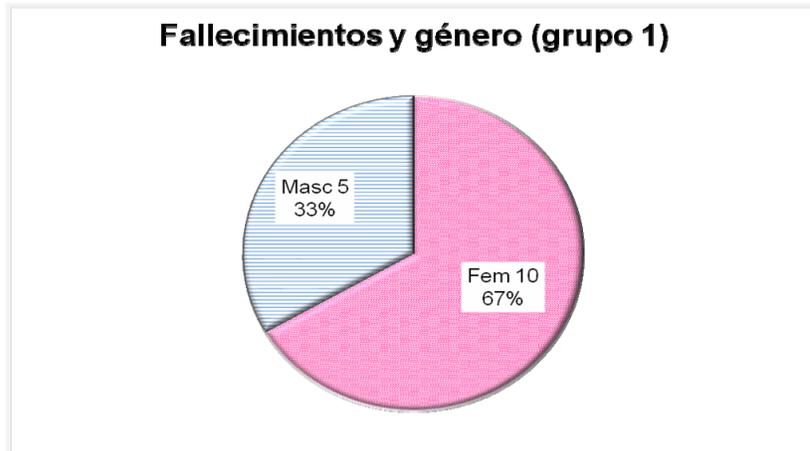
Gráfica 11. Distribución de cultivos por grupo bacteriano en paciente del grupo 1 que fallecieron.

Las bacterias encontradas en los pacientes que fallecieron fueron: *Pseudomonas aeruginosa* en 6 pacientes (40%), *Klebsiella pneumoniae* en 3 (20%), *Escherichia coli* en 2 (13.3%), en *Staphylococcus aureus* en 2 pacientes (13.3%) y *Streptococcus sp.* en 2 (13.3%). (Gráfica 12)



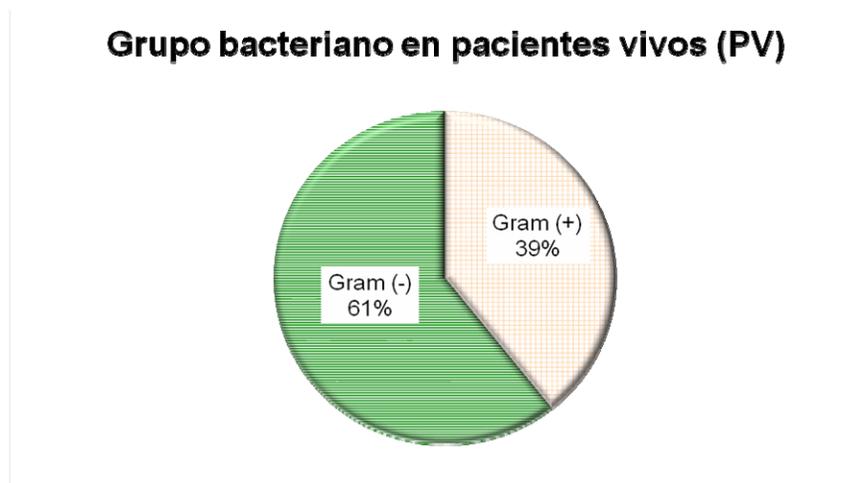
Gráfica 12. Aislamiento bacteriano en pacientes finados con Pénfigo vulgar.

En cuanto a la distribución de fallecimientos por género correspondió el 67% (n=10) a mujeres y el 33% (n=5) a hombres. (Gráfica 13)



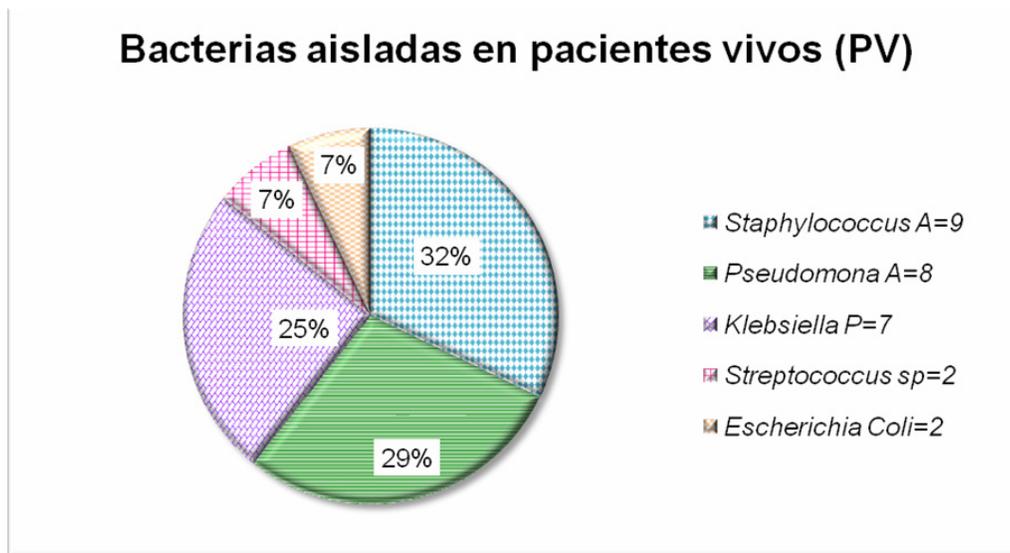
Gráfica 13. Distribución de fallecimientos por género.

La distribución de cultivos por grupo bacteriano en pacientes con pénfigo vulgar en pacientes vivos fue: Gram positivos 11(39%) y Gram negativos 17 (61%). (Gráfica 14)



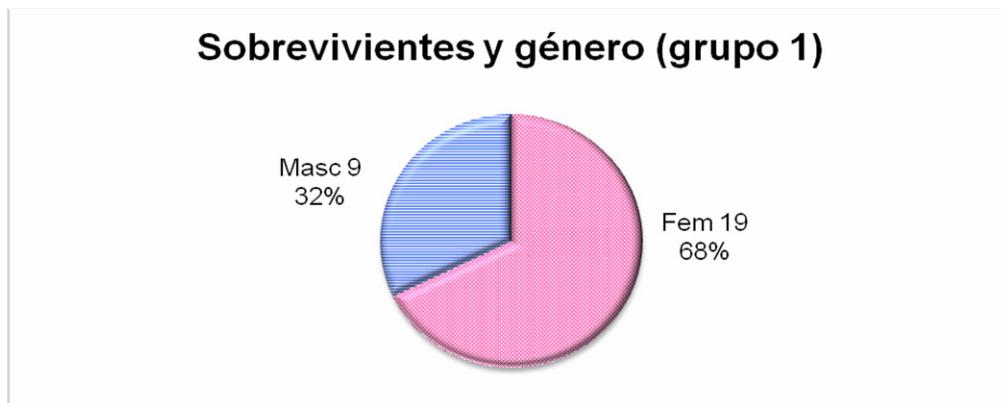
Gráfica 14. Distribución de cultivos por grupo bacteriano en paciente del grupo 1 que vivieron.

Las bacterias aisladas en el grupo 1 de pacientes que vivieron fueron: *Staphylococcus aureus* en 9 pacientes (32%), *Pseudomonas aeruginosa* en 8 (29%), *Klebsiella pneumoniae* en 7 (25%), *Streptococcus sp.* en 2 (7%) y *Escherichia coli* en 2 pacientes (7%). (Gráfica 15)



Gráfica 15. Aislamiento bacteriano en paciente vivos con Pénfigo vulgar.

De acuerdo a la distribución de sobrevivientes por género correspondió el 67% (n=18) a mujeres y el 33% (n=9) a hombres. (Gráfica 16)



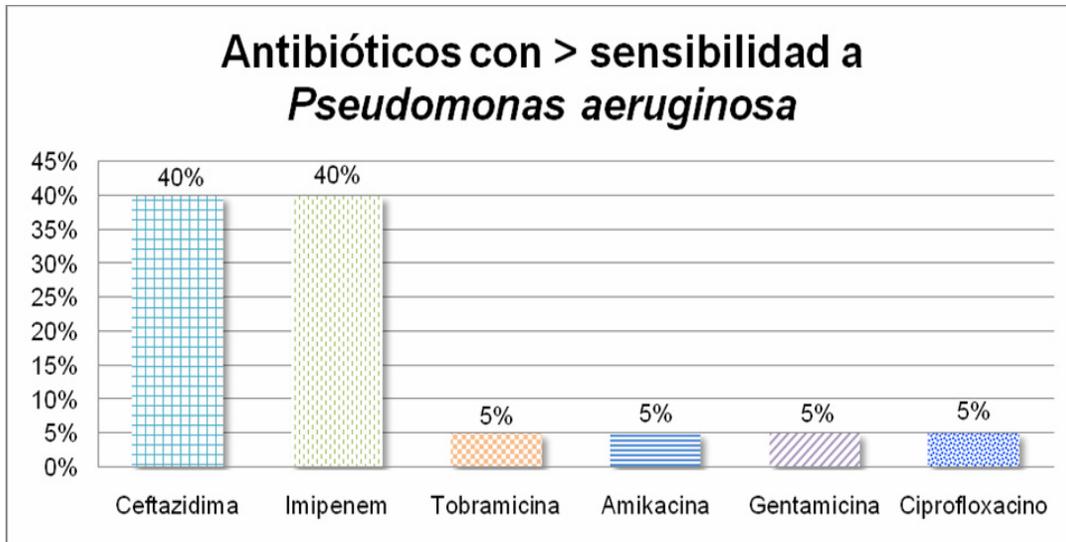
Gráfica 16. Distribución de sobrevivientes por género.

Las características de los pacientes con pénfigo vulgar que sobrevivieron y fallecieron se puntualiza con detalle en la tabla 5.

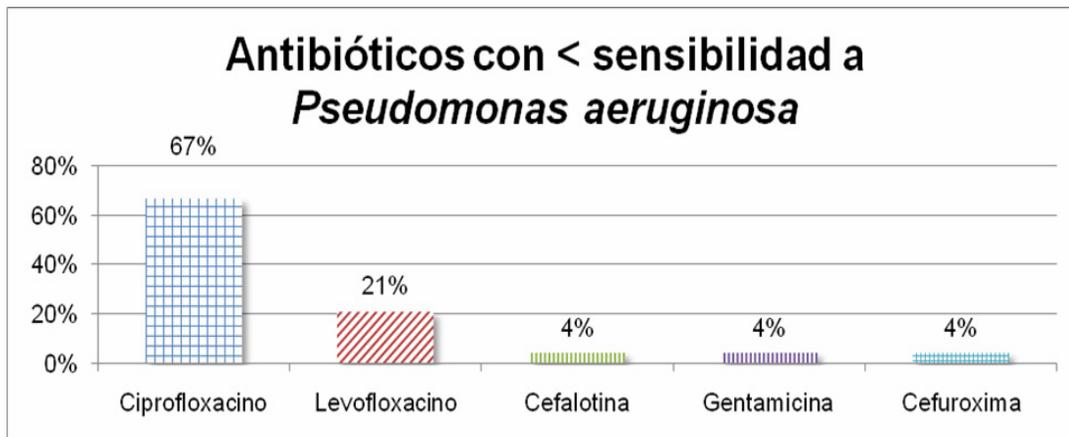
Características Pénfigo vulgar	Sobrevivientes n= (%)	Muertos n= (%)	Valor <i>p</i>
Edad	38.1	40.2	NS
Género			
Femenino	19 (68%)	10 (67%)	NS
Masculino	9 (32%)	5 (33%)	NS
DEIH	10.6	11.7	NS
DEIH UTI	8.8	7	NS
Hemocultivos			
Gram positivos	11 (39%)	4 (27%)	.047
Gram negativos	17 (61%)	11 (73%)	.045
Bacterias aisladas			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (29%)	6 (40%)	.036
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (25%)	3 (20%)	NS
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (32%)	2 (13.3%)	.023
<i>Streptococcus</i> sp	2 (7%)	2 (13.3%)	NS
<i>Escherichia coli</i>	2 (7%)	2 (13.3%)	NS

Tabla 5. Comparación de pacientes con Pénfigo vulgar que sobrevivieron y fallecidos.

Los antibióticos con mayor sensibilidad a *Pseudomonas aeruginosa* (que fue la bacteria aislada mas frecuente), fueron en orden de importancia: ceftazidima (40%), imipenem (40%), amikacina (5%), gentamicina (5%), ciprofloxacino (5%), tobramicina (5%) y con menor sensibilidad se encontraron: ciprofloxacino (67%), levofloxacino (21%), cefalotina (4%), gentamicina (4%), cefuroxima (4%).

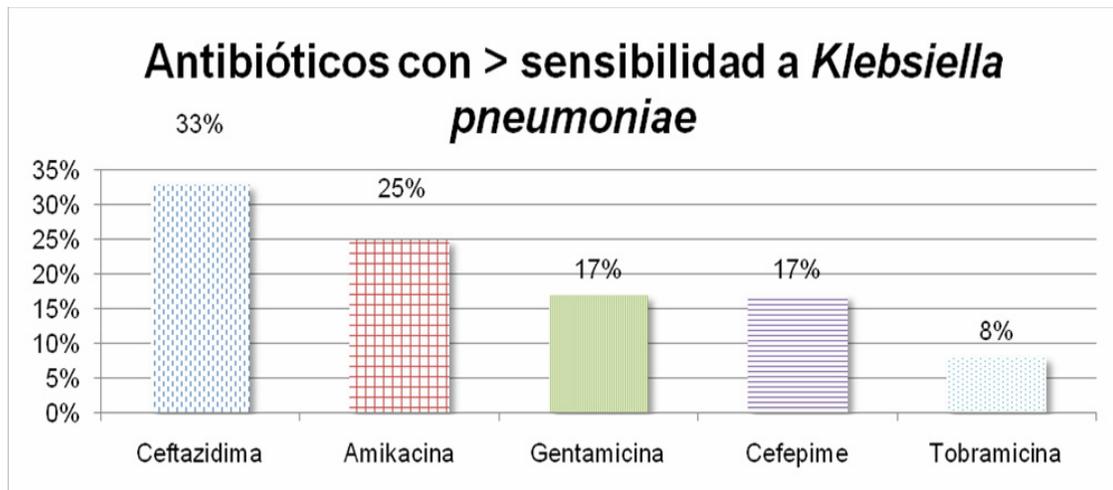


Gráfica 17. Distribución de antibióticos con mayor sensibilidad a *P. Aeruginosa*.

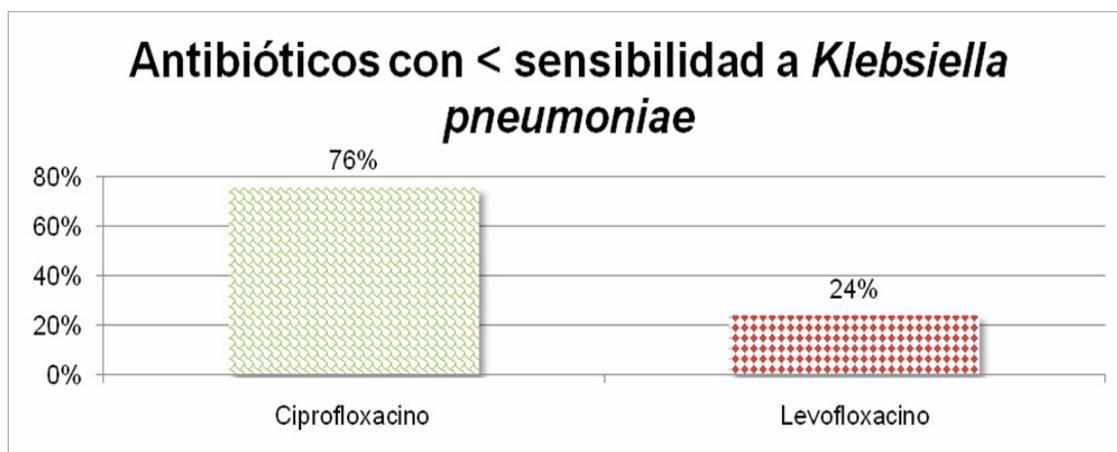


Gráfica 18. Distribución de antibióticos con menor sensibilidad a *P. Aeruginosa*.

Los antibióticos más sensibles a *Klebsiella pneumoniae* fueron ceftazidima (33%), amikacina (25%), gentamicina (17%), cefepime (17%), tobramicina (8%), y con menor sensibilidad ciprofloxacino (76%) y levofloxacino (24%).

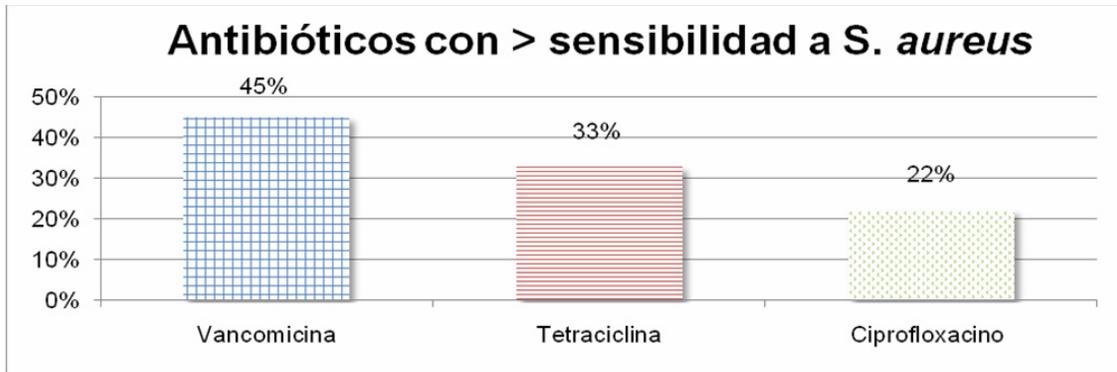


Gráfica 19. Distribución de antibióticos con mayor sensibilidad a *Klebsiella Pnemoniae*.

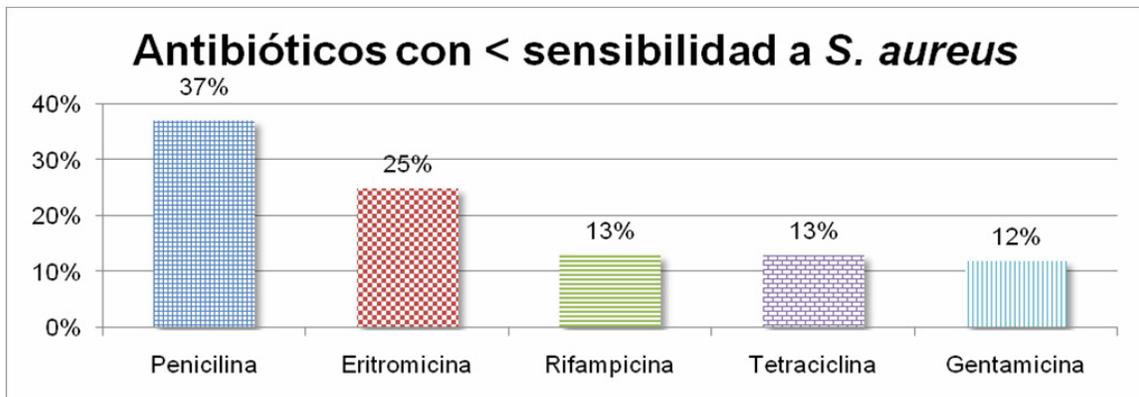


Gráfica 20. Distribución de antibióticos con menor sensibilidad a *Klebsiella pneumoniae*.

En cuanto al *Staphylococcus aureus*, los antibióticos con mayor sensibilidad fueron vancomicina (45%), tetraciclina (33%), ciprofloxacino (22%), por otra parte los de menor sensibilidad correspondieron a penicilina (37%), eritromicina (25%), rifampicina (13%), tetraciclina (13%), gentamicina (12%).



Gráfica 21. Distribución de antibióticos con mayor sensibilidad a *Staphylococcus aureus*.



Gráfica 22. Distribución de antibióticos con menor sensibilidad a *Staphylococcus aureus*.

El *Streptococcus sp.* fue sensible a vancomicina, y la menor sensibilidad se relacionó a penicilina y eritromicina.

Por último *Escherichia coli* fue más sensible a levofloxacino y menos sensible a ciprofloxacino.

## 8. DISCUSIÓN

El pénfigo vulgar es una rara enfermedad ampollosa autoinmune que afecta a la piel y a las mucosas, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra la desmogleína 3, causando acantolisis y formación de ampollas intraepidérmicas que aparecen en la parte justo por encima de la capa basal.<sup>8</sup>

Antes del uso de los corticoesteroides sistémicos e inmunosupresores, la mortalidad era del 50%.<sup>67</sup> El tratamiento de esta enfermedad, potencialmente mortal, incluye corticoides e inmunosupresores entre los que se incluyen azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, mofetil micofenolato, metotrexate, inmunoglobulinas intravenosas, dapsona.<sup>68</sup>

Las complicaciones más frecuentes son en primer lugar las infecciones, seguidas de descontrol metabólico. En los últimos años, la mortalidad y morbilidad relacionadas a infecciones nosocomiales se ha incrementado debido al aumento de la resistencia antimicrobiana. La sepsis bacteriana es una de las principales causas de muerte y la mortalidad actual es usualmente producto de los efectos secundarios de esteroides o de drogas inmunosupresoras.<sup>73,75,76</sup>

Existen pocos estudios que evalúen la asociación de septicemia documentada por hemocultivo en pacientes con pénfigo vulgar hospitalizados comparado con septicemia en pacientes hospitalizados por otras enfermedades, por lo que se realizó un estudio epidemiológico, retrospectivo, analítico, descriptivo y observacional para

evaluar la frecuencia de infecciones nosocomiales causales de septicemia y las bacterias aisladas en pacientes con pénfigo vulgar en el Hospital General de México. La recolección de datos se realizó por medio de revisión de expedientes clínicos y base de datos.

Se incluyeron 224 pacientes, que fueron divididos en 2 grupos, el grupo 1 fue de pacientes con pénfigo vulgar y el grupo 2 de pacientes con otras enfermedades.

En la literatura mundial se reporta una incidencia variable entre 0.5-1 casos por cada 1,000,000 habitantes. La mayoría de las series reporta una frecuencia similar en hombres y mujeres, aunque hay algunas que han encontrado un leve predominio en el sexo femenino,<sup>9</sup> lo que coincide con nuestra serie donde las mujeres representaron el 65%. Las personas de edad media son las que con más frecuencia padecen esta enfermedad, la media de edad de nuestros enfermos fue de 38 años.

La distribución de los hemocultivos por grupo bacteriano fue similar en ambos grupos, siendo más habituales los Gram negativos, de igual forma las bacterias aisladas se presentaron en el mismo orden de frecuencia, predominando *Pseudomonas aeruginosa*, seguida de *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae*, en menor proporción *Escherichia coli* y *Streptococcus sp.* en nuestra serie hubo diferencia a lo reportado en la literatura mundial y nacional donde el primer lugar corresponde a bacterias Grampositivas.<sup>82</sup>

De los pacientes del grupo de pénfigo vulgar falleció el 35%, contrario a lo reportado en la literatura donde la mortalidad actual es de menos del 10%,<sup>77</sup> probablemente

debido a que se seleccionaron premeditadamente a pacientes con septicemia. De éstas muertes el 73% se debió a Gram negativos, de los cuales la bacteria más frecuente fue *Pseudomonas aeruginosa* (40%) y a continuación *Klebsiella pneumoniae* (20%), el resto correspondió a Gram positivos en un 27%, aislándose *Staphylococcus aureus* (13%), *Streptococcus sp.* (13%) y *Escherichia coli* (13%). En los pacientes con pénfigo vulgar que sobrevivieron también predominaron los Gram negativos (61%), no obstante, la bacteria más frecuentemente aislada fue *Staphylococcus aureus* (32%), que es una bacteria Gram positiva, seguida de *Pseudomonas aeruginosa* en 8 (29%) y *Klebsiella pneumoniae* con 7(25%) ambos Gram negativos.

En la literatura mundial se reporta una mortalidad relacionada a bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* entre un 30 a 60%; siendo la bacteria Gram negativa más frecuentemente aislada en infecciones nosocomiales y es principalmente observada en pacientes inmunosuprimidos y con factores predisponentes como el uso de esteroides sistémicos, cirugías, procedimientos invasivos y Diabetes Mellitus.<sup>87</sup>

Por otro lado, las bacterias Grampositivas, poseen una estructura simple en su pared bacteriana; la estructura de los microorganismos Gramnegativos es más compleja, con una membrana interna y otra externa que permite la síntesis de *b*-lactamasas dentro del citoplasma y su excreción al espacio periplásmico, así como la producción de enzimas que destruyen el antibiótico. Las bacterias Gramnegativas son resistentes a clases amplias de antibióticos, por su complicada estructura de

membrana, que no permite la penetración de los fármacos,<sup>88</sup> esto explica porque mueren más pacientes por Gramnegativos que por Grampositivos.

La evolución clínica y el pronóstico de los pacientes con hemocultivos positivos depende de diversos factores, como: edad, foco de infección primaria, origen comunitario o nosocomial de la infección, tipo de microorganismos, estado de inmunosupresión y tratamientos antibióticos previos.<sup>85</sup> Aproximadamente el 30% de los pacientes recibe terapia antimicrobiana empírica inadecuada,<sup>86</sup> por lo que es necesario establecer estrategias epidemiológicas en cada hospital de forma individual para mejorar la administración de antibióticos de acuerdo a los agentes bacterianos más frecuentemente reportados y de esa forma disminuir la tasa de mortalidad y la resistencia bacteriana.

## 9. CONCLUSIONES

- La edad de presentación promedio fue de 38 años, siendo las cuarta y quinta década las más afectadas.
- El porcentaje de frecuencia fue mayor en mujeres, siendo de 65% en pénfigo vulgar contra 35% de hombres y en el grupo de otras enfermedades la frecuencia en mujeres fue de 57% y de 43% hombres.
- Se realizaron en total 224 hemocultivos, de los cuales fueron Gram negativos el 61% y Gram positivos el 39%. Los datos encontrados fueron semejantes en ambos grupos.
- En la población total las bacterias aisladas se presentaron en orden de frecuencia: *Pseudomonas aeruginosa* (38%), *Staphylococcus aureus* (34%), *Klebsiella pneumoniae* (17%), *Escherichia coli* (6%) y *Streptococcus sp.* (5%). El orden de presentación de las bacterias fue semejante en los 2 grupos.
- En el grupo 1 de pénfigo vulgar murieron 15 pacientes, que representó un 35%.
- El 67% de los pacientes que fallecieron fueron mujeres y el 33% hombres.
- De los pacientes que fallecieron, el 73% fue por bacterias Gram negativas y el 27% por Gram positivas.

- Las bacterias encontradas en los pacientes que fallecieron fueron: *Pseudomonas aeruginosa* (40%), *Klebsiella pneumoniae* (20%), *Escherichia coli* (13%), *Staphylococcus aureus* (13%) y *Streptococcus sp.* (13%).
  
- En los pacientes del grupo 1 que vivieron las bacterias aisladas fueron Gram negativas en el 61% y Gram positivas en el 39%.
  
- Las bacterias del grupo 1 de pacientes que vivieron corresponden a : *Staphylococcus aureus* (32%), *Pseudomonas aeruginosa* (29%), *Klebsiella pneumoniae* (25%), *Streptococcus sp.*(7%) y *Escherichia coli* (7%).
  
- Los hallazgos fueron similares en los 2 grupos, predominaron los agentes Gram negativos, ocupando el primer lugar *Pseudomonas aeruginosa*, tanto en frecuencia y como causa de mortalidad.
  
- Los patrones de sensibilidad de las bacterias Gram negativas mostraron una mayor sensibilidad a ceftazidima e imipenem, y una mayor resistencia a ciprofloxacino, levofloxacino, cefuroxima, cefalotina y gentamicina.
  
- Es importante realizar hemocultivos seriados en pacientes con la enfermedad, reducir los tiempos de estancia hospitalaria e incrementar el conocimiento sobre la tendencia actual de las infecciones para poder iniciar esquemas de manejo, aunque empíricos, orientados a la sensibilidad local teórica.

### PARTE III. REFERENCIAS

1. Payne AS, Hanakawa Y, Amagai M, Stanley JR. Desmosomes and disease: pemphigus and bullous impetigo. *Curr opin cell biol* 2004;16:536–543.
2. Samadi Z, Gorouhi F, Davari P, Firooz A. Think globally, act locally: Expert opinions from Asia on the diagnosis and treatment of pemphigus vulgaris. *Indian J Med Sci.* 2007;61:144-51.
3. Gazit E, Loewenthal R. The immunogenetics of pemphigus vulgaris. *Autoimmun Rev.* 2005;4:16-20.
4. Civatte J. La historia del pénfigo desde sus orígenes hasta nuestros días. *Dermatol. Perú* 1998;(ed. esp): 22-4.
5. Calebotta PA. Pénfigo: una visión a través del tiempo. *Gac Méd Caracas* 2009;117:12-17.
6. Stanley J. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Seventh edition, Mc Graw Hill 2008, pp 459-468.
7. Kitajima Y. Current and prospective understanding of clinical classification, pathomechanisms and therapy in Pemphigus. *Arch Dermatol Res* 2003;295:17-23.
8. Udey MC, Stanley JR. Pemphigus: diseases of anti-desmosomal autoimmunity. *JAMA* 1999;282:572-576.
9. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974;38:382-7.

10. Paredes V. Los pénfigos en el Hospital General de México, Aspectos epidemiológicos y clínicos de 200 casos. Tesis de postgrado 2002, 14-24.
11. Sinha AA, Brautbar C, Szafer F, Friedmann A, Tzfon E, Todd JA et al. A newly characterized HLA DQ beta allele associated with pemphigus vulgaris. *Science* 1988, 239:1026-1029.
12. Tron F, Gilbert D, Mouquet H, Joly P, Drouot L, Makni S et al. Genetic factors in pemphigus. *J Autoimmun.* 2005;24:319-28.
13. Scharf SJ, Freidmann A, Steinman L, Brautbar C, Erlich HA. Specific HLA-DQB and HLA-DRB1 alleles confer susceptibility to pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86:6215-9.
14. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol* 1998; 16:393-7.
15. Tur E, Brenner S. Diet and pemphigus. In pursuit of exogenous factors in pemphigus and fogo selvagem. *Arch Dermatol* 1998;134:1406-10.
16. Tirado SA, Ponce ORM, Montes OSG, León DG. Pénfigo vulgar. Estudio epidemiológico y análisis de posibles factores. *Dermatología Rev Mex* 2006;50:50-53.
17. Cram DL, Winkelmann RK. Ultraviolet-induced acantholysis in pemphigus. *Arch Dermatol* 1965;92:7-13.
18. Muramatsu T, Iida T, Ko T, Shirai T. Pemphigus vulgaris exacerbated by exposure to sunlight. *J Dermatol* 1996;23:559-63.
19. Aghassi D, Dover JS. Pemphigus foliaceus induced by psoralen-UV-A. *Arch Dermatol* 1998;134:1300-1.

20. Hymes SR, Jordon RE. Pemphigus foliaceus. Use of antimalarial agents as adjuvant therapy. *Arch Dermatol* 1992;128:1462-4.
21. Cram DL, Fukuyama K. Immunohistochemistry of ultraviolet-induced pemphigus and pemphigoid lesions. *Arch Dermatol* 1972;106:819-24.
22. Nousari HC, Anhalt GJ. Pemphigus and bullous pemphigoid. *Lancet* 1999;354:667-72.
23. Anhalt GJ, Díaz LA. Prospects for autoimmune disease: Research advances in pemphigus. *JAMA* 2001;285:652-4.
24. Martel P, Joly P. Pemphigus: autoimmune diseases of keratinocyte's adhesion molecules. *Clin Dermatol* 2001;19:662-74.
25. Devries DT, Warren SJ. Recent advances in intraepidermal blistering diseases. *Adv Dermatol* 2002;18:203-45.
26. Amagai M. Adhesion molecules. I: Keratinocyte-Keratinocyte interactions; cadherins and pemphigus. *J Invest Dermatol* 1995;104:146-52.
27. Burge SM, Wilson CL, Dean D, Wojnarowska F. An immunohistological study of desmosomal components in pemphigus. *Br J Dermatol* 1993;128:363-70.
28. Amagai M, Karpati S, Klaus-K V, Udey MC, Stanley JR. Extracellular domain of Pemphigus vulgaris antigen (desmoglein 3) mediates weak homophilic adhesion. *J Invest Dermatol* 1994;102:402-8.
29. Hashimoto T. Recent advances in the study of the pathophysiology of pemphigus. *Arch Dermatol Res* 2003;295:S2-S11.
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. Buxton RS, Cowin P, Franke WW, Garrod DR, Green JK, King IA et al. Nomenclature of the desmosomal cadherins. *J Cell Biol* 1993;121:481-3.
32. Whittock NV. Genomic sequence analysis of the mouse desmoglein cluster reveals evidence for six distinct genes: characterization of mouse DSG4, DSG5, and DSG6. *J Invest Dermatol* 2003;120:970-80.
33. 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.
34. Scott KJ, Mckinnon BJ. Pemphigus Vulgaris: An Acquired Blistering Disease. *South Med J* 2003;96:618-620.
35. Alcaide MAJ, Gallardo PMA, Castillo MR. Estudio epidemiológico de 20 casos de Pénfigo en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101:524-533.
36. Challacombe SJ, Setterfield J, Shirlaw P, Harman K, Scully C, Black MM. Immunodiagnosis of pemphigus and mucous membrane pemphigoid. *Acta Odontol Scand.*2001;59:226-34.
37. Stanley JR. The pathophysiology of pemphigus. *J Dermatol Sci* 2000;24:155-7.
38. Beutner EH, Jordon RE. Demonstration of skin antibodies in sera of pemphigus vulgaris patients by indirect immunofluorescent staining. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964;117:505-10.
39. Beutner EH, Lever WF, Witebsky E, Jordon R, Chertock B. Autoantibodies in pemphigus vulgaris: Response to an intercellular substance in epidermis. *JAMA* 1965;92:682-8.

40. Schiltz JR. Pemphigus acantholysis: a unique immunological injury. *J Invest Dermatol* 1980;74:359-62.
41. Tsunoda K, Ota T, Suzuki H, Ohyama M, Nagai T, Nishikawa T et al. Pathogenic autoantibody production requires loss of tolerance against desmoglein 3 in both T and B cells in experimental Pemphigus vulgaris. *Eur J Immunol* 2002;32:627-33.
42. Veldman C, Stauber A, Wassmuth R, Uter W, Schuler G, Hertl M. Dichotomy of autoreactive Th1 and Th2 cell responses to desmoglein 3 in patients with pemphigus vulgaris (PV) and healthy carriers of PV-associated HLA class II alleles. *J Immunol* 2003;170:635-42.
43. Patel HP, Díaz LA, Anhalt GJ, Labib RS, Takahashi Y. Demonstration of pemphigus antibodies on the cell surface of murine epidermal cell monolayers and their internalization. *J Invest Dermatol* 1984;83:409-15.
44. Gebhard KL, Veldman CM, Wassmuth R, Schultz E, Schuler G, Hertl M. Ex vivo analysis of desmoglein 1-responsive T-helper (Th) 1 and Th2 cells in patients with Pemphigus foliaceus and healthy individuals. *Exp Dermatol* 2005;14:586-92.
45. Sitaru C, Zillikens D. Mechanisms of blister induction by autoantibodies. *Exp Dermatol* 2005;14:861-75.
46. Hacker MK, Janson M, Fairley JA, Lin MS. Isotypes and antigenic profiles of Pemphigus Foliaceus and Pemphigus Vulgaris Autoantibodies. *Clin Immunol* 2002;105:64-71.

47. Aoyama Y, Kitajima Y. Pemphigus vulgaris-IgG causes a rapid depletion of desmoglein 3 (Desg 3) from the Triton X-100 soluble pools, leading to the formation of Dsg3-depleted desmosomes in a human squamous carcinoma cell line, DJM-1 cells. *J Invest Dermatol* 1999;112:67-71.
48. Mutasim DF, Bilic M, Hamayek LH, Pipitone MA, Sluzevich JC. Immunobullous diseases. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:1029-43.
49. Xu D, Trajkovic V, Hunter D, Leung BP, Schulz K, Gracie JA et al. IL-18 induces the differentiation of Th1 or Th2 cells depending upon cytokine milieu and genetic background. *Eur J Immunol* 2000;30:3147-56.
50. Dao T, Mehal WZ, Crispe IN. IL-18 augments perforin-dependent cytotoxicity of liver NK-T cells. *J Immunol* 1998;161:2217-22.
51. Reyes O, Tirado SA, Ponce ORM. Utilidad de la concentración plasmática de la interleucina 18 como marcador de actividad del pénfigo vulgar. Tesis de postgrado 2008;67-71.
52. Saraswat A, Kumar B. A new grading system for oral pemphigus. *Int J Dermatol* 2003; 42:413-4.
53. Bystryn JC, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet* 2005;366:61-73.
54. Ahmed AR, Sami N. Uncommon manifestations of Pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002 Jul;16:313-5.
55. Anhalt GJ, Díaz LA. Pemphigus vulgaris—A model for cutaneous autoimmunity. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:20-1.
56. Schlesinger N, Katz M, Ingber A. Nail involvement in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2002;146:836-9.

57. Bystryn JC. Adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1984;120:941-51.
58. Sakallioğlu EE, Acikgoz G, Keles G, Senturk N, Karagoz F. Pemphigus vulgaris and complications of systemic corticosteroid therapy: a case report. *J Oral Sci.* 2003;45:165-9.
59. Lever W. *Histopatología de la piel*. 7a edición, 1991, pp 111-115.
60. David M, Weissman-Katzenelson V, Ben-Chetrit A, Hazaz B, Ingber A, Sandbank M. The usefulness of immunofluorescent tests in pemphigus patients in clinical remission. *Br J Dermatol* 1989;120:391-5.
61. Ratnam KV, Pang BK. Pemphigus in remission: value of negative direct immunofluorescence in management. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:547-50.
62. Sabolinski ML, Beutner EH, Krasny S. Substrate specificity of anti-epithelial antibodies of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus sera in immunofluorescence tests on monkey and guinea pig esophagus sections. *J Invest Dermatol* 1987;88:545-9.
63. Pfützte M, Niedermeier A, Hertl M, Eming R. Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus. *Eur J Dermatol* 2007; 17:4-11.
64. Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of Pemphigus-an update. *Arch Dermatol* 1996;132:203-12.
65. Carson PJ, Hameed A, Ahmed AR. Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:645-52.
66. Fellner MJ, Sapadin AN. Current therapy of Pemphigus vulgaris. *Mt Sinai J Med* 2001;68:268-78.

67. Stanley JR. Therapy of pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 1999;135:76-8.
68. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Immunosuppressants and prednisone in pemphigus vulgaris: therapeutic results obtained in 63 patients between 1961 and 1975. Arch Dermatol 1977;113:1236-41.
69. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Treatment of Pemphigus vulgaris. Results obtained in 84 patients between 1961 and 1982. Arch Dermatol 1984;120:44-7.
70. Bystryn JC. How should pemphigus be treated?. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002;16:562-3.
71. Sánchez PJ y García DA. Pénfigo. Actas Dermosifiliogr 2005;96:329-56.
72. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. J Am Acad Dermatol. 2008 Jun;58:1043-6.
73. Herbst A, Bystryn JC. Patterns of remission in pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 2000;42:422-7.
74. Chang DD, Arias TJ, Arroyo RG, Cavenago AA, Cavenago AE, Málaga RG et al. Perfil de resistencia de las bacterias aisladas de hemocultivos en un Hospital General. Rev. Soc. Perú. Med. Interna;21:62-65.
75. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. Chest 1999;115:462-474.
76. Rosenberg FR, Sanders S, Nelson CT. Pemphigus: a 20-year review of 107 patients treated with corticosteroids. Arch Dermatol 1976;112:962-70.

77. Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003;149:926-37.
78. Amagai M. Desmoglein as a target in autoimmunity and infection. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:244-52.
79. Belgnaoui FZ, Senouci K, Chraïbi H, Aoussar A, Mansouri F, Benzekri L et al. Predisposition to infection in patients with pemphigus. Retrospective study of 141 cases. *Presse Med.* 2007;36:1563-9.
80. Solanki RB, Shah YB, Shah AN, Jain V. Bacterial culture and sensitivity in pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.*1997;63:89-90.
81. Ahmed AR, Moy R. Death in pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:221-8.
82. Martínez HE, Esteves JA, Tenorio BI, Arroyo ES, Moncada BD, Arenas GR. Frecuencia de aislamientos microbiológicos en hemocultivos. *Med Int Mex* 2008;24:338-41.
83. Weisntein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirret S. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997;24:584-602.
84. Peters RP, Van Agtmael MA, Danner SA, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM. New developments in the diagnosis of bloodstream infections. *Lancet Infect Dis* 2004;4:751-650.
85. López DML, Martínez JA, Vidal F, Almela M, López J, Marco F et al. Clinical characterization of breakthrough bacteraemia, a survey of 392 episodes. *J Inter Med* 2005;258:172-80.

- 86.** Niederman MS. Impact of antibiotic resistance on clinical outcomes and the cost of care. *Crit Care Med* 2001;29:114-120.
- 87.** Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:17–32.
- 88.** Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005;41: 848-54.

## PARTE IV. ANEXOS

### ANEXO A.

#### HOJA DE DATOS.

Recolección de datos de expedientes clínicos.

**Edad (Años):** \_\_\_\_

**Género:** 1. Femenino, 2. Masculino

**Cantidad de días de estancia intrahospitalaria:** \_\_\_\_

**Cantidad de días de estancia en la UTI:** \_\_\_\_

**Cantidad de hemocultivos:** \_\_\_\_

**Tipo de bacteria por tinción Gram:** 1. Gram positivo, 2. Gram negativo

#### **Bacterias aisladas:**

1. *Pseudomonas aeruginosa*

2. *Klebsiella pneumoniae*

3. *Staphylococcus aureus*,

4. *Streptococcus*

5. *Escherichia coli*

**Fallecimiento:** 0.- No, 1.- Sí

**Grupo:** 1. Pénfigo vulgar      2. Otras enfermedades

## ANEXO B.

### HOJAS DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA.



"2011, Año del Turismo en México"



Of. No. DI/03/11/071

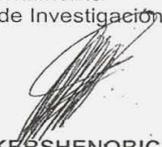
México, D. F., a 4 de marzo de 2011.

**DR. ANDRES TIRADO SANCHEZ**  
Servicio de Reumatología  
Presente.

Por este conducto hago de su conocimiento que el proyecto de investigación titulado "EVALUACION DE LA FRECUENCIA DE INFECCIONES NOSOCOMIALES Y SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON PENFIGO VULGAR EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO", con clave de registro DIC/11/109/03/022, fue presentado a las Comisiones de Ética e Investigación quienes dictaminaron la **A P R O B A C I O N**. Por lo tanto, puede dar inicio a su investigación.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"

Atentamente  
Director de Investigación

  
**DR. DAVID KERSHENOBICH S.**

DKS/YRT/cvc.

ISO 9001:2000 ECMX-0333/06	<b>POLITICA DE CALIDAD:</b> Apoyar la conducción de la investigación que se realiza al interior del Hospital General de México a través del registro y seguimiento de proyectos, utilizando la infraestructura instalada, conduciendo la capacitación, así como la difusión y publicación de resultados obtenidos con el objeto de organizar y administrar el conocimiento que se genera con la investigación; cumpliendo con el requerimiento del cliente; todo ello bajo un marco de mejora continua del Sistema de Gestión de la Calidad.
----------------------------------	--

Hospital General de México, S. de C.V., Calle de los Reyes, Bdo. Coahuiltepec, México, DF 06720  
T. 552 (55) 5789-2000, 552 (55) 5004-3842 y 43 www.hgm.salud.gob.mx