

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SERVICIO DE DERMATOLOGÍA**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

**“LACTATO SÉRICO COMO PREDICTOR DE MUERTE EN PACIENTES CON  
PÉNFIGO VULGAR Y SEPSIS SEVERA.**

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

**PRESENTA:**

**DR. JUAN CARLOS GARCÍA RODRÍGUEZ**

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

**COTUTOR DE TESIS: DOCTORA ROSA MARIA PONCE OLIVERA**

**MÉXICO D.F.**

**2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **ÍNDICE**

### Parte I. Marco Teórico

1.1 Introducción

1.2 Epidemiología

1.3 Fisiopatología

1.4 Clínica

1.5 Diagnóstico

1.6 Tratamiento

1.7 Pronóstico

1.8 Definiciones Internacionales de Sepsis

1.9 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

1.10 Sepsis severa

1.11 Choque séptico

1.12 Lactato sérico en el paciente con pénfigo vulgar

### Parte II. Material y Métodos

1. Planteamiento del problema

2. Justificación

3. Hipótesis

4. Objetivo

4.1 Objetivo general

4.2 Objetivos específicos

5. Diseño del estudio

## 6. Metodología

6.1 Lugar donde se realizó el estudio

6.2 Universo, muestra y tamaño de la muestra

6.3 Método de selección de los sujetos

6.4 Criterios de selección

6.4.1 Criterios de inclusión de casos

6.4.2 Criterios de no inclusión de casos

6.5 Procedimientos

6.6 Variables del estudio

6.7 Técnicas de análisis estadístico

## 7. Recursos

8. Aspectos éticos y de bioseguridad

9. Relevancia y expectativas

10. Resultados

11. Discusión

12. Conclusiones

## Parte III. Anexos

Anexo 1. Consentimiento informado

Anexo 2. Hoja de recolección de datos de los sujetos del estudio

Anexo 3. Procedimiento para la recolección de la muestra

Anexo 4. Documentos de aprobación de la Comisión de Ética y de Investigación del Hospital General de México O.D.

## **LACTATO SÉRICO COMO PREDICTOR DE MUERTE EN PACIENTES CON PÉNFIGO VULGAR Y SEPSIS SEVERA.**

### **I. MARCO TEÓRICO.**

#### **INTRODUCCIÓN**

El término pénfigo se refiere a un grupo de enfermedades ampollosas autoinmunes de la piel y las membranas mucosas que se caracterizan, histológicamente por la formación de vesículas intraepidérmicas debido a acantolisis e inmunológicamente por la formación de inmunoglobulinas circulantes (IgG) dirigidas contra distintos autoantígenos de la superficie del queratinocitos.

Esencialmente el pénfigo puede dividirse en 4 formas mayores: pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, pénfigo paraneoplásico y pénfigo IgA. La formación de ampollas en el pénfigo vulgar se desarrolla en porciones más profundas de la epidermis justo por arriba de la capa basal. Los pacientes con pénfigo foliáceo solo presentan fenotipo cutáneo sin lesiones mucosas y la formación de ampollas es en capas más superficiales de la epidermis, principalmente en la capa granulosa. El pénfigo vegetante es una variante localizada del pénfigo vulgar que se considera parte del espectro que conllevará al desarrollo del pénfigo vulgar. El pénfigo

eritematoso y el *fogo selvagem* son variantes localizada y endémica respectivamente del pénfigo foliáceo.

El pénfigo IgA está caracterizado por depósito de IgA y no de IgG contra la superficie celular de los queratinocitos y puede ser dividido en 2 subtipos mayores: dermatosis neutrofílica intraepidérmica con formación de pústulas en todo el espesor de la epidermis y la dermatosis pustular subcornea con formación de pústulas en las capas superficiales de la epidermis.

## **EPIDEMIOLOGIA**

Se han realizado múltiples estudios retrospectivos para aclarar la prevalencia de la enfermedad, las conclusiones señalan que la epidemiología del PV depende de 2 factores principales: el área del mundo donde se estudie, así como la etnia.

De este modo se puede señalar que el pénfigo vulgar tiene las siguientes características: afecta de manera similar en hombres y mujeres, su edad media de aparición es aproximadamente entre los 40 a 60 años de edad, es más común en judíos y gente del mediterráneo y que la raza y la ascendencia juegan un papel importante en la epidemiología del pénfigo vulgar:

**Tabla 1. Incidencia del pénfigo vulgar de acuerdo a localización geográfica.**

<b>Jerusalén</b>	1.6 por 100 mil habitantes
<b>Irán</b>	10 por 100 mil habitantes
<b>Finlandia</b>	0.76 por 100 mil habitantes
<b>Estados Unidos</b>	3.2 por 100 mil habitantes
<b>Europa occidental</b>	1.0 por 1 millón habitantes

La prevalencia e incidencia en México aún es desconocida por lo que aún se requieren estudios para determinarlas.

**FISIOPATOLOGÍA**

La fisiopatología de esta enfermedad es compleja y aun no del todo esclarecida, intervienen factores genéticos, inmunológicos, metabólicos, ambientales; cada uno de estos factores con varias líneas de investigación.

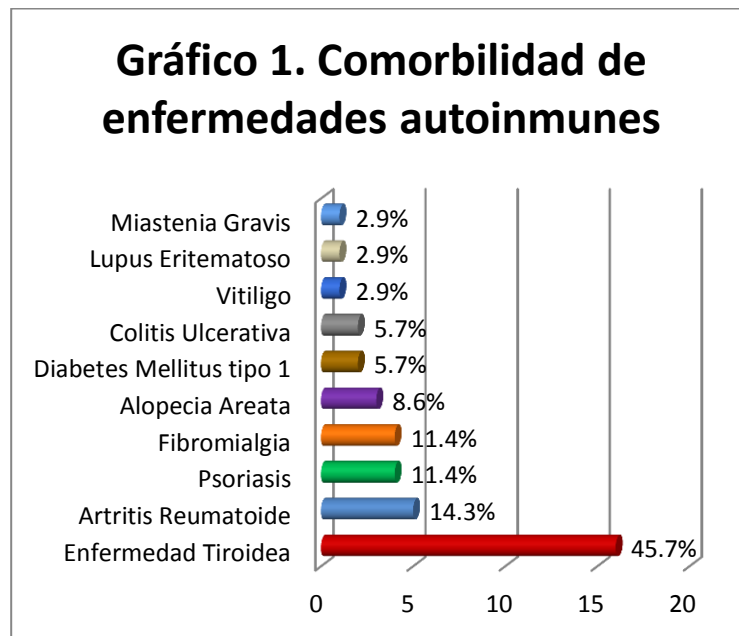
**GENÉTICA**

El hecho de que esta enfermedad afecta regiones geográficas determinadas y ciertas razas en particular ha despertado el interés en la genética del pénfigo desde hace muchos años. La evidencia actual está basada en observaciones con respecto a la mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en los pacientes

afectados por PV, por el hecho de que existe predisposición familiar para padecer PV y enfermedades autoinmunes asociadas, así como estudios sobre ciertos alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) y otros genes no HLA.

- Comorbilidad Autoinmune

En un estudio realizado en 171 pacientes con PV se encontró que 35% de los pacientes reportan haber tenido una enfermedad autoinmune además del PV. La enfermedad tiroidea fue la más comúnmente asociada probablemente debido a que comparte al menos algunos factores patogénicos con el PV.

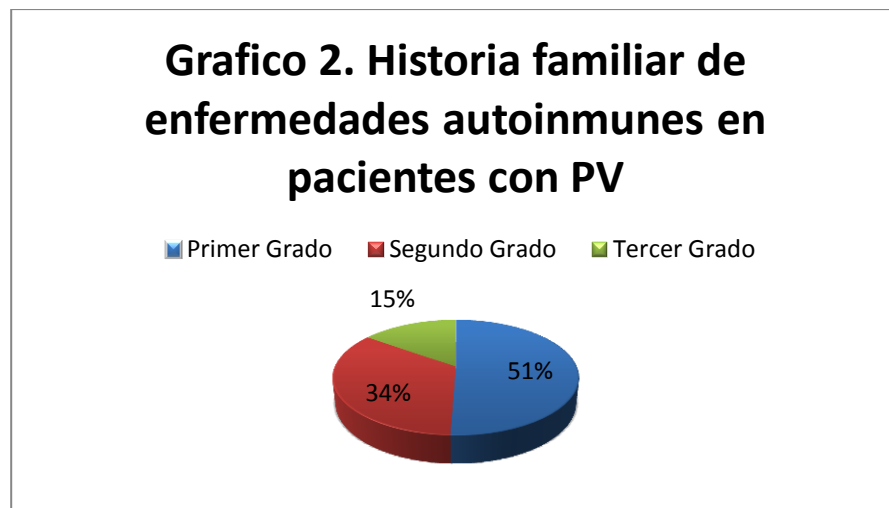




- Predisposición familiar

Parte de la información que apoya la teoría genética del pénfigo es que existe mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en parientes en primer grado de pacientes con PV.

En el mismo estudio citado anteriormente de 171 pacientes se encontró que el 48% reportó haber tenido 1 o más familiares con historia de enfermedades autoinmunes, encontrando a la diabetes mellitus tipo 1 como la más reportada. Existe significativamente mayor incidencia de enfermedades autoinmunes en parientes en primer grado comparado con los de segundo y tercer grado lo cual apoya la base genética del PV.



- Antígeno Leucocitario Humano y Pénfigo vulgar

El complejo mayor de histocompatibilidad en humanos codifica las proteínas del HLA (antígeno leucocitario humano por sus siglas en inglés) las cuales son la base de las patologías autoinmunes. En el pánfigo vulgar, se han realizado una cantidad importante de estudios con la finalidad de establecer asociaciones con un determinad HLA. Las asociaciones mejor documentadas se vinculan con el HLA de clase II en particular con los polimorfismos DRB1\*0402 y DQB1\*0503, siendo que más del 95% de los pacientes con PV cargan con algunos de estos haplotipos. Sin embargo con las técnicas más modernas de secuenciación de DNA y genotipificación muchos otros haplotipos se han documentado generando únicamente confusión sobre que alelos realmente incrementan el riesgo de esta enfermedad. En cuanto al HLA de clase la se han reportado algunas asociaciones como HLA-A3, A10, A26 y HLA-B15, B35, B36, B44 y B60 sin embargo el significado de estas asociaciones es aún poco claro.

- Genes no HLA

Aunque hay muchos datos de importancia de los genes HLA, la susceptibilidad para padecer PV es claramente poligénica. Hasta la actualidad existen pocos estudios sobre genes no HLA. Los polimorfismos en los autoantígenos han sido identificados en algunas patologías como DM1 (gen de la insulina) y miastenia gravis (receptor de acetilcolina en la subunidad  $\alpha$ ).

## INMUNOLOGÍA Y AUTOINMUNIDAD DEL PÉNFIGO VULGAR

### Autoantígenos del pénfigo

Después del descubrimiento de los autoanticuerpos IgG en pacientes con PV numerosos estudios han tratado de identificar con precisión los antígenos blanco. Después de múltiples estudios inmunológicos y de clonación molecular se ha demostrado que las proteínas de importancia en la fisiopatología de la enfermedad tiene un peso molecular de 130 a 160 kDa, estos antígenos han sido identificados como desmogleina 1 (DSg1) y desmogleina 3 (Dsg3). La identificación de estos dos antígenos ha tratado de dar una explicación monopatógena y desde algunos puntos de vista simplista de la compleja fisiopatología del pénfigo llevando a una hipótesis llamada de la “compensación del desmosoma” enfocando a la Dsg3 y la Dsg1 como el centrales en la fisiopatología de la enfermedad.

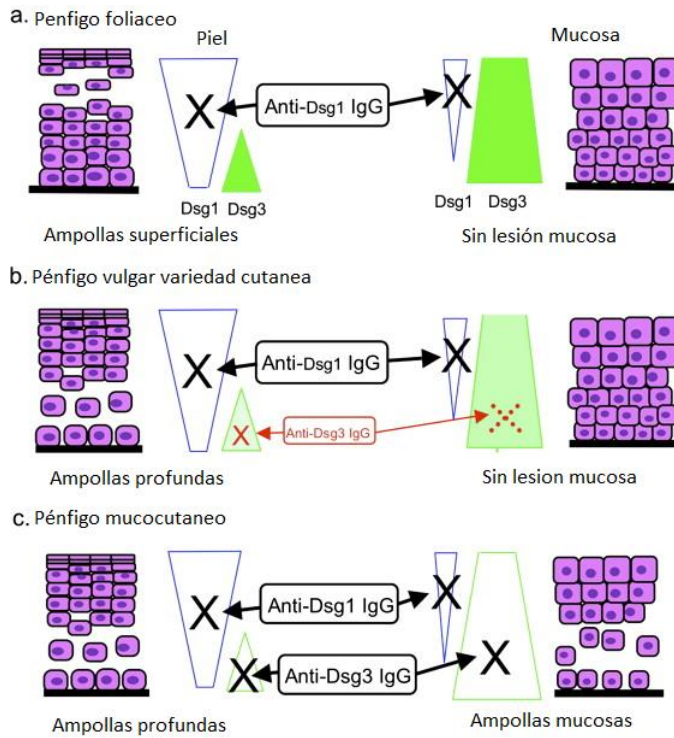


Figura 1. Esquema hipotético de la teoría de la “compensación del desmosoma”

Esta teoría sostiene que dependiente del tipo de autoanticuerpos será la formación y la localización de las ampollas, resumiendo esta teoría sostiene 3 postulados:

1. En la epidermis superficial de los pacientes con PF hay anti-Dsg1 sin anti-Dsg 3 por lo que anti-Dsg 1 por sí mismo puede causar ampollas
2. En el PV con fenotipo cutáneo, los anti-Dsg 3 pueden causar por si mismos ampollas en la profundidad de la mucosa sin anti-Dsg 1.
3. En el PV con fenotipo mucocutáneo las lesiones se presentan cuando hay anti Dsg1 y anti-Dsg3.

Sin embargo el mayor fallo de esta hipótesis es asumir que toda la integridad del epitelio escamoso estratificado de la piel y mucosas depende solo de las moléculas de Dsg3 y Dsg1, de ser así, la epidermis en su totalidad se desintegraría para quedar solo células suspendidas en líquido extracelular. Es por esto que la explicación monopatógena de la compensación del desmosoma ignora la complejidad de las interacciones inter e intracelulares por lo que a la fecha se han descrito muchos más antígenos de importancia fisiopatológica en el PV.

<b><i>Tabla 2. Autoantígenos IgG´s reconocidos en PV</i></b>
<b><i>Antígeno</i></b>
<b><i>Moléculas de Adhesión</i></b>
Colágeno XVII
Desmocolina 1
Desmocolina 2
Desmocolina 3
desmogleína 1
Desmogleína 2
Desmogleína 3
Desmogleína 4
Desmoplaquina 1
Desmoplaquina 2
E-caderina

Molécula intracelular de adhesión 1

Placoglobina ( $\gamma$  catenina)

Placofilina 3

Molécula de adhesión celular endotelial

Receptores de membrana celular

Receptor de acetilcolina

Receptor de acetilcolina M1 muscarínico

Receptor de acetilcolina M2 muscarínico

Receptor de acetilcolina M3 muscarínico

Receptor de acetilcolina M4 muscarínico

Receptor de acetilcolina M5 muscarínico

Receptor de acetilcolina  $\alpha 3$  nicotínico

Receptor de acetilcolina  $\alpha 9$  nicotínico

Receptor de acetilcolina  $\alpha 10$  nicotínico

### ***Anexinas***

Fc $\epsilon$ R1 $\alpha$

Canal de potasio voltaje dependiente neuronal

Penfaxina (anexina 9)

Receptor de trombospondina

Superfamilia de rTNF 5

PERP (proteína de mielina periférica)

Receptor de hormona paratiroidea

Proteína asociada a receptor TGF- $\beta$

Receptor del FC similar a insulina 1

***Inmunológicos/Hematológicos***

Hemoglobina  $\epsilon$ 1

Cadena pesada de la Ig región constante  $\gamma$ 2

(Fc-IgG2)

Factor regulador de interferón 8

Proteína accesoria del receptor de Il-1

CD33

CD84

CD2

***Neuronal/Oncológicos***

Molécula de adhesión celular relacionada al antígenos carcinoembrionario

6

Proteína similar a NADH deshidrogenasa

Nicotinamida/ ácido nicotínico adeniltransferasa 2

Proteína periférica de mielina

***Tirogástricos***

Antígenos de célula parietal gástrica

Descarboxilasa del ácido glutámico

Deshidrogenasa de prolina

Antígeno microsomal

T

roperoxidasa

e

esta forma se puede ver que la autoinmunidad en el pénfigo está dirigida a proteínas órgano-específico y no-órgano-específico algunas de ella compartidas por otras patologías autoinmunes como ya se ha comentado en la sección de genética del pénfigo.

### Autoanticuerpos del pénfigo

La exploración de nuevos autoantígenos en el pénfigo vulgar sigue siendo una de las prioridades en la investigación del pénfigo porque estos anticuerpos IgG's causan acantolisis y muerte celular en el PV. Aunque el mecanismo de formación de ampollas en la piel del paciente involucra varios factores incluyendo citotoxicidad mediada por células, enzimas proteolíticas y citocinas pro-inflamatorias y pro-apoptóticas el papel de los autoanticuerpos es un factor de suma importancia y ha sido bien documentado. El papel de los autoanticuerpos IgG se basa en estas 3 afirmaciones: (1) La presencia de enfermedad ampollosa similar al pénfigo en neonatos de madres embarazadas con pénfigo vulgar activo, (2) inducción de un fenómeno de acantolisis tras la administración de autoanticuerpos de pacientes con pénfigo a ratones control, (3) eliminación de la enfermedad causando inactivación de los autoanticuerpos IgG por anticuerpos monoclonales dirigidos. Originalmente se pensaba que el fenotipo de la enfermedad dependía del tipo de antidesmogleínas predominante como la explica la teoría de la compensación de las



desmogleínas sin embargo existen múltiples estudios donde nos corresponde el aspecto clínico con el patrón de las desmogleínas. Varios estudios proponen que la presencia de autoanticuerpos antidesmogleínas no son la causa si no la consecuencia de una daño a la membrana del queratinocito exponiendo las desmogleínas a las células presentadoras de antígenos y esto llevando a la formación de antidesmogleínas, de esta forma los anticuerpos antidesmogleínas son testigos, más que iniciadores del PV.

Por esta razón se ha propuesto una teoría más novedosas para explicar los fenómenos iniciales del pénfigo que conducirán acantolisis. De acuerdo a esta teoría denominada la “teoría del golpe múltiple”, la mera presencia de los autoanticuerpos anti-Dsg- no explica por completo el fenómeno de acantolisis ya que se requiere la presencia de otros múltiples autoanticuerpos para comenzar el fenómeno de acantolisis por consecuencia la iniciación y la actividad del pénfigo depende de efectos sinérgicos y acumulativos de varios autoanticuerpos que tiene como blanco la membrana celular del queratinocito, es decir autoanticuerpos no-desmogleínas. De acuerdo a esta teoría el estímulo que desencadena el daño al queratinocito es el encogimiento de este mediado por autoanticuerpos, en este caso mediado por anticuerpos anti AChR (receptor de acetil colina), estos anticuerpos causan retracción citoplásmica, encogimiento y adopción de una forma redondeada exponiendo diversas

proteínas de unión intercelulares desencadenando autoinmunidad hacia moléculas de adhesión (caderinas desmosómicas).

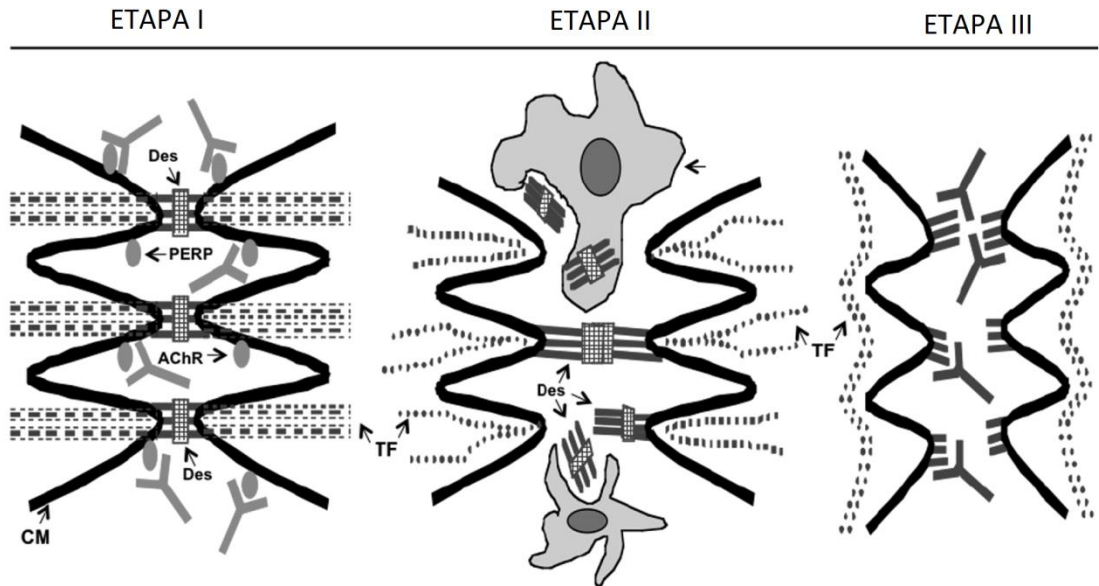


Figura 2. Esquema hipotético de los eventos fisiopatológicos que conllevaran a acantolisis en pénfigo. Etapa I Autoanticuerpos anti PERP o AChR modifican la forma poligonal y las moléculas de adhesión intercelular, esto incrementa la fosforilación de las moléculas de adhesión con la subsecuente disociación de las moléculas de adhesión en la membrana celular y además inicio de muerte celular programada. Etapa II el citoesqueleto de tonofilamentos colapsa y el queratinocito se encoge exponiendo desmosomas que incitan la autoinmunidad. Etapa III anticuerpos anti-Dsg se unen a sus blancos en la membrana celular impidiendo la formación de nuevas uniones intercelulares

### Mecanismos moleculares de la separación de los queratinocitos

Numerosas hipótesis se han formulado para explicar el fenómeno de acantolisis. La explicación clásica de que la mera unión de autoanticuerpos contra Dsg-1 y Dsg-3 es la causante de acantolisis ha sido retada por numerosos reportes que documentan la activación de cascadas de señalización específicas en los queratinocitos que se exponen a las inmunoglobulinas G del pénfigo. La teoría alternativa de la alteración de Dsg 3 está basada en la teoría de que todas las señales de fuera hacia

dentro secundarias a la unión de IgG de PV se dan exclusivamente por Dsg 3, de este modo se infiere que Dsg 3 puede actuar como una molécula receptora de adhesión y también como una molécula transmisora de señales; esto se explica por esta cadena de eventos: (1) la señalización de IgG del PV se inicia por la unión de un autoanticuerpos a las moléculas de Dsg 3, (2) las moléculas de Dsg 3 ya sean asociadas a membranas o internalizadas mandan señales que impiden el tráfico de Dsg dentro y fuera de los desmosomas (3) el impedimento en el tráfico de Dsg depleta Dsg 3 de los desmosomas. De este modo la depleción de Dsg 3 es aparentemente un evento secundario como resultado de señales de dentro hacia afuera en respuesta a la unión de autoanticuerpos patogénicos que envían un insulto inicial.

La señalización de fuera hacia dentro iniciada por la unión de IgGs de PV a la superficie de queratinocitos se da por diferentes vías desencadenado por la unión de anticuerpos producidos por el paciente con PV a diferentes tipos de receptores de superficie celular. Distintos autores han descrito la unión de Src, EGFR (receptor de crecimiento epidérmico), EGFR cinasa, cAMP, proteína cinasa A y C, fosfolipasa c, mTOR (blanco de la rapamicina en mamíferos), otras cinasas de tirosina y calmodulina. El tiempo de activación de estas vías de tirosina cinasa es de suma importancia para entender los eventos que conllevaran a acantolisis. Los estudios temporales han demostrado que existe activación de Src y EGFRK a los 30 a 60 minutos de la exposición a IgGs del PV sugiere indo que la activación e

estas vías es un paso clave para la señalización intracelular que posteriormente afectaran la adhesión y viabilidad de los queratinocitos.

Por estas investigaciones previas se infiere que aunque el “pool” de autoanticuerpos antiqueratinocito producido por los pacientes con PV contiene anti-Dsg 1 y/o 3, múltiples estudios publicados indican que en los eventos de señalización inicial los anticuerpos no-Dsg son los que mayormente contribuyen a los fenómenos iniciales de acantolisis. El principal evento señalizador que llevara a la acantolisis esta desencadenado por la interferencia mediada por Ac con el control fisiológico de la supervivencia del queratinocito, forma y adhesión. Por ejemplo estudios in vitro donde se interfiere con los AChRs del queratinocito ocasiona desarreglo, modificación de la forma, motilidad, proliferación y apoptosis, tanto los antagonistas muscarínicos como nicotínicos han demostrado ocasionar incremento en los espacios extracelulares en la epidermis y causar acantolisis mediante los mecanismos de producción y fosforilación de las moléculas de adhesión del queratinocito tales como cadherina, Y-catenina, desmoplaquina y por supuesto Dsg.

La cascada de Src es también responsable del encogimiento del queratinocito y colapso del citoesqueleto el cual es un fenómeno temprano de la acantolisis que precede la separación visible de los queratinocitos, los fenómenos que suceden tras la activación de esta cascada son: despolimerización de los filamentos de actina con el consecuente

encogimiento, agregación de la queratina causando un colapso del citoesqueleto.

Uno de los avances más recientes en la investigación del PV es tratar de dilucidar el mecanismo por el cual selectivamente se atacan las células basales, se ha planteado la hipótesis de “el encogimiento de las células basales”, de acuerdo a esta hipótesis: (1) los queratinocitos se separan porque se encogen más de lo que pueden ser mantenidos unidos por los desmosomas, (2) la ampolla suprabasal sucede porque se encogen más los queratinocitos basal que los suprabasales, (3) la inhibición de las principales vías de señalización de forma farmacológica debería prevenir la acantolisis. Este último punto está ejemplificado por investigaciones realizadas por Pretel et al, donde demostró que el pre tratamiento con el inhibidor de mTOR, sirolimus, previene la acantolisis suprabasal en ratones inyectados con suero de PV, en este modelo los anticuerpos de PV causaron activación de la vía mTOR selectivamente en las queratinocitos basales y fueron detenidos tras la administración de sirolimus. La cascada de mTOR en última instancia ocasiona apoptosis vía caspasas y activación de c-Myc que contribuye a la acantolisis en el modelo murino.

Ha sido documentado que en la piel de pacientes con PV los queratinocitos exhiben signos de apoptosis que preceden la separación y la formación de ampollas y que el IgGs y suero de pacientes con PV inducen marcadores moleculares de apoptosis y oncosis. El anticuerpo anti-PERP (miembro de

las proteínas periféricas de mielina PMP-22/gas 3), los anticuerpos anti mitocondriales y otros tipos de autoanticuerpos y mediadores solubles (Fas-ligando de Fas) han demostrado que pueden activar las vías de muerte celular programada contribuyendo al fenómeno de acantolisis. De este modo se ha documentado que la acantolisis y la muerte celular son inseparables en PV porque ambos procesos son ocasionados por las mismas vías de señalización activadas por la unión de IgGs de PV. Por el hecho de que el daño estructural y la muerte de queratinocitos en PV son mediados por el mismo tipo de enzimas se ha justificado el uso del termino apoptolisis para distinguir el mecanismo único de daño mediado por autoanticuerpos, diferenciándolo de otros tipos de muerte celular. Esta teoría se explica por 5 postulados:

Paso 1: la unión de anticuerpos patogénicos a los queratinocitos vía receptor-ligando manda un arreglo de señales agonistas y antagonistas.

Paso 2: activación de Src, EGFRK, p38 MAPK y mTOR y otras vías de señalización ocasiona incremento en [Ca] que inician la cascada enzimática de muerte celular.

Paso 3: la acantolisis suprabasal comienza cuando la célula basal se encoge por reorganización de los filamentos de actina, colapso y retracción de los tonofilamentos ocasionado por caspasas; así como

disociación e internalización de complejos de adhesión celular causados por fosforilación de moléculas de adhesión.

Paso 4: la acantolisis avanza por degradación continua y masiva y colapso de proteínas estructurales conllevando a separación de desmosomas por fuerzas de tracción exponiendo proteínas de unión con la formación de autoanticuerpos

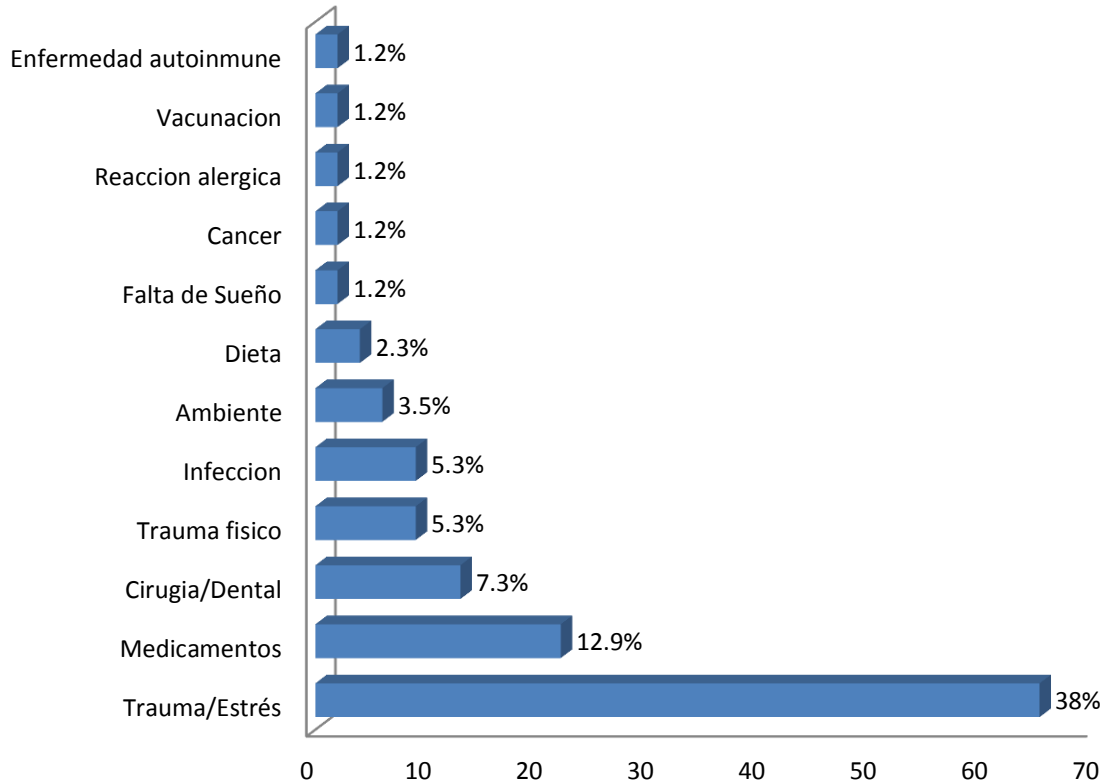
Paso 5: pérdida de la forma y muerte de células acantolíticas en la capa basal que conlleva a daño mitocondrial y nuclear irreversible.

La teoría novedosa de apoptolisis conlleva a importantes implicaciones: (1) une varias teorías que tratan de explicar la acantolisis, (2) abre nuevas ideas y mecanismos fisiopatológicos en PV, (3) crea nuevos abordajes terapéuticos basados en el bloqueo selectivo de vías de señalización que conllevan a la formación de ampollas.

## FACTORES SUBJETIVOS

Se han realizado múltiples estudios para encontrar potenciales factores subjetivos relevantes para la inducción de la enfermedad. En un estudio demográfico de las características del pénfigo vulgar donde se les preguntó a un grupo de pacientes (n=106) ¿Qué factores creían que había desencadenado la enfermedad?, se obtuvieron los siguientes resultados:

**Gráfico 2. Factores subjetivos referidos por el paciente como "inductores de enfermedad"**



Llama la atención que 65 pacientes refirieron haber tenido un evento de estrés significativo entre los que citaban eran pérdida del empleo, muerte de un ser querido, exposición a violencia, abuso verbal, baja autoestima y depresión

Sin embargo a pesar de múltiples reportes de casos de posibles factores desencadenantes no hay ninguna evidencia dura de la participación de estos en la aparición de la enfermedad por lo que esta información debe ser tomada con reservas a pesar de que el paciente que sufre esta enfermedad



relaciona de manera directa estos factores con el inicio de la enfermedad como es percibido en otras patologías por ejemplo diabetes mellitus, cáncer, hipertensión arterial etc.

A pesar de la subjetividad de estos factores es de suma importancia conocerlos para tener un entendimiento integral del sentir del paciente ante su enfermedad.

## **CLÍNICA**

Se trata de una patología autoinmune, de curso crónico y en algunos casos degenerativo y mortal, por lo que debe considerarse como una patología dermatológica grave y con complicaciones potenciales, ya sea por la misma enfermedad o por el tratamiento. Las manifestaciones clínicas de un paciente con pénfigo son variadas y son directamente proporcionales a la superficie corporal afectada, es decir, un paciente con afectación de un porcentaje bajo de la superficie corporal tendrá impacto bajo sobre su capacidad vital, sin embargo un paciente con grandes áreas afectadas de la superficie corporal es un paciente grave, con gran afectación de su capacidad vital , con bajas reservas metabólicas, con estado de desnutrición mixto por falta de aporte y por exceso de pérdidas y que debe recibir tratamiento enérgico y en ocasiones especializado por servicios de terapia intensiva ya que en general son pacientes “recuperables”, sin

comorbilidades y en grupos de edad laboralmente activos. Las manifestaciones clínicas se dan en mucosas y piel.

## PIEL

La lesión primaria del PV son las ampollas flácidas que ocurren en cualquier parte de la superficie de la piel, usualmente esta aparece en una piel de apariencia normal, sin embargo en algunos casos estas aparecen en un piel eritematosa. Debido a que las ampollas son frágiles estas duran poco tiempo y encontrarlas puede ser difícil, la mayoría de los pacientes se presentan con exulceraciones confluentes, irregulares característicamente con la presencia de signo de Nikolsky, signo que ayuda a diferenciar esta patología de otras enfermedades ampollosas. En algunos pacientes las exulceraciones tienden a formar excesivo tejido de granulación y presencia de costras que pueden dar un aspecto vegetante principalmente en sitios de pliegues, áreas intertriginosas y la cara. En nuestra población es característico que los pacientes acudan previamente multitratados de forma inadecuada y es común encontrar en la mayoría de los casos áreas de piel con datos característicos de infección ya sea limitada a la piel o de forma sistémica.

El síntoma principal a nivel cutáneo es el dolor de tipo ardoroso secundario a la desepitelización, el dolor es de gran intensidad que en la mayoría de los casos requiere manejo especializado.

## MUCOSA

La mucosa más afectada es la oral, la cual esta afectada en casi todos los pacientes con pénfigo vulgar, y también en la mayoría de los casos es la única mucosa afectada. La afectación de otras mucosas es también frecuente involucrando mucosa nasal, conjuntiva, anal, peneana y vaginal.

La lesión elemental en las mucosas es la ampolla sin embargo es casi imposible encontrar alguna intacta debido a la constante fricción a la que está sometida la cavidad oral por lo que la lesión que predomina es la exulceración. Estas exulceraciones pueden involucrar la faringe, laringe y esófago.

El síntoma principal es el dolor intenso que impide la deglución, situación que contribuye al estado nutricional del paciente de forma rápida. La afectación de la laringe y faringe causas característicamente disfonía, estridor así como odinodisfagia.

## **DIAGNOSTICO**

El diagnóstico se establece de acuerdo a parámetros clínicos, histopatológicos e inmunológicos.

## HISTOPATOLOGÍA

Los hallazgos más característicos son: ampollas suprabasales por acantolisis. Justo por encima de la capa basal se da el fenómeno de acantolisis y la células pierden cohesión y se forman las ampollas, ocasionalmente se observan algunos queratinocitos redondeados en el interior de las ampollas. Las células basales permanecen ancladas a la membrana basal sin embargo pierden contacto en ocasiones unas con otras y esto da un aspecto de “fila de lápidas”. Usualmente las porciones superiores de la epidermis permanecen intactas. Debe tomarse en cuenta que las lesiones tempranas del pénfigo pueden solo demostrar espongiosis eosinofílica.

## INMUNOFLUORESCENCIA

La característica es el depósito de autoanticuerpos IgG en la superficie celular de los queratinocitos. Las subclases más encontradas son IgG1 e IgG4, sin embargo C3, IgM e IgA pueden estar presentes pero menos frecuentemente que IgG. La inmunofluorescencia directa puede ser el método más sensible para diagnosticar el pénfigo oral.

## ELISA

EL uso de desmogleinas recombinantes (Dsg1 y Dsg 3) se han utilizado recientemente para desarrollar un estudio para serodiagnóstico. Este método de ELISA tiene una sensibilidad y especificada del 95% para el

diagnóstico de PV y en diluciones apropiadas puede ser utilizado para monitorizar la actividad de la enfermedad.

Es de importancia saber que los autoanticuerpos pueden ser detectados en pacientes sin PV, estos anticuerpos han sido reportados en quemaduras térmicas, necrosis epidérmica toxica, síndrome de piel escaldada estafilocócica y familiares en primer grado de pacientes con PV.

## **TRATAMIENTO**

La utilización de altas dosis y por tiempos prolongados de glucocorticoides sistémicos permanece siendo la piedra angular en el tratamiento del PV. El uso de prednisona es esencial para establecer control durante la fase aguda de la enfermedad. Las dosis optimas son variables y dependen de cada paciente por lo que no hay regímenes establecidos. Algunos pacientes responden rápidamente y completamente después del tratamiento con dosis moderadas a altas de prednisona, sin embargo otros son refractarios y requieren dosis más altas. El control de la enfermedad es medido de acuerdo a 3 parámetros: ausencia de nuevas lesiones, signos de epitelización y signo de Nikolsky negativo.

Los efectos adversos tempranos del tratamiento con esteroides sistémicos son ineludibles y consisten en aumento del apetito, retención de líquidos, aumento de peso, trastornos neuro psiquiátricos como labilidad emocional, insomnio, irritabilidad, ansiedad, depresión, euforia, hiperactividad y episodios maniacos. Los

efectos tardíos que dependen de dosis acumulativas del medicamento incluyen el síndrome de Cushing, desordenes menstruales, dislipidemias, aterosclerosis, eventos cardiovasculares, hígado graso no alcohólico, cataratas, retraso en el crecimiento, osteoporosis, osteonecrosis, miopatía, calambres musculares y atrofia cutánea. Los efectos raros e impredecibles de la terapéutica son glaucoma, pancreatitis o pseudo tumor cerebro.

El objetivo del tratamiento del pánfigo es el de desarrollar una modalidad efectiva de tratamiento que puede lograr llegar a tener remisión clínica y mantenimiento sin los efectos adversos de la terapia con corticoesteroides. Y aunque este objetivo no se ha alcanzado se ha realizado un progreso sustancial para el desarrollo de medicamentos ahorradores de esteroides.

**Tabla 3. Tratamientos utilizados en PV de acuerdo a grupo farmacológico**

<b>Grupo farmacológico</b>	<b>Fármaco</b>
<b>Inmunosupresores/Citotóxicos</b>	Metotrexate
	Azatioprina
	Ciclofosfamida
	Clorambucilo
	Micofenolato de mofetilo
<b>Inmunomoduladores</b>	Heparina
	Ciclosporina
	Gammaglobulina
	Inmunoglobulina IV
	Rituximab
	Daclizumab
<b>Antinflamatorios</b>	Sales de oro
	Dapsona
	Doxiciclina
	Tetraciclina
	Minociclina
	Talidomida
<b>Eliminación extracorpórea de anticuerpos</b>	Plasmaféresis
	Intercambio de plasma
	Hemocarbofiltración

	Inmunoabsorción de proteína A
<b>Terapia biológica anti TNF</b>	Etanercept
	Infliximab
	Adalimumab

---

A pesar de estas modalidades de tratamiento en la actualidad la parte fundamental del tratamiento es el uso de corticoesteroides a pesar de sus efectos adversos tempranos y tardíos tomando en cuenta el curso fatal de esta enfermedad.

## **PRONOSTICO**

La enfermedad tiene un curso crónico que invariablemente causa la muerte sin tratamiento. Hasta el momento la enfermedad no tiene cura y por tal razón solo es controlable.

Antes de la introducción de la terapia con corticoesteroides sistémicos en 1950, la enfermedad seguía su curso natural causando la muerte del 50% de los sujetos a 2 años y un 100% de mortalidad a los 5 años. En la actualidad ha habido una notoria disminución de la mortalidad sin embargo esta es aun del 12% siendo la muerte causada principalmente por sepsis y complicaciones secundarias a la terapéutica.



Numerosos estudios se han llevado a cabo para determinar las causas de mortalidad en los pacientes con pénfigo vulgar así como determinar factores de riesgo para determinar el pronóstico de la enfermedad. Como es sabido el PV es una enfermedad que potencialmente pone en peligro la vida, sin embargo poco es conocido acerca de las causas específicas de mortalidad comparado con la población general.

En un estudio llevado a cabo en Taiwán de Enero del 2002 a diciembre del 2009 incluyendo 856 pacientes se encontraron los siguientes resultados: la media de edad fue de 52.5 más/menos 15.9 años, un total de 88 pacientes murieron durante el periodo de estudio (10.3%). La incidencia en general fue de 4.7 enfermos por millón de habitantes señalando que las personas mayores de 60 años tienen mayor riesgo para el desarrollo de PV, en cuanto a la mortalidad el 51.1% murió en el primer año del diagnóstico de pénfigo, la tasa de supervivencia en pacientes con pénfigo fue notablemente menor comparado con la población general, en general los pacientes con PV experimentaron 2.36 veces más la tasa de mortalidad esperada, la mayoría de las muertes se presentaron en hombres y mujeres mayores de 60 años. En cuanto a las causas específicas el pénfigo vulgar fue la causa de muerte más citada (20.4%), después de PV la mayoría de las causas de muerte fueron relacionadas a enfermedades infecciosas (18.4%), en orden de frecuencia estas fueron las causas infecciosas: neumonía, urosepsis, infección de tejidos blandos, infecciones del sistema nervioso central, tuberculosis pulmonar. Después de las causas infecciosas de muerte siguieron las neoplasias malignas (19.3%) y las causas cardiovasculares (12.5%).

En múltiples estudios se ha tratado de identificar factores que puedan influir sobre el curso y el pronóstico del PV, en un estudio retrospectivo realizado en Túnez de Enero del 2002 a Diciembre del 2010 se dio seguimiento a 47 pacientes con el diagnóstico de PV para tratar de identificar factores de mal pronóstico en pénfigo. Los factores considerados en este estudio fueron la edad de diagnóstico, la severidad inicial, complicaciones, control de la enfermedad, dosis inicial de esteroides, duración de la remisión, número de recaídas.

Con respecto a la edad existen distintos puntos de vista donde algunos señalan que el inicio antes de los 40 años es un factor de mal pronóstico en PV, sin embargo en este estudio realizado en Túnez no se encontró que la edad fuese un factor de mal pronóstico medido como tiempo de control de la enfermedad, tiempo de supervivencia o tiempo de la primera recaída.

En cuanto a la severidad de la enfermedad se clasifico como severo a los pacientes que tuvieran más del 30% de la superficie corporal afectada, el tiempo de control de la enfermedad fue comparable entre los pacientes con menos del 30% de la superficie corporal afectada comparados con los de más del 30% de la SCA, teniendo un tiempo de control de 44.6 días vs 34.8 días respectivamente. En este estudio se concluye que la severidad inicial del PV tal vez no influya sobre la respuesta clínica al tratamiento pero si predispone a mayor número de complicaciones principalmente infecciosas, en efecto en este estudio se observó mayor frecuencia de infecciones en pénfigo severo (72.2% vs 27.8%) pero por otro

lado las complicaciones infecciosas no influyeron en el tiempo de curación siendo similar en los dos grupos de pacientes (41.8 días vs 38 días)

Otro factor de mal pronóstico es la tasa de recaídas de la enfermedad. En este estudio se identificó que la afectación de mucosas al inicio del diagnóstico otorgaba un peor pronóstico ya que se asociaba a mayor tasa de recaídas de la enfermedad (54.2% vs 17.4%), los autores refieren que no está clara la asociación de la afectación de mucosas y la alta tasa de recaídas, Mimouni et al. En un estudio de 155 pacientes refería que tal vez el peor pronóstico estaba asociado a que el diagnóstico en los pacientes con pénfigo vulgar con solo manifestaciones bucal era retrasado hasta por 6 meses con el consiguiente retraso en el diagnóstico oportuno y tratamiento.

Otro factor de mal pronóstico es la dosis inicial alta de corticoesteroides al inicio del tratamiento ya que como refiere el autor el incremento de la dosis de esteroides va directamente proporcional a la no respuesta del paciente al tratamiento y esto es proporcional a la tasa de recaídas durante el tratamiento que por sí mismo es un factores de mal pronóstico.

Otros hallazgo en este estudio y que podrían ser compartido con la población mexicana es que al diagnóstico hasta el 50% de los pacientes cursan con infecciones y hasta un 14.9% al diagnóstico tienen criterios de sepsis, y que hasta el 55.3% de los pacientes desarrollan infecciones postratamiento. Es por esta

razón que el estudio de las complicaciones infecciosas en el PV cobra muchísima importancia ya que es una de las principales causas de mortalidad.

En el estudio llevado a cabo en el Hospital General de México titulado Aislamiento bacteriano y patrones de sensibilidad en pacientes con pénfigo vulgar con sepsis llevado a cabo por Contreras et al. cuyo objetivo fue el de determinar los agentes causales bacterianos más comunes relacionados con sepsis en pacientes hospitalizados con diagnóstico de pénfigo vulgar y evaluar su asociación con la morbi mortalidad se concluyó que contrario a lo que se refleja en la literatura internacional de mayor numero de bacterias gram positivas causantes de sepsis severa en pacientes hospitalizados, este estudio reflejo que en la población del Hospital General de México OD. En el grupo de pacientes con pénfigo vulgar que fallecieron de sepsis y sus complicaciones (sepsis severa, choque séptico y falla orgánica múltiple) el microorganismo más aislado fue *Pseudomona aeruginosa* en el 40% de los casos y en el grupo de pacientes con PV que sobrevivieron fue *Staphylococcus aureus* (32%). En orden de frecuencia las bacterias más comúnmente encontradas en los hemocultivos de pacientes con PV que fallecieron fueron las siguientes: *P. aeruginosa* (40%), *K. pneumoniae* (20%), *S.aureus* (13.3%), *S. sp* (13.3%) y *E. coli* (13.3%).

## **DEFINICIONES INTERNACIONALES DE SEPSIS**

En 1991 el Colegio Americano de Médicos de Tórax (ACCP) y la Sociedad de Medicina Crítica (SCCM) celebraron una conferencia de consenso cuyos objetivos

eran tratar de definir conceptualmente la respuesta inflamatoria sistémica en los procesos infecciosos. Estas sociedades llamaron y definieron conceptualmente a este proceso patológico progresivo bajo el término general de Sepsis.

La finalidad de definir conceptualmente este proceso patológico fue la de mejorar la habilidad de la comunidad médica para diagnosticar, monitorear y tratar la sepsis con una definición universal y estandarizada.

En 1992 la ACCP y la SCCM introdujeron el acrónimo SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) al léxico médico con la finalidad de tratar de explicar los complejos mecanismos inmunológicos de la respuesta inmune innata independientemente de la causa. En este sentido refieren que SIRS está desencadenada por infección localizada o generalizada, trauma, lesión térmica o procesos de inflamación estéril. Este término comenzó a cobrar validez y comenzó a manejarse de forma cotidiana en el lenguaje médico adoptándose de forma universal en múltiples revistas indexadas esto hecho comprobado por una revisión en MEDLINE desde Enero de 1992 a Mayo del 2002 donde en este intervalo de tiempo hubo más de 800 publicaciones mencionando el acrónimo SIRS. Posteriormente Bone et al definieron “Sepsis” como SIRS mas infección documentada, “Sepsis Severa” como sepsis asociada a disfunción de algún órgano, hipoperfusión o hipotensión y “Choque Séptico” como sepsis con hipoperfusión que no responde a reanimación con fluidos adecuada. A continuación se realiza una revisión de estas definiciones operacionales.

## **SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS)**

Los signos de inflamación sistémica pueden y ocurren en ausencia de proceso infeccioso por ejemplo en pacientes con quemaduras, pancreatitis, cirugía y otros múltiples procesos patológicos y de respuesta metabólica a la lesión. Definimos SIRS de la siguiente forma:

1. Temperatura corporal  $>38^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$
2. Frecuencia cardiaca  $>90$  lpm
3. Hiperventilación evidenciada por frecuencia respiratoria  $>20$  rpm o  $\text{PaCO}_2 <32$  mmHg
4. Leucocitos  $<4000$  o  $>12,000$

Se define sepsis como un síndrome clínico caracterizado por la presencia de SIRS e infección, definiendo infección como el proceso patológico causado por la invasión de tejido normal estéril, fluido o cavidad corporal por un microorganismo potencialmente patogénico.

Debido a las limitaciones del acrónimo de SIRS se ha acuñado el término Respuesta Inflamatoria en Respuesta a la infección que abarca signos y síntomas de inflamación sistémica en respuesta solamente a la infección:

---

## TABLA 4. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SEPSIS

---

INFECCIÓN, documentada o sospechada y algunos de los siguientes:

### Variables Generales

Fiebre (temperatura corporal  $>38.3^{\circ}\text{C}$ )

Hipotermia (temperatura corporal  $<36^{\circ}\text{C}$ )

Frecuencia cardiaca  $>90$  lpm o más de 2 desviaciones estándar arriba del valor normal para la edad

Taquipnea

Estado mental alterado

Edema significativo o balance de líquidos positivo ( $>20$  mL/Kg en 24 horas)

Hiperglucemia (glucosa plasmática  $>120$  mg/dL) en ausencia de diabetes conocida

### Variables Inflamatorias

Leucocitosis ( $>12,000$  x microL)

Leucopenia ( $<4000$  x microL)

Leucocitos normales con más de 10% de formas inmaduras

Proteína C reactiva plasmática  $>$  de 2 desviaciones estándar arriba del nivel normal

Procalcitonina plasmática  $>$  de 2 desviaciones estándar del nivel normal

### Variables Hemodinámicas

Hipotensión arterial (presión arterial sistólica  $<90$  mmHg, presión arterial media  $<70$ mmHg, decremento de 40 mmHg en adultos o 2 desviaciones estándar abajo del valor normal para la edad)

---

---

Saturación mezclada de oxígeno venoso (SvO<sub>2</sub>) >70%

Índice cardiaco >3.5 L min

#### Variables de Disfunción Orgánica

Hipoxemia arterial (PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> < 300)

Oliguria aguda (índice urinario < 0.5 ml/kg/hr por al menos 2 horas)

Incremento en la Creatinina sérica (>0.5 mg/dL)

Anormalidades en la coagulación (INR > 1.5 o tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa) > 60 segundos)

Íleo (ausencia de ruidos intestinales)

Trombocitopenia (conteo plaquetario < 100,000)

Hiperbilirrubinemia (bilirrubina plasmática total > 4mg/dL o 70 mmol/L)

#### Variables de Perfusión Tisular

Hiperlactatemia (>1 mmol/L)

Llenado capilar retardado o m

---

Estas definiciones operacionales en última instancia y, como objetivo principal, buscan conjuntar los hallazgos clínicos con exámenes de laboratorio para detectar de forma temprana la sepsis en el paciente y detectar de forma oportuna datos clínicos y paraclínicos de disfunción orgánica, es por esto que en estos criterios se incluyen la inestabilidad hemodinámica, la hipoxemia arterial, oliguria, coagulopatía y función hepática.



## **SEPSIS SEVERA**

Esta definición no ha presentado cambios con el tiempo, se trata de una paciente que cumple criterios de sepsis complicada con disfunción orgánica. La sepsis severa es actualmente considerada como la causa más común de muerte en unidades de cuidados intensivos no coronarios. Aproximadamente 150,000 personas mueren anualmente en estadísticas Europeas y más de 200,000 en los Estados Unidos.

La falla orgánica puede ser definida por el SOFA score (Systemic Organ Failure Assessment) el cual es un sistema de medición diaria de fallo orgánico múltiple de seis funciones orgánicas: respiratorio, coagulación, hígado, cardiovascular, sistema nervioso central y renal otorgando puntos por cada grado de disfunción.

## **CHOQUE SÉPTICO**

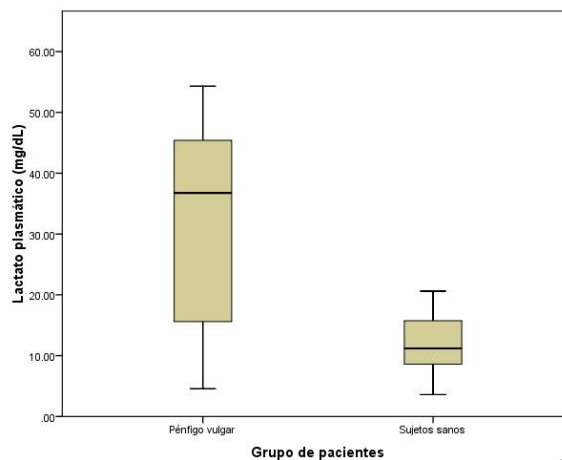
Es un estado caracterizado por falla circulatoria aguda caracterizado por hipotensión arterial persistente no explicada por otras causas. Definiendo hipotensión como una presión arterial sistólica menor de 90 mmHg, una presión arterial media menor a 60 o una reducción en la presión arterial sistólica menor a 40 mmHg de la presión arterial basal, todo esto a pesar de una adecuada reanimación con volumen en ausencia de otras causas de hipotensión.

## LACTATO SÉRICO EN EL PACIENTE CON PÉNFIGO VULGAR

El estudio piloto que da origen a esta tesis es el estudio titulado “Concentraciones plasmáticas de lactato en sujetos con pénfigo vulgar en el servicio de Dermatología del Hospital General de México”. Se trata de un estudio cuyo principal objetivo es obtener una correlación de un biomarcador, en este caso el lactato, con la extensión del daño epidérmico. En este estudio innovador donde se incluyeron 46 sujetos; 28 sujetos sanos y 18 sujetos con pénfigo vulgar se obtuvieron las siguientes conclusiones:

1. El lactato plasmático se encuentra incrementado en sujetos con PV con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ) al compararlo con los niveles de sujetos sanos.

Gráfico 3. Niveles de lactato plasmático (mg/dL) en sujetos con PV y sanos

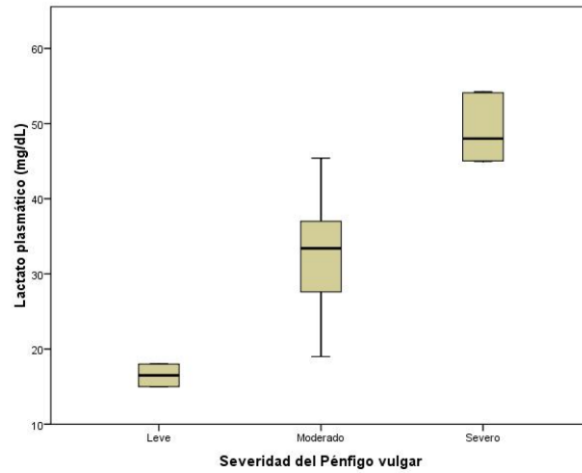


2. El lactato plasmático elevado en el PV refleja el metabolismo anaeróbico incrementado encontrado en piel de sujetos con pénfigo vulgar.
  
3. Las variaciones en la elevación de los niveles de lactato plasmático encontradas se explican por el mantenimiento o pérdida del balance entre la producción, el transporte, el metabolismo y la eliminación del lactato.
  
4. El lactato plasmático se encuentra incrementado en sujetos con PV como expresión del daño epidérmico y sugiere una buena correlación entre el porcentaje de la superficie afectada y los niveles de lactato

Tabla 5. Grados de severidad del PV y niveles de lactato plasmático.

Variable	Leve <5% de SCA (n = 3 sujetos, 17%)	Moderado 5 – 30% de SCA (n = 8 sujetos, 44%)	Severo > 30% de SCA (n = 7 sujetos, 39%)
Lactato plasmático mínimo mg/dL o (mmol/L)	8 (0.88)	19(2.10)	45(4.99)
Lactato plasmático máximo mg/dL o (mmol/L)	15 (1.66)	45(4.99)	54(5.98)
Promedio mg/dL o (mmol/L)	12.67 ± 2.33 (1.40 ± 0.25)	32.55 ± 2.87 (3.6 ± 0.31)	49.79 ± 1.66 (5.52 ± 0.18)

Grafico 4. Grados de severidad del PV y niveles de lactato plasmático (mg/dL)



Este estudio piloto se plantea una base para la realización de futuros estudios ya que se plantea la posibilidad de que el lactato plasmático sea utilizado como un biomarcador de severidad en el pénfigo vulgar, así como una herramienta de utilidad como un posible biomarcador de actividad

## **II. MATERIAL Y MÉTODOS**

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

La sepsis, en sus variedades severa y choque séptico, en Estados Unidos contribuyen con 215,000 muertes anualmente. Es de vital importancia en todo profesional de la salud que atiende pacientes de forma intrahospitalaria conocer, diagnosticar, estratificar y tratar pacientes con esta patología, esto con la finalidad de poder interceder de forma oportuna y modificar el pronóstico y curso natural de la enfermedad.

En cuanto al pánfigo vulgar, es bien sabido que se trata de una enfermedad con baja incidencia en la población general y que tal vez no represente un problema de salud mundial; sin embargo la principal causa de muerte en estos pacientes es de etiología infecciosa debido a la sepsis y sus complicaciones; y en hospitales de referencia, como es el caso del Hospital General de México O.D., este tipo de patologías y sus complicaciones se ven con relativa frecuencia y representa un reto para el clínico.

En estudios previos ya se ha documentado que existen múltiples procesos patológicos cutáneos y sistémicos donde el metabolismo anaerobio impera debido a estados de hipoperfusión tisular y esto conlleva a la acumulación de lactato de forma local y en estados de hipoperfusión generalizada de forma sistémica la cual es medible en plasma.

La medición de este biomarcador es de vital importancia en estados de salud que conllevan a hipoperfusión generalizada como estados de choque: hipovolémico y séptico, infarto agudo al miocardio, falla cardíaca y cáncer, ya que su elevación por arriba de niveles de 4 mmol/L de forma persistente y sostenida por más de 24 horas otorga peor pronóstico para los pacientes asociándose a mayor riesgo de infección, disfunción orgánica y muerte; y al contrario la mejoría de las concentraciones de lactato plasmático durante la reanimación del paciente crítico es una herramienta para evaluar la respuesta terapéutica.

Con enfoque dermatológico, el estudio que da pie a este trabajo es el llevado a cabo por Tirado y colaboradores donde se concluyó que el lactato plasmático en pacientes con PV está incrementado en comparación con los controles sanos; lo que refleja el metabolismo anaerobio incrementado en los enfermos. También este estudio concluye que el lactato plasmático correlaciona con la extensión del daño epidérmico por lo que se sugiere que este biomarcador ofrece una medida indirecta de daño epidérmico y extensión del daño.

En este contexto sabiendo que el paciente con PV tiene concentraciones de lactato plasmático más elevadas comparada con controles sanos, es ahora de importancia hacernos las siguientes preguntas. ¿Es el lactato sérico un biomarcador predictor de muerte en el paciente con PV y sepsis grave?, ¿Los niveles de lactato al ingreso del paciente serán un factor pronóstico de muerte

en el paciente con PV y sepsis grave?, ¿El conocer las cifras de lactato plasmático al ingreso del paciente modificaran y guiaran al clínico en la toma de decisiones para una terapéutica más agresiva?

## **2. JUSTIFICACIÓN**

Son realmente pocos y de utilidad incierta algunas pruebas de laboratorio para medir la actividad de la enfermedad. Una de las pruebas que ha cobrado importancia en el seguimiento del paciente con PV es la determinación de anticuerpos antidesmogleina 3 y 1 por método de inmunofluorescencia indirecta, existen muchos autores que resaltan su papel en el fenotipo, diagnóstico, y seguimiento de los enfermos con PV ya que es sabido que aunque no son los únicos autoanticuerpos en el PV es sabido que si son los más importantes en el desarrollo de la enfermedad, sin embargo son estudios costosos, no accesibles para toda la población, no disponibles en todas las instituciones hospitalarias y que de esta manera limitan su aplicación.

El lactato plasmático es una prueba de laboratorio de fácil acceso, de bajo costo y disponible en la mayoría de los centros hospitalarios que correlaciona con el daño tisular debido en su mayoría a hipoperfusión tisular. De este modo en los pacientes con pénfigo vulgar es una prueba de laboratorio de fácil acceso que podría correlacionar con la severidad, con la superficie corporal afectada y también como un valor predictor de mortalidad al ingreso del paciente con pénfigo y sepsis severa.

### **3. HIPÓTESIS**

Los pacientes con p $\acute{e}$ nfigo vulgar y sepsis severa tendr $\acute{a}$ n niveles de lactato m $\acute{a}$ s elevados comparado con los pacientes con PV sin sepsis. Los niveles de lactato iniciales al ingreso hospitalario determinaran el riesgo de mortalidad del paciente lo que podr $\acute{a}$  guiar al m $\acute{e}$ dico en tomar decisiones terap $\acute{e}$ uticas m $\acute{a}$ s agresivas desde el primer contacto con el paciente.

### **4. OBJETIVOS**

#### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar los niveles de lactato s $\acute{e}$ rico en el paciente con p $\acute{e}$ nfigo vulgar y sepsis severa y correlacionarlos con la mortalidad a 28 d $\acute{a}$ as de estancia hospitalaria.

#### **4.2 OBJETIVOS ESPEC $\acute{I}$ FICOS**

- a. Estratificar a los pacientes en niveles de lactato bajo (menos de 2 mmol/L), intermedio (2.0 a 3.9 mmol/L) y alto (m $\acute{a}$ s de 4 mmol/L).
- b. Comparar las variaciones en la concentraci $\acute{o}$ n plasm $\acute{a}$ tica de lactato en sujetos con PV y sepsis severa con sujetos con PV con sepsis.



## **5. DISEÑO DEL ESTUDIO**

### 5.1 CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Prospectivo

### 5.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Observacional

### 5.3 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

#### 5.3.1 Con relación al método de observación

Longitudinal

### 5.4 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO GENERAL

Descriptivo

## **6. METODOLOGÍA**

### 6.1 Lugar de realización del estudio:

Servicio de Dermatología del Hospital General de México O.D. en el área de hospitalización.

Laboratorio de Inmunología del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE).

### 6.2 Universo, muestra y tamaño de la muestra:

Individuos ingresados al servicio de Dermatología del Hospital General de México O.D. con diagnóstico de PV con o sin sepsis severa cuya selección final se realizó en base a criterios de selección.

### 6.3 Método de selección de los sujetos

Se llevó a cabo un método de muestreo no probabilístico, a conveniencia, de casos consecutivos que cumplieron los criterios de selección, hasta alcanzar el tamaño de la muestra.

### 6.4 Criterios de selección

#### 6.4.1 Criterios de inclusión de casos

- Sujetos con diagnóstico de PV por criterios clínicos, histológicos e inmunológicos.
- Sujetos que ingresaron al servicio de Dermatología con el diagnóstico de PV con sepsis grave de acuerdo a las definiciones internacionales de sepsis del 2001 durante el periodo del estudio.
- Género masculino o femenino
- Mayores de 18 años de edad
- Los sujetos que aceptaron incluirse en el estudio, previa información detallada del mismo, confirmándose su decisión mediante la forma de Consentimiento Informado que se les

proporcione por escrito ya sea al individuo o a su representante legal.

#### 6.4.2 Criterios de no inclusión

- Sujetos que no aceptaron participar en el estudio
- Sujetos con choque séptico.
- Sujetos como enfermedades orgánicas crónico degenerativas como falla cardiaca congestiva, falla renal, falla hepática, diabetes mellitus, neoplasia y pacientes trasplantados.
- Sujetos con enfermedad autoinmune concomitante (lupus eritematoso generalizado, psoriasis, artritis reumatoide, etc.)

#### 6.5 Procedimientos

##### 6.5.1 Enrolamiento de sujetos

Los sujetos fueron seleccionados de la sección de hospitalización del servicio de Dermatología del Hospital General de México O.D. en base a los criterios de selección.

##### 6.5.2 Interrogatorio, parámetros clínicos y de laboratorio, toma de muestras y procesamiento de las mismas

A todos los sujetos hospitalizados a cargo del servicio de Dermatología del Hospital General de México O.D. que cumplieran los criterios de inclusión del estudio. Solo los sujetos que cumplieran los criterios de serían invitados a participar en el estudio. Las características del estudio se informaron verbalmente y por escrito mediante el consentimiento informado (Anexo 1). Únicamente a los sujetos que aceptaran participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado se les tomaría muestra de sangre venosa para determinación de lactato plasmático y demás estudios de laboratorios requeridos para establecer diagnóstico de sepsis grave.

La muestra de sangre, fue venosa y se obtuvo por punción periférica, de manera aséptica. Se extrajeron 3mL, los cuales se centrifugaron en un lapso inferior a 15 minutos, obteniendo el plasma. Este se almacenó y transportó a una temperatura entre 2-8°C para la determinación de los niveles de lactato plasmático en el laboratorio de Inmunología del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE).

#### 6.5.3 Valoración de los sujetos

Se llevó a cabo mediante el interrogatorio, examen físico y parámetros de laboratorio.

#### 6.5.4 Determinación del lactato plasmático

A los sujetos seleccionados que aceptaron participar en el estudio y posterior a la firma del consentimiento informado se les realizó la punción periférica venosa para la obtención, por sujeto, de 3mL de sangre venosa que se recolectó en un tubo heparinizado. La muestra fue centrifugada para la obtención del plasma y almacenada a 2-8° C hasta su análisis en el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) donde se procedió con la determinación de lactato plasmático, por un método enzimático colorimétrico cuantitativo mediante el uso de un espectrofotómetro (longitud de onda de 490-550nm). Este midió los niveles de lactato, a través de la cuantificación del producto que se forma por reacciones enzimáticas así: El lactato se oxida por la lactato oxidasa (LO) y forma el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) este reacciona posteriormente con las enzimas peroxidasa (POD), 4-aminofenazona (4-AF) y 4-clorofenol formando la quinona, que es de color rojo y cuya intensidad es proporcional a la concentración de lactato. Los niveles de lactato se reportaron en mmol/L, con valores de referencia normales de 0.5 – 2.2 mmol/L.

## 6.6 VARIABLES DEL ESTUDIO

### 6.6.1 Edad

- Categoría.- Cuantitativa
- Escala de medición.- Discreta

- Unidad de medición.- Años
- Operacionalización.- Años cumplidos al momento del inicio del estudio

#### 6.6.2 Sexo

- Categoría.- Cualitativa
- Escala de medición.- Nominal dicotómica
- Unidad de medición.- Genotipo hombre o mujer
- Operacionalización.- Al género que pertenezca al nacimiento

#### 6.6.3 Temperatura

- Categoría.- Cuantitativa
- Escala de medición.- Continua
- Unidad de medición.- Grados Celsius
- Operacionalización.- Medición de la temperatura corporal con termómetro de forma axilar

#### 6.6.4 Frecuencia cardiaca

- Categoría.- Cuantitativa
- Escala de medición.- Discreta
- Unidad de medición.- Latidos por minuto
- Operacionalización.- Medición de la frecuencia cardiaca por el personal de enfermería con estetoscopio y cronometro.

#### 6.6.5 Frecuencia respiratoria

- Categoría.- Cuantitativa
- Escala de medición.- Discreta

- Unidad de medición.- Respiraciones por minuto
- Operacionalización.- Medición de las respiraciones por minuto por el personal de enfermería de forma observacional con cronometro en mano.

#### 6.6.6 Tensión arterial media

- Categoría.- Cuantitativa
- Escala de medición.- Discreta
- Unidad de medición.- Milímetros de mercurio
- Operacionalización: toma de tensión arterial con baumanómetro en región del brazo

#### 6.6.7 Leucocitos

- Categoría.- Cuantitativa
- Escala de medición.- Discreta
- Unidad de medición.- unidades por litro
- Operacionalización.- medición del número de leucocitos en sangre periférica de muestra venosa por la técnica “aquí voy a averiguar cuál es el método de laboratorio”

#### 6.6.8 Concentración plasmática de lactato

- Categoría.- Cuantitativa.
- Escala de medición.- continua, de razón.
- Unidad de medición.- mmol por litro.
- Operacionalización.- La determinación del lactato en plasma se realizó en mmol/L

#### 6.6.9 Presencia de sepsis grave

- Categoría.- Cualitativa
- Escala de medición.- nominal
- Unidad de medición.- dicotómica
- Operacionalización.- Si o No en base a los criterios de las definiciones internacionales de sepsis.

#### 6.7 TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se clasifico a los 20 pacientes en diagnóstico de sepsis y sepsis severa. Se realizó estadística descriptiva de cada una de las variables calculando mínimos, máximos, media y desviación estándar.

Para la asociación entre severidad de la sepsis y mortalidad a 28 días se aplicó la prueba exacta de Fisher. Para buscar asociación entre la severidad de la sepsis con cada una de las variables y para la asociación de severidad de la sepsis con la mortalidad a 28 días se aplicó la prueba de Mann-Whitney.

Se estratificó los niveles de lactato plasmático en bajo medio y alto y se buscó asociación con mortalidad a 28 días utilizando la prueba de Chi cuadrada, posteriormente se trató de asociar estos niveles estratificados de lactato con cada una de las variables utilizando la prueba ANOVA.



Al final se realizó un análisis de regresión logística con cada una de las variables tomando en cuenta la mortalidad a 28 días.

Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS versión 17 para Windows.

## **7. RECURSOS**

Los recursos (el reactivo y materiales de recolección de la muestra de sangre como jeringas, tubos de Vacutainer y resto de material para toma de muestra de sangre y papelería necesaria para las hojas de colección de datos, lápices y plumas), fueron financiados por el Investigador responsable. El procesamiento y almacenamiento de las muestras, requirió de la centrifuga y refrigerador del laboratorio de micología ubicado en la unidad de dermatología y para el análisis final de la muestra del espectrofotómetro del Instituto de Referencia Epidemiológica (InDRE). Adicionalmente se requirió la exención del pago, por paciente, de una consulta, para la toma de la muestra, por parte del Hospital General de México.

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

Se garantizó la autonomía del sujeto solicitando la firma de una carta de consentimiento, así como la confidencialidad de los datos obtenidos y su

derecho a no participar en el estudio sin que esto redundara en la calidad de su atención.

La investigación se clasificó como de riesgo mínimo. La venopunción se efectuó con técnica de asepsia para evitar contaminación e infección. El proyecto se sometió a consideración y fue aceptado tanto por el Comité de Investigación como por el Comité de Ética del Hospital General de México.

Las muestras de sangre fueron tomadas con material subsidiado por el investigador garantizando su uso una sola vez, asegurando además la correcta eliminación del material punzocortante de acuerdo a las normas de higiene en salud vigentes.

## **9. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS**

Es sabido que los niveles de lactato plasmático se utilizan como marcador de hipoperfusión tisular en pacientes con choque de distintas etiologías y que su medición seriada es utilizada para el seguimiento en la reanimación del paciente. También está bien documentada la relación entre los niveles altos de lactato plasmático al ingreso con el incremento en la mortalidad en el paciente con choque.

Este estudio pretende encontrar una relación entre los niveles de lactato plasmático al ingreso del paciente con PV y relacionarlo con el pronóstico

medido como mortalidad a 28 días. De este modo se pretende que la medición del lactato plasmático sea un factor determinante en la valoración inicial de paciente con PV y sepsis y de este modo sea una herramienta de toma de decisiones y estratificación de riesgos para implementar terapias más oportunas y agresivas para mejorar el pronóstico de los pacientes.

## 10.RESULTADOS

Se incluyeron un total de 20 sujetos que cumplieron los criterios de inclusión para el estudio. Los 20 sujetos tenían diagnóstico de pénfigo vulgar por criterios clínicos, histopatológicos o inmunológicos así como diagnóstico de sepsis por las definiciones internacionales de sepsis. De los 20 sujetos incluidos en el estudio 5 sujetos fallecieron en el periodo de 28 días. A continuación se presentan las variables estudiadas en la población:

Tabla 6. Variables estudiadas de los 20 pacientes del estudio.

Sujeto	Edad	Genero	Temp	Leucos	F.R.	F.C.	TAM	Lactato	Mortalidad	28 días
1	22	F	37.5	9000	17	90	85.3	1.51		NO
2	26	M	38.5	9500	20	95	74.7	2.8		SI
3	34	F	38.5	10500	18	93	110.3	1.9		NO
4	23	F	38.5	9500	17	115	86.4	2		NO
5	31	F	37.5	12300	19	100	80.2	2.9		NO
6	37	F	37.5	8800	17	98	95.7	3.8		SI
7	42	M	39	12500	18	117	63.33	4		NO
8	25	M	37.5	10700	18	90	63.33	4.3		SI
9	28	F	38.5	9000	18	94	95.33	3.2		NO
10	36	F	37.5	12500	19	100	86.43	3.55		NO

11	35	F	37.5	10500	18	98	90.4	3	NO
12	22	M	38.5	12700	18	97	110.7	2.3	NO
13	29	F	38.5	11500	18	112	97.33	1.1	NO
14	45	F	39	12500	17	118	78.25	3.9	NO
15	34	M	39	11500	20	97	72.45	4.7	NO
16	44	F	38.5	9800	21	95	68.27	5	SI
17	23	F	37.5	12700	18	110	78.25	3.9	NO
18	26	F	39	10500	19	113	63.33	4.9	SI
19	31	M	38.5	9500	18	118	95.33	2.7	NO
20	30	F	39	10500	19	97	86.43	2.9	NO

Se realizó estadística descriptiva para obtener valores máximos y mínimos calculando medias y desviaciones estándar de cada variable.

Tabla 7. Valores máximos, mínimos, media y desviación estándar de cada variable.

VARIABLE	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA (DESV. EST)
EDAD	22	45	31.15 (7.14)
TEMPERATURA	37.5	39	38.27 (.6172)
LEUCOS	8800	12700	10800 (1377.25)
FREC. RESP.	17	21	18.35 (1.089)
FREC. CARDIACA	90	118	102.35 (9.826)

<b>TAM</b>	63.33	110.70	84.088 (14.2636)
<b>LACTATO PLASMÁTICO</b>	1.1	5.0	3.218 (1.1127)

De los 20 sujetos con diagnóstico de p $\acute{e}$ nfigo vulgar y sepsis se procedió a clasificarlos de acuerdo a sujetos que solo cumplieran criterios de sepsis y sujetos que cumplieran criterios de sepsis severa de acuerdo a la definiciones internacionales de sepsis, definiendo de este modo sepsis severa como sepsis con datos de disfunción orgánica tomando en cuenta dos variables; hipoperfusión definida como niveles de lactato plasmático mayores o iguales a 2 mmol/L o hipotensión definida como tensión arterial media menor o igual a 70 mmHg obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 8. Clasificación de sujetos en sepsis o sepsis severa

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Sepsis	8	40%
Sepsis severa	12	60%
Total	20	100%

Se observó que el 60% de los pacientes con p $\acute{e}$ nfigo vulgar tenían criterios para sepsis severa en el momento de la medición de las variables. Obteniendo estos datos se procedió a realizar tabla de contingencia para tratar de

correlacionar la presencia de sepsis grave con respecto a la mortalidad a 28 días:

Tabla 9. Tabla de contingencia fallecimiento a 28 días y severidad de sepsis

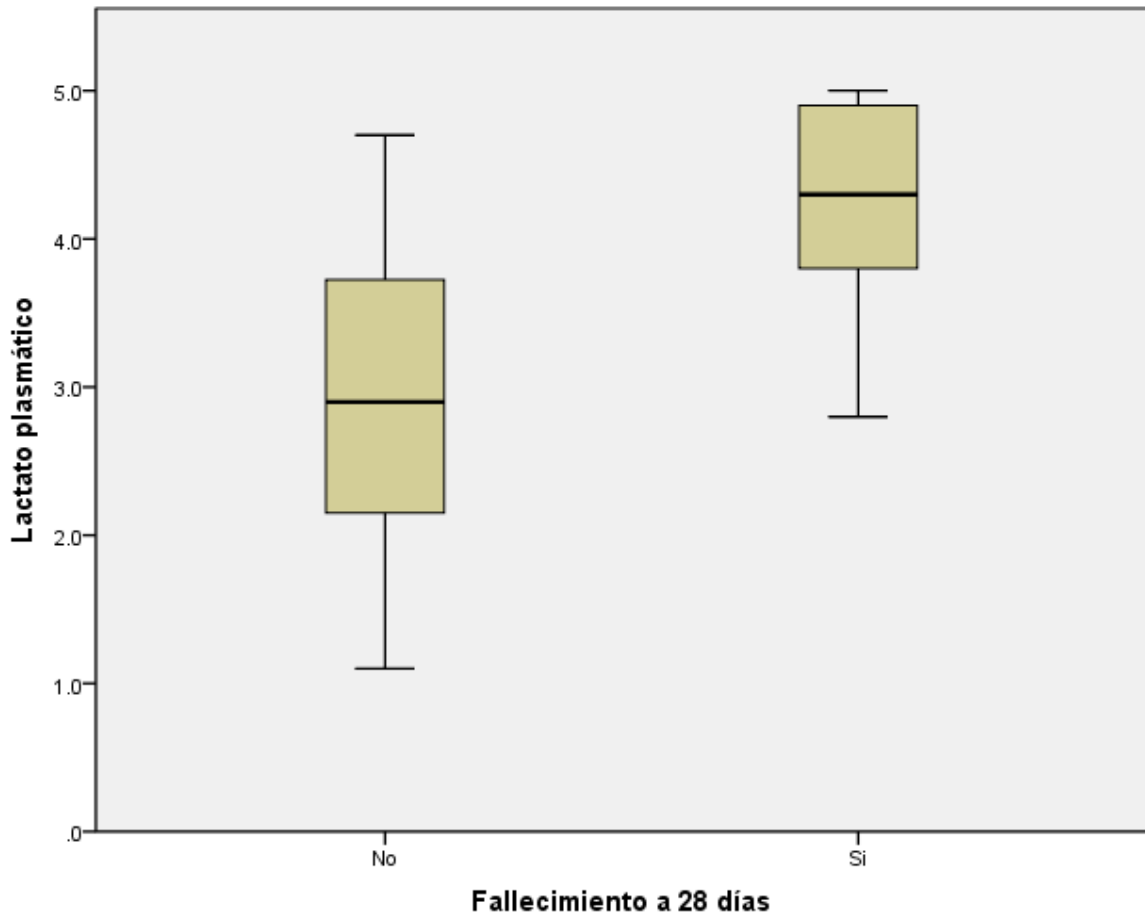
	Fallecimiento a 28 días		Total
	No	Si	
Sepsis	7	1	8
Sepsis severa	8	4	12
Total	15	5	20

Se realizó prueba de Fisher a estos datos para tratar de encontrar asociación entre mortalidad a 28 días y severidad de la sepsis encontrando una  $P=.307$  lo cual nos demuestra que no existe asociación entre la severidad de la sepsis y la mortalidad a 28 días de estancia hospitalaria en esta muestra de 20 pacientes.

Posteriormente para cada variable se realizó la prueba de estadística no paramétrica de Mann Whitney para tratar de asociar cada una de las variables con la presencia de sepsis o sepsis severa donde la única variable que se asoció a la severidad de la sepsis fue el lactato plasmático ( $P=.011$ ) demostrando de esta manera que la sepsis severa se asocia a mayores niveles

de lactato plasmático y que las otras variables estudiadas no están asociadas a los niveles de lactato plasmático.

Gráfico 5. Grafica de cajas de niveles de lactato plasmático y fallecimiento a 28 días



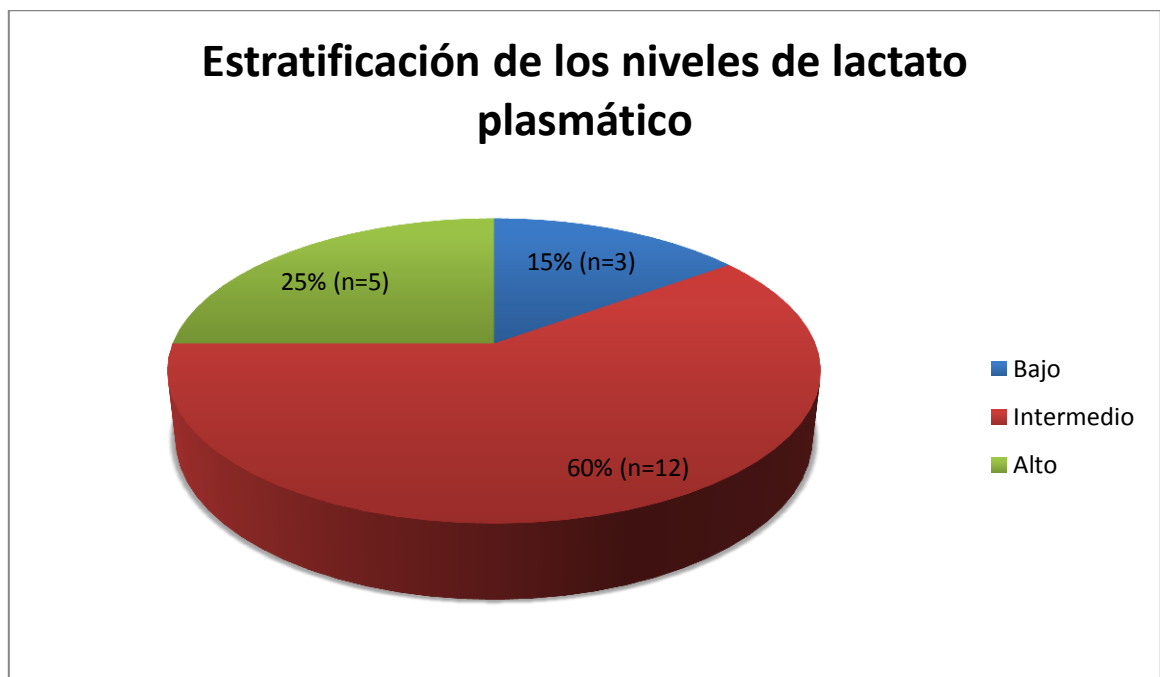
Para cada una de las variables se aplicó nuevamente la prueba de Mann Whitney pero ahora para tratar de asociar la mortalidad a 28 días con cada una de las variables estudiadas obteniendo que la única variable que se asocia a



mortalidad a 28 días es el lactato plasmático ( $P=.042$ ). Al aplicar la prueba el resto de las variables estudiadas no se asocian a mortalidad a 28 días.

Con los niveles de lactato plasmático de los 20 pacientes se estratifico en 3 niveles: leve ( $<2\text{mmol/L}$ ), moderado (2 a  $3.9\text{ mmol/L}$ ) y alto ( $>4\text{mmol/L}$ ) obteniendo 3 sujetos, 12 sujetos y 5 sujetos respectivamente:

Gráfico 7. Estratificación de los niveles de lactato plasmático en población estudiada



Con los niveles de lactato plasmático clasificados por niveles se realizó prueba de Chi cuadrada para tratar de asociar la mortalidad a 28 días con los niveles estratificados de lactato plasmático:

Tabla 10. Niveles de lactato plasmático estratificados contra fallecimiento a 28 días.

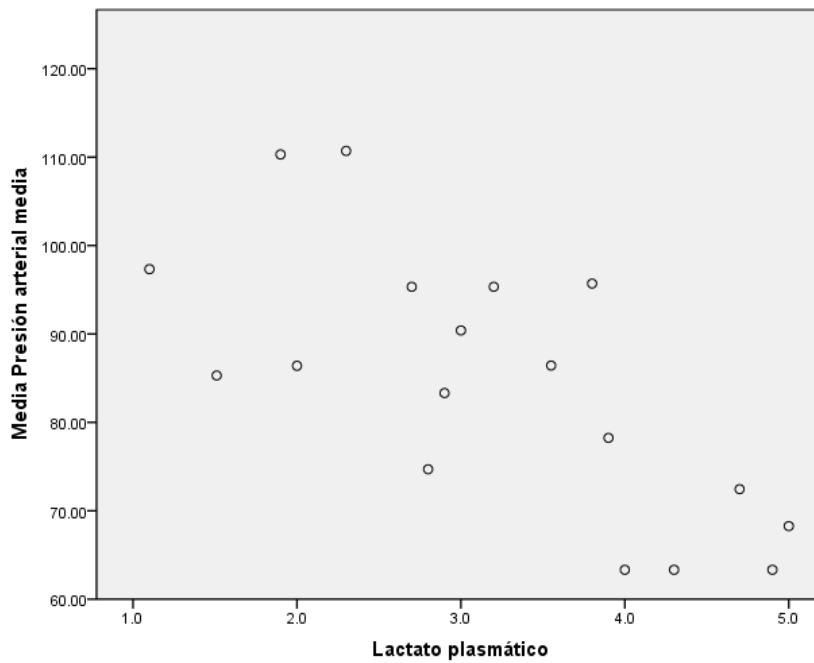
		Fallecimiento a 28 días		Total
		No	Si	
Niveles de lactato	Bajo	3	0	3
	Intermedio	10	2	12
	Alto	2	3	5
Total		15	5	20

Al aplicar la prueba se concluye que la mortalidad a 28 días se asocia con los niveles estratificados de lactato plasmático ( $P=.044$ ) por lo que los pacientes con niveles altos de lactato plasmático tiene mayor probabilidad de morir a 28 días comparativamente con los que tengan niveles intermedios o bajos.

Se trató de buscar asociaciones entre los niveles estratificados de lactato plasmático y cada una de las variables para lo que se aplicó la prueba de

ANOVA y de Kruskal Wallis, después de aplicar dichas pruebas se obtuvo que la única variable asociada a los niveles estratificados de lactato plasmático es la tensión arterial media ( $P=.003$ )

Grafico 8. Gráfico de puntos entre tensión arterial media y niveles de lactato plasmático mostrando relación inversamente proporcional entre niveles de lactato y tensión arterial media.



Por último se realizó un análisis de regresión logística con cada una de las variables con el factor muerto, no muerto en un periodo de 28 días donde ninguna variable independiente resulto significativa ( $P<.05$ )

## 11. DISCUSIÓN

El pénfigo vulgar es una enfermedad ampollosa autoinmune rara y severa que plantea un riesgo de muerte en el paciente. Las principales causas de morbilidad y mortalidad están asociadas a patologías infecciosas secundarias a la pérdida de la cubierta cutánea y al tratamiento inmunosupresor.

Estudios en la fisiopatología del pénfigo han demostrado un incremento en el metabolismo anaeróbico celular con un incremento de lactato a nivel de piel y posiblemente en plasma. De esta hipótesis surge la teoría de utilizar este biomarcador como un factor pronóstico de mortalidad.

La utilización del lactato plasmático en distintas patologías como un biomarcador de daño y como un marcador de mejoría postratamiento está bien estudiado en infarto agudo del miocardio, insuficiencia renal aguda, sepsis, choque e intoxicaciones. En este estudio se plantea la utilización en pénfigo vulgar, patología poco común pero que puede tener consecuencias fatales.

De este estudio, cuya muestra es pequeña, puede observarse que la medición de lactato plasmático al ingreso del paciente es una herramienta útil para tratar

de predecir mortalidad ya que, como se observó en este estudio, niveles altos de lactato plasmático se asocian a mayor mortalidad y que los pacientes con sepsis severa y niveles de lactato plasmático elevado son pacientes con un riesgo incrementado de fallecer en un periodo medido de 28 días.

De este estudio también se observa que estratificar los niveles de lactato plasmático podría ser una herramienta útil ya que se observa que los niveles de lactato altos se asocian a mayor mortalidad a 28 días de estancia hospitalaria.

Las limitantes del estudio derivan principalmente del tamaño de muestra, ya que al tratarse de una muestra no probabilística por ser una patología poco común las conclusiones deben tomarse con mesura y tratar en el futuro de realizar estudios con muestras más grandes para poder calcular riesgos y establecer asociaciones más fuertes.

## **12. CONCLUSIONES**

De acuerdo a los objetivos planteados en este estudio podemos concluir lo siguiente:

- La mortalidad a 28 días de estancia hospitalaria tiene asociación con los niveles de lactato plasmático al ingreso del paciente, es decir, mayores

niveles de lactato plasmático plantean un factor de riesgo para fallecer independientemente de otras variables estudiadas.

- La mortalidad a 28 días no está asociada a las demás variables medidas en el estudio (edad, leucocitos, tensión arterial media etc.).
- Del grupo de pacientes que ingresaron al servicio de Dermatología la mayoría (60%) presentaban criterios de sepsis severa a su ingreso. La presencia de sepsis o sepsis grave en este grupo de pacientes no demostró ser un factor asociado a mayor mortalidad a 28 días.
- Los pacientes con sepsis severa tienen niveles de lactato plasmático más elevados comparativamente con los pacientes que solo cumplen criterios de sepsis.
- La clasificación de los niveles de lactato plasmático en bajo, intermedio y alto en pacientes con pénfigo vulgar y sepsis correlaciona con la mortalidad a 28 días, concluyendo que sujetos con niveles altos de lactato son un grupo de enfermos en riesgo potencial de fallecer.

El pénfigo vulgar es una enfermedad ampollosa grave con alto riesgo de complicaciones, principalmente infecciosas que pueden llevar a la muerte del

paciente. Los niveles de lactato plasmático emergen como un marcador bioquímico de hipoperfusión. Las observaciones de este estudio sugieren que los niveles de lactato plasmático elevados al ingreso del paciente podrían ser de utilidad para estratificar riesgos en el paciente y guiar decisiones terapéuticas encaminadas a mejorar la supervivencia del paciente.

Estas observaciones aunque son significativamente estadísticas deben tomarse con precaución ya que la muestra es pequeña, tan solo de 20 pacientes, como sucede en patologías no comunes en la población general; sin embargo esto plantea la posibilidad de realización de estudios con mayor tamaño muestral para poder determinar riesgos, aunque la relación es clara en los niveles de lactato plasmático de los pacientes que fallecieron y en los que no.

### III. ANEXOS

#### Anexo 1. Carta de Consentimiento Informado- Sujetos PV

Autorización para participar en el estudio de investigación titulado:

**“Concentraciones plasmáticas de Lactato en sujetos con Pénfigo Vulgar en el servicio de Dermatología del Hospital General de México”**

*Investigadores:*

Dr. Andrés Tirado Sánchez.  
Servicio de Dermatología, Hospital General de México.

Dra. Rosa María Ponce Olivera.  
Servicio de Dermatología, Hospital General de México.

Dr. Juan Carlos García Rodríguez  
Residente del Servicio de Dermatología del Hospital General de México.

1. El proyecto de investigación corresponde a Riesgo mínimo, esto es, debido a la extracción de sangre por punción venosa, que se explicará más adelante.

2. Apartados

I. El médico del estudio lo está invitando a Usted, a participar en este estudio de investigación, debido a que Usted padece una enfermedad llamada Pénfigo Vulgar, que es una enfermedad ampollosa que afecta la piel y/o las mucosas (boca, ojos, vagina, pene, anal). En este estudio se evaluará un nuevo examen de laboratorio para saber que tan enfermo se encuentra (Pénfigo vulgar).

El examen de laboratorio es niveles de Lactato en sangre venosa y se usará para saber si nos puede indicar que tan enfermo se encuentra.

Para llevar a cabo esto se necesitará tomarle a Usted una muestra de sangre de 3mL, sin costo alguno y los resultados se compararán con sangre obtenida de personas que no tengan la enfermedad que usted padece.

II. Si Usted participa en este estudio, requeriremos que acuda una sola vez a la consulta, en la que se explicará el consentimiento informado y una vez aceptado tomaremos todos los datos necesarios para su participación. La toma de muestra de sangre de 3mL (cantidad que generalmente se toma con cualquier estudio de sangre), es el único procedimiento que se le realizará y que le dará una pequeña molestia por poco tiempo (dolor leve) en el sitio donde entra la aguja. El objetivo de esta toma de sangre es saber la cantidad de Lactato que tiene y comparar esta con la cantidad de lactato en sangre de sujetos sin la enfermedad, todo esto para saber si los valores de lactato nos pueden decir que tan enfermo está usted.

III. Las molestias que puede usted tener por la inyección en la vena del brazo para obtener la muestra de sangre de 3mL podrían ser las siguientes:

Molestias en el sitio de la inyección como dolor leve por poco tiempo, que no le va a impedir hacer sus actividades normales ni le dejará problemas en otras partes de su cuerpo.



Debido a que la muestra de sangre se tomará con todas las medidas de higiene, evitamos cualquier tipo de contaminación en el sitio de la inyección, que si se presentara sería solo enrojecimiento e hinchazón en el sitio de entrada de la aguja, con un poco de dolor, que se quitará con el uso de medicamentos que serán proporcionados por el investigador, en caso de presentarse lo anterior en el sitio de la inyección y que se presente dentro de las dos semanas después de que se tomó la muestra de sangre.

IV. Es posible que este nuevo estudio de laboratorio nos permita determinar con exactitud qué tan enfermos se encuentra, con lo que podríamos darle un tratamiento más a tiempo. Sin embargo, es importante que conozca que este estudio podría darnos resultados no útiles y sigamos sin saber que tan enfermo se encuentra. Su participación en el estudio podría no darle ningún beneficio, pero si podría ayudar a otras personas que tienen la misma enfermedad que Usted, todo esto, gracias a la información que obtengamos.

V. Gracias a la información que se obtenga se podría tener un estudio de laboratorio que nos permitiría detectar con mayor exactitud qué tan enfermo se encuentra y así ayudar a otras personas como usted a reducir sus gastos de hospitalización ya que no la requerirían tanto tiempo y la calidad de su vida sería mejor ya que podríamos saber con rapidez si la enfermedad tiene posibilidades de hacerse más fuerte o no.

VI. Los investigadores del estudio están para servirle y para contestarle cualquier pregunta que pueda tener acerca del estudio.

VII. Usted no renuncia a ninguno de sus derechos como paciente por el hecho de firmar esta carta de consentimiento. Su firma, indica que ha leído y comprendido la información. Además, al firmarla usted reconoce que se le ha explicado el estudio y que ha podido hacer preguntas sobre todo lo que no entendía bien, y que las preguntas han sido respondidas satisfactoriamente. Asimismo, Usted comprende que su participación en el estudio es totalmente voluntaria (no es obligado). El no desear participar en el estudio no le traerá ningún problema, nadie se enojará con Usted o con sus familiares y su decisión no tiene nada que ver con la atención médica a la que tiene derecho recibir en esta institución de salud.

VIII. Usted tiene derecho a que nadie sepa que Usted participó en el estudio y toda la información que tengamos en este estudio permanecerá confidencial, dentro de los límites que marque la ley.

Es posible que los resultados del estudio, cualquiera que sean, se publiquen en una revista seria, por lo que Usted mediante la firma de este documento lo autoriza, siempre y cuando se mantenga secreta u oculta su identidad.

IX. Usted o la persona que sea el responsable legal tendrán derecho a conocer los resultados del estudio de laboratorio practicado, también a que se les explique lo que significa dicho resultado.

X y XI. Ni a Usted ni a sus familiares se le cobrará por el marcador de laboratorio ni por la (s) consulta (s) relacionadas con el estudio. El marcador de laboratorio será gratis solo durante el estudio.

La atención de problemas de salud que no se relacionen con este estudio seguirá siendo su responsabilidad, como lo hace habitualmente.

Ni Usted ni sus familiares recibirán compensación económica por la participación en el estudio.

En caso de algún problema relacionado con la investigación y que requiera ser revisado por un médico, este servicio será proporcionado en su totalidad por los investigadores hasta su resolución. No será posible la ayuda económica (indemnización) en caso de algún tipo de complicación relacionada con el estudio debido a que no contamos con recursos suficientes.

XII y XIII.

Nombre o huella digital \_\_\_\_\_

Familiar o Responsable legal \_\_\_\_\_

Testigo 1(Nombre y Dirección) \_\_\_\_\_

Relación con el sujeto del estudio \_\_\_\_\_

Testigo 2 (Nombre y Dirección) \_\_\_\_\_

Relación con el sujeto del estudio \_\_\_\_\_

XIV. Si usted o sus familiares creen que usted tiene algún problema relacionado con este estudio, por favor contacte (n) de inmediato al Dr. Andrés Tirado Sánchez al celular 5527-44-2811 las 24hrs.

La Dra. Rosa María Ponce Olivera, Tel. 5652-3999, celular 5554-03-2049 (las 24hrs), conm. 2789-2000 ext. 1055 (lunes a viernes de 8 a 16hrs),

Dra. Cecilia Eugenia Pulido Collazos, Residente del Servicio de Dermatología del Hospital General de México al número celular 5541-30-3478 (las 24h).

Dr. Carlos Ibarra Pérez,  
Presidente del Comité de Ética del Hospital General de México conmutador. 2789-2000 ext.1164.

XV. En caso de que Usted requiera atención médica acudir al Servicio de Dermatología del Hospital General de México de lunes a viernes de 8 a 16 hrs o al Servicio de Urgencias del Hospital General de México disponible las 24hrs.

## **Anexo 2. Hoja de Recolección de Datos de los sujetos del estudio.**

Proyecto de Investigación:

### **“Concentraciones plasmáticas de Lactato en sujetos con Pénfigo Vulgar en el servicio de Dermatología del Hospital General de México”**

México, D.F. a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2011

- Nombre \_\_\_\_\_
- Número de identificación \_\_\_\_\_
- Edad \_\_\_\_\_ Género \_\_\_\_\_
- Grupo: 1. \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_
- Concentración plasmática del lactato \_\_\_\_\_mmol/L
- 12 horas previas a la toma de la muestra ha realizado:  
Ejercicio si\_\_ no\_\_  
Fumado si\_\_ no\_\_  
Consumido bebidas alcohólicas si\_\_ no\_\_
- **En pacientes con Pénfigo vulgar: (Regla del 9)**  
\_ Porcentaje de superficie corporal afectada \_\_\_\_\_%
- Infección: si\_\_ no\_\_  
Con cultivo positivo en: \_\_\_\_\_
- Uso de inmunosupresor sistémico: si\_\_ no\_\_

### **Anexo 3. Procedimiento para la recolección de la muestra.**

**Objetivo.-** Detallar los pasos a seguir para una correcta recolección de muestra sanguínea para la determinación de las concentraciones plasmáticas de lactato.

**Alcances.-** Sujetos con carta de consentimiento informado firmada como muestra de aceptación de su participación en el estudio.

**Responsable.-**Dr. Andrés Tirado Sánchez.

**Referencias.-**Determinación cuantitativa de Lactato mediante la utilización del kit Spinreact con certificado de calidad por la ISO 9001 – Comunidad Europea y un espectrofotómetro.

**Equipamiento y materiales.-**Tubos Vacutainer con anticoagulante EDTA(tapón morado), alcohol, torundas de algodón estéril, aguja para Vacutainer #21, adaptador de aguja (camisilla de plástico), ligadura, guantes de látex #7 estériles desechables, contenedor sólido para material punzocortante (caja roja con tapa blanca), contenedor de bolsa (roja con plástico grueso).

#### **Desarrollo**

1. El investigador responsable de la toma de la muestra portará una identificación visible.
2. Se preguntará al sujeto su nombre y apellidos completos.
3. Se identificará el tubo con la información del sujeto, el número del expediente y la fecha.
4. Preparar todo el material necesario.
5. Sentar al sujeto, colocando su brazo en la paleta de la silla para la toma de la muestra.
6. Lavado de manos.
7. Se realizará asepsia al tapón del tubo.
8. Se colocará la aguja y el tubo al adaptador del Vacutainer.
9. Se seleccionará una vena periférica adecuada (extremidad superior derecha preferentemente).
10. Se limpiará el área a puncionar con una torunda con alcohol, primero en la zona de punción y posteriormente en círculos excéntricos, esperando a que seque.
11. Se aplicará el torniquete (no más de 1 minuto).
12. Se colocarán los guantes y se avisará al paciente de la punción.
13. Se Puncionará en ángulo de 45° con respecto al eje de la piel, con el bisel de la aguja hacia arriba.
14. Se extraerán 3mL de sangre.
15. Se liberará el torniquete cuando la sangre comience a fluir.
16. Se colocará un nuevo algodón sobre el sitio de la punción y se ejercerá una presión suave por 1 a 3 minutos o hasta que no se observen rastros de sangrado.
17. Se desechará la aguja y los guantes en los recipientes correspondientes.

18. Posteriormente se centrifugará la muestra.

19. El plasma obtenido se mantendrá a 2-8°C hasta su procesamiento en el Instituto de Referencia Epidemiológica (InDRE) donde se realizará finalmente la cuantificación del lactato en plasma..

**Anexo 4. Documento de aprobación del estudio por parte de la Comisión de Ética y de Investigación del Hospital General de México O.D.**



"2011, Año del Turismo en México"



Of. No. DI/03/11/231

México, D. F., a 27 de julio de 2011.

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

Por este conducto hago de su conocimiento que el proyecto de investigación titulado "CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE LACTATO EN SUJETOS CON PENFIGO VULGAR Y SANOS QUE ACUDAN A LA CONSULTA DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO", con clave de registro DIC/11/109/03/091, así como el consentimiento informado, fueron presentados 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 KERSHE KOBICH S.**

DKS/YRT/cvc.

ISO 9001:2000 ECMX-0333/06	POLITICA DE CALIDAD: 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.
----------------------------------	---

Dr. Balmis 148, U-301 2°, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc. México, DF 06726  
T. +52 (55) 2789-2000, +52 (55) 5004-3842 y 43 www.hgm.salud.gob.mx

#### IV. Referencias

1. Murrell D. F., Dick S., Ahmed A. R., Amagai M., Barnadas M. A. et al.  
Consensus statement on definitions of disease, endpoints, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1043-6.
2. Alcantara V. Prevalencia y características del Pénfigo en el servicio de Dermatología del Hospital General de México en el periodo 1991-2011.  
Tesis de Posgrado en Dermatología. UNAM, 2012.
3. Bologna JL., Jorizzo JL., Rapini RP. *Dermatology*. Elsevier, España, 2009.
4. Marchenko S., Chernyavsky A., Arredondo J., Gindi V., Grando S.  
.Antimitochondrial Autoantibodies in Pemphigus Vulgaris A missing link in disease pathophysiology. *J Biol Chem* 2010; 285(6):3695-3704.
5. Daniel B. S., Hertl M., Werth V. P., Eming R., Murrell D. F.. Severity score indexes for blistering diseases. *Clin Dermatol* 2012; 30 :108–113.
6. Ratnam KV, Pang BK Pemphigus in remission: value of negative direct immunofluorescence in management. *J Am Acad Dermatol* 1994 ;30(4):547-50.
7. Ronquist G., Andersson A., Bendsoe N., Falck B. Human epidermal energy metabolism is functionally anaerobic. *Exp Dermatol*. 2003;12(5):572-9.
8. D Keast, T Nguyen, E Newsholme. Maximal activities of glutaminase, citrate synthase, hexokinase, phosphofructokinase and lactate dehydrogenase in skin of rats and mice at different ages. *Febs Letters* 1989;247:132-134
9. Freinkel Rk. Metabolism of glucose-C-14 by human skin in vitro. *J Invest Dermatol*. 1960;34:37-42.

10. Williams R., Philpott M., Kealey T.. Metabolism of Freshly Isolated Human Hair Follicles Capable of Hair Elongation: A Glutaminolytic, Aerobic Glycolytic Tissue. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 834-840
11. O. N. Okorie, P. Dellinger. Lactate: Biomarker and Potential Therapeutic Target. *Crit ClinCare* 2011;27: 299–326.
12. Brooks, G. A. Intra- and extra-cellular lactate shuttles. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32 (4):790–799.
13. Vazquez A, Oltvai ZN (2011) Molecular Crowding Defines a Common Origin for the Warburg Effect in Proliferating Cells and the Lactate Threshold in Muscle Physiology. *PLoS ONE* 6(4): e19538.oi:10.1371/journal.pone.0019538
14. E Gheorghe, C Adumitresi, M Botnariuc, M. Manea. Histochemical study of the skin affected by certain autoimmune diseases. *Rom J Morphol Embryol* 2005;46(1):73–8.
15. Hunt TK, Conolly WB, Aronson SB, Goldstein P. Anaerobic metabolism and wound healing: an hypothesis for the initiation and cessation of collagen synthesis in wounds. *Am J Surg* 1978 Mar;135(3):328-32.
16. Loiacono L. A., Shapiro D. S. Detection of Hypoxia at the Cellular Level. *Crit Clin Care* 2010;26 (2): 409-421.
17. Azkárate I, Sebastián R, Cabarcos E, Choperena G, Pascal M, Salas E. A prospective, observational severe sepsis/septic shock registry in a tertiary hospital in the province of Guipuzcoa (Spain). *Med Intensiva* 2011 Dec 6.
18. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Picariello C, Gensini GF. Lactate in the acute phase of ST-elevation myocardial infarction treated with mechanical

revascularization: a single-center experience. *Am J Emerg Med* 2012;30(1):92-96.

19. Baud FJ, Borron SW, Mégarbane B, Trout H, Lapostolle F, Vicaut E, Debray M, Bismuth C. Value of lactic acidosis in the assessment of the severity of acute cyanide poisoning. *Crit Care Med*. 2002; 30(9):2044-50.
20. Dhup S., Dadhich R. K, Porporato P.E., Sonveaux P.. Multiple Biological Activities of Lactic Acid in Cancer: Influences on Tumor Growth, Angiogenesis and Metastasis. *Curr Pharm Design* 2012; 18(10):1319-1330.
21. Cheung PY, Finer NN. Plasma lactate concentration as a predictor of death in neonates with severe hypoxemia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1994; 125(5 Pt 1):763-8.
22. Bakker J. Lactate: may I have your votes please?. *Intens Care Med* 2001; 27:6-11.
23. Smith I, Kumar P, Molloy S, et al: Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. *Intens Care Med* 2001; 27:74-83.
24. Birklein F., Weber M., Neundoörfer B.. Increased skin lactate in complex regional pain syndrome: Evidence for tissue hypoxia?. *Neurology* 2000; 55 :1213–1215.
25. Ferri: *Practical Guide to the Care of the Medical Patient*, 8<sup>th</sup> ed. 2010. Elsevier
26. 28. Zhuang L., Scolyer R. A, Murali R., McCarthy S. W, Zhang X. D., Thompson J. F, Hersey P. Lactate dehydrogenase 5 expression in

melanoma increases with disease progression and is associated with expression of Bcl-XL and Mcl-1, but not Bcl-2 proteins. *Modern Pathol* 2010; 23: 45–53.

27. Anderson M. Lactate dehydrogenase patterns in blister fluid and in exfoliative dermatitis. *J Invest Dermatol* 1968;51(4):283-5.
28. Bersten & Soni: *Oh's Intensive Care Manual*, 6th ed. Elsevier 2008
29. Wahl M. L., Owen J. A., Burd R., et al. Regulation of Intracellular pH in Human Melanoma: Potential Therapeutic Implications. *Mol Cancer Ther* 2002;1:617-628.
30. Ohkuwa T., Tsukamoto K., Yamai K., Itoh H., Yamazaki Y., Tsuda T. The Relationship between Exercise Intensity and Lactate Concentration on the Skin Surface. *Int J Biomed Sci* 2009; 5(1):23-27.
31. Biagi S, Ghimenti S, Onor M, Bramanti E. Simultaneous determination of lactate and pyruvate in human sweat using reversed-phase high-performance liquid chromatography: a noninvasive approach. *Biomed Chromatogr* 2012 Feb 7. doi: 10.1002/bmc.2713.
32. Cohen & Powderly: *Infectious Diseases*, 3rd ed. 2010. Elsevier
33. Vaisberg M, de Mello MT, Seelaender MC, dos Santos RV, Costa Rosa LF. Reduced maximal oxygen consumption and overproduction of proinflammatory cytokines in athletes. *Neuroimmunomodulation* 2007;14(6):304-9.
34. Huie MJ, Casazza GA, Horning MA, Brooks GA. Smoking increases conversion of lactate to glucose during submaximal exercise. *J Appl Physiol* 1996; 80(5):1554-9.



35. Narbutt J, Lukamowicz J, Bogaczewicz J, Sysa-Jedrzejowska A, Torzecka D, Lesiak A. Serum concentration of interleukin-6 is increased both in active and remission stages of pemphigus vulgaris. Hindawi Publishing Corporation. MediatInflamVol 2008, Article ID 875394, 5 pages  
doi:10.1155/2008/875394.
36. Noursari H C, Kimyai-Asadi A, Anhalt G J. Elevated serum levels of interleukin-6 in paraneoplastic pemphigus. J Invest Dermatol 1999;112(3):396-8.
37. Ludwig RJ, Schmidt E. Cytokines in autoimmune bullous skin diseases. Epiphenomena or contribution to pathogenesis?. G Ital Dermatol Venereol 2009;144(4):339-49.
38. Hsiao YP, Huang HL, Lai WW, Chung JG, Yang JH. Antiproliferative effects of lactic acid via the induction of apoptosis and cell cycle arrest in a human keratinocyte cell line (HaCaT). J Dermatol Sci 2009;54(3):175-84.
39. Bektas M., Jolly P., Rubenstein D. S. Apoptotic Pathways in Pemphigus Dermatology Research and Practice 2010; Article ID 456841, 8 pages  
doi:10.1155/2010/456841.