

Actualización en Dermatología Clínica



Nuris Noemí Mendoza Vicuña
Juleidy Josefina Rugel Tutiven
Génesis Elizabeth Iguasnia Recalde
Angie Anais Zea Salazar
Michelle Carolina de la Cruz Vallejo



INDICE

Carcinoma del Labio: Diagnóstico Precoz y Tratamiento Quirúrgico.....3

Nuris Noemí Mendoza Vicuña -----3

Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (AGEP) 19

Juleidy Josefina Rugel Tutiven -----19

Epidermólisis Ampollosa Adquirida.....31

Génesis Elizabeth Iguasnia Recalde -----31

Dermatitis Herpetiforme43

Angie Anais Zea Salazar -----43

Pénfigo Vulgar.....54

Michelle Carolina de la Cruz Vallejo -----54

Carcinoma del Labio: Diagnóstico Precoz y Tratamiento Quirúrgico

Nuris Noemí Mendoza Vicuña

Médico General Universidad de Guayaquil

Médico de Secundaria en Colegio Americano

Introducción y Epidemiología

El carcinoma de labio es una de las neoplasias malignas más frecuentes de la región de cabeza y cuello, constituyendo aproximadamente el 25-30% de todos los cánceres de la cavidad oral. Su incidencia varía globalmente, siendo significativamente mayor en poblaciones de piel clara con alta exposición solar crónica. Afecta predominantemente a varones mayores de 50 años, con una ratio hombre/mujer que históricamente ha sido alta pero que se ha ido reduciendo debido a cambios en los hábitos de vida, como el tabaquismo en mujeres.

Más del 90% de los casos corresponden a carcinoma de células escamosas (CCE), localizándose en el 95% de las ocasiones en el bermellón del labio inferior. Esta predilección se debe a su mayor exposición directa a la radiación ultravioleta (UV), el principal factor etiológico. Afortunadamente, gracias a su localización visible, el carcinoma de labio suele ser diagnosticado en estadios tempranos (T1/T2), lo que se asocia con una tasa de supervivencia a 5 años superior al 90%. Sin embargo, los diagnósticos tardíos con enfermedad avanzada local o regional conllevan una morbilidad significativa y un pronóstico considerablemente peor.

El manejo de esta patología presenta un doble desafío: por un lado, lograr el control oncológico completo mediante la erradicación del tumor; y por otro, preservar la compleja funcionalidad del labio (fonación, masticación, continencia oral) y mantener una estética facial aceptable.

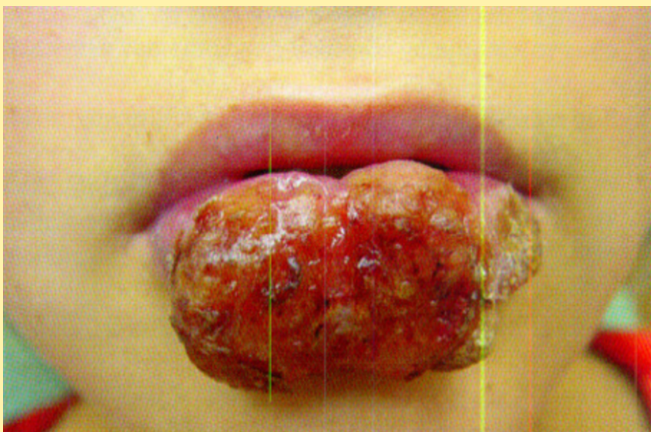


Figura 1. Carcinoma escamocelular del labio inferior. Lesión exofítica, ulcerada e infiltrante que compromete de manera predominante el bermellón, con extensión a piel adyacente.

Diagnóstico Precoz: De la Sospecha a la Confirmación

La detección temprana es el pilar fundamental que determina el éxito del tratamiento, permitiendo procedimientos menos mutilantes y preservando la calidad de vida.

Etiopatogenia y Lesiones Precursoras

La carcinogénesis en el labio es un proceso multifactorial.

- Factores de Riesgo Detallados:
 - **Radiación UV:** La exposición crónica a UVB (290-320 nm) y UVA (320-400 nm) induce daño en el ADN de los queratinocitos, principalmente mediante la

formación de dímeros de pirimidina y la generación de especies reactivas de oxígeno, llevando a mutaciones en genes supresores de tumores como el *TP53*.

- **Tabaco y Alcohol:** El tabaco contiene más de 70 carcinógenos. El alcohol actúa como un solvente que aumenta la permeabilidad de la mucosa a estos carcinógenos y su metabolito, el acetaldehído, es directamente genotóxico. Su consumo sinérgico multiplica el riesgo de forma exponencial.
- **Inmunosupresión:** Pacientes trasplantados en tratamiento con inmunosupresores crónicos tienen un riesgo hasta 65 veces mayor de desarrollar CCE cutáneo, incluyendo el de labio.
- **Otros:** Irritación crónica por prótesis mal ajustadas, mala higiene dental, VPH (principalmente VPH-16, aunque su rol es más prominente en orofaringe), y condiciones genéticas como el xeroderma pigmentoso.
- Lesiones Precursoras (Potencialmente Malignas):
 - **Queilitis Actínica:** Es la lesión precursora más común. Clínicamente se manifiesta

como una atrofia del bermellón, que pierde su borde definido, con áreas de sequedad, descamación, fisuras y placas blanquecinas (leucoplasia). Representa una displasia epitelial inducida por el sol y tiene una tasa de transformación a CCE invasor estimada entre el 6% y el 10%. Su tratamiento es mandatorio.

- **Leucoplasia y Eritroplasia:** La leucoplasia es una placa blanca que no se desprende al raspado. La eritroplasia es una placa roja, aterciopelada. La forma no homogénea (moteada, nodular o verrugosa) de la leucoplasia y la eritroplasia tienen un potencial de malignización mucho mayor.

Presentación Clínica y Evaluación

La presentación del CCE de labio puede ser variada:

- **Forma Exofítica:** Una masa nodular o verrugosa que crece hacia afuera.
- **Forma Endofítica:** Una úlcera indurada, con bordes elevados y enrollados, que infiltra en profundidad. Suele ser más agresiva.

La **exploración física** debe ser meticulosa:

1. **Inspección y Palpación de la Lesión:** Se debe determinar el tamaño en milímetros, la morfología, la induración (signo de infiltración profunda), y la fijación a estructuras adyacentes como el músculo orbicular, la encía o la mandíbula.
2. **Evaluación de la Invasión Perineural (IPN):** Síntomas como parestesia, dolor referido o adormecimiento en la distribución del nervio mentoniano son signos ominosos que sugieren IPN, un factor de mal pronóstico que requiere un manejo más agresivo.
3. **Palpación de los Ganglios Linfáticos Cervicales:** Se deben palpar sistemáticamente las cadenas ganglionares, especialmente los niveles submentonianos (Nivel IA) y submandibulares (Nivel IB), que son los primeros en recibir el drenaje linfático del labio inferior.

Confirmación Diagnóstica y Estadificación

- **Biopsia:** Es el paso diagnóstico definitivo.
 - **Biopsia incisional:** Se realiza en lesiones grandes. Se toma una cuña de tejido que incluya el borde más activo de la lesión y

tejido sano adyacente para permitir al patólogo evaluar la interfase.

- **Biopsia excisional:** Para lesiones pequeñas (<1 cm), puede ser diagnóstica y terapéutica a la vez, siempre que se realice con márgenes de 3-4 mm.
- Estudio Histopatológico: El informe debe detallar:
 - **Tipo histológico:** CCE en sus variantes (bien, moderado, pobremente diferenciado).
 - **Profundidad de Invasión (PDI):** Medida en milímetros desde la granulosa hasta el punto más profundo del tumor. Es un factor pronóstico crucial para el riesgo de metástasis ganglionar, incorporado en la 8ª edición del sistema de estadificación AJCC (6). Una PDI > 4 mm aumenta significativamente el riesgo.
 - Presencia de Invasión Linfovascular (ILV) o Perineural (IPN).
 - Estado de los márgenes de resección.
- Estadificación (AJCC 8ª Edición): Se basa en el sistema TNM.
 - **T (Tumor):** Para el labio, se define por el tamaño (T1 ≤2 cm, T2 >2 cm pero ≤4 cm, T3 >4 cm) y la invasión de estructuras

- adyacentes (T4a invade cortical ósea, nervio alveolar inferior; T4b invade base de cráneo).
- **N (Nódulos):** Se clasifica según el número, tamaño, lateralidad y extensión extracapsular de los ganglios afectados.
 - **M (Metástasis):** M0 o M1.
 - **Estudios de Imagen:** Indicados en tumores T3/T4 o con sospecha de afectación ganglionar.
 - **Tomografía Computarizada (TC) con contraste:** Excelente para valorar la erosión ósea de la mandíbula y para detectar adenopatías necróticas.
 - **Resonancia Magnética (RM):** Superior para delinear la extensión en tejidos blandos y la invasión perineural a lo largo del nervio mentoniano.

Tratamiento Quirúrgico: Principios, Técnicas y Reconstrucción

La cirugía es el pilar del tratamiento curativo. La elección de la técnica depende del tamaño del defecto resultante tras la escisión oncológica.

Principios Oncológicos Fundamentales

El objetivo es la resección completa del tumor con márgenes histopatológicamente negativos. Un margen adecuado se considera de 3 a 5 mm de tejido sano alrededor del tumor. En tumores de alto riesgo (pobrementemente diferenciados, infiltrativos, recurrentes), se buscan márgenes de hasta 1 cm. El control intraoperatorio de los márgenes mediante biopsia por congelación es altamente recomendable para asegurar una escisión completa y minimizar la necesidad de reintervenciones.

2.2. Técnicas de Escisión y Reconstrucción según el Tamaño del Defecto

A. Defectos Pequeños (< 1/3 de la longitud del labio):

- **Técnica: Escisión en Cuña (V-plastia).** Es la técnica de elección. Se realiza una incisión de espesor total en forma de V, eliminando el tumor con los márgenes adecuados.
- **Reconstrucción:** Cierre primario por planos. Es crucial una sutura meticulosa del músculo orbicular para asegurar la competencia oral y una alineación perfecta del borde del bermellón para evitar un defecto estético de "escalón".

B. Defectos Medianos (entre 1/3 y 2/3 de la longitud del labio):

- Técnicas de Reconstrucción:
 - **Colgajos de avance locales (Colgajo de Karapandzic):** Ideal para defectos centrales. Se diseñan colgajos de avance-rotación circumorales que incluyen piel, músculo y mucosa. Su gran ventaja es que se basan en la arteria labial y preservan la inervación motora y sensitiva, resultando en un labio funcional. La principal desventaja es la posible microstomía (reducción de la apertura oral).
 - **Colgajo de Abbé (Cross-Lip Flap):** Es la mejor opción para reconstruir el filtrum o el arco de Cupido. Se transfiere un colgajo de espesor total del labio sano (generalmente el superior para defectos del inferior), manteniendo un pedículo vascular. Requiere una segunda cirugía a las 2-3 semanas para seccionar el pedículo. Ofrece resultados estéticos excelentes.

C. Defectos Grandes (> 2/3 de la longitud del labio):

- Técnicas de Reconstrucción:
 - **Colgajos de Avance de Mejilla (Técnica de Bernard-Burow):** Se utilizan colgajos de avance de las mejillas para cerrar el defecto

central. Implica la escisión de triángulos de piel (triángulos de Burow) en el surco nasogeniano y lateral a la comisura para facilitar el avance sin distorsión. El resultado es un labio funcionalmente aceptable pero a menudo denervado y menos móvil.

- **Colgajos Libres Microvascularizados:** Para defectos sub-totales o totales que involucran estructuras adyacentes. El **colgajo libre radial de antebrazo** es el más utilizado por su tejido fino y maleable, que puede ser "prelaminado" o modelado. La arteria y venas del colgajo se anastomosan a vasos receptores en el cuello bajo microscopio. Es una reconstrucción compleja pero que permite restaurar grandes volúmenes de tejido.

D. Casos Especiales: Cirugía Micrográfica de Mohs

Esta técnica ofrece las tasas de curación más altas (>98%) con la máxima preservación de tejido sano. Está indicada en: tumores recurrentes, con bordes mal definidos, de alto riesgo histológico, en pacientes inmunosuprimidos o en zonas de alta importancia estética como la comisura .

2.3. Manejo de los Ganglios Linfáticos Cervicales (El Cuello)

El riesgo de metástasis ocultas en un cuello clínicamente negativo (cN0) es de aproximadamente 5-20%, y aumenta con factores de riesgo como PDI > 4 mm, IPN, ILV, o grado histológico pobre.

- **Cuello Clínicamente Positivo (cN+):** El tratamiento es una **disección cervical terapéutica**, usualmente de los niveles I a III, extirpando todo el tejido linfograso afectado.
- **Cuello Clínicamente Negativo (cN0) de Alto Riesgo:** Se debe tratar el cuello de forma profiláctica. Las opciones son:
 - **Biopsia de Ganglio Centinela (BGC):** Es una técnica de estadificación mínimamente invasiva. Se inyecta un radiotrazador cerca del tumor, se localiza el primer ganglio de drenaje (el "centinela") y se extirpa para un análisis patológico exhaustivo. Si es negativo, se evita una disección del cuello completa. Su precisión en cáncer de cavidad oral, incluyendo el labio, ha demostrado ser alta, convirtiéndose en el estándar en muchos centros.

- **Dissección Cervical Selectiva Electiva (DCSE):** Extirpación profiláctica de los niveles I-III. Ofrece tratamiento y estadificación en un solo procedimiento, pero con mayor morbilidad que la BGC.

Tratamiento Adyuvante y Seguimiento Postoperatorio

La radioterapia postoperatoria está indicada en casos de alto riesgo de recurrencia, como:

- Márgenes quirúrgicos positivos o cercanos (<2 mm).
- Invasión perineural o linfovascular extensa.
- Metástasis en múltiples ganglios linfáticos.
- Extensión extracapsular (EEC): La rotura de la cápsula del ganglio por el tumor es el factor pronóstico más adverso, siendo una indicación absoluta de quimio-radioterapia adyuvante.

El seguimiento es vitalicio, con revisiones frecuentes durante los primeros 2 años para detectar recurrencias locales, regionales o la aparición de un segundo tumor primario, al cual estos pacientes tienen un riesgo elevado. Se debe insistir en medidas de prevención como el uso de protector solar labial y el cese del tabaco y el alcohol

Bibliografía

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(1):7-33. doi:10.3322/caac.21708.
2. Zanon A, Patel KN, Samant S. Lip Cancer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Updated 2023 Feb 28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493193/>.
3. Iddawela M, Shkrum S, Glick M, Zloty D, Cowan B. A Review of Squamous Cell Carcinoma of the Lip. *J Cutan Med Surg.* 2021;25(1):63-71. doi:10.1177/1203475420956895.
4. Griffin B, Ali A, Smedley C, Frizelle F. Actinic Cheilitis and Squamous Cell Carcinoma of the Lip: A Review of the Literature. *J Cutan Med Surg.* 2020;24(6):621-628. doi:10.1177/1203475420950337.
5. Garrett GL, Lowenstein SE, Singer JP, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(3):557-567. doi:10.1016/j.jaad.2021.01.066.
6. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer; 2017.

7. Motz K, Kim YJ. Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Review of the Evidence. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2021;147(6):574-582. doi:10.1001/jamaoto.2021.0378.
8. Jara-López C, Parra-Pérez C, Pérez-Guerra O, Nam-Garcés M, Salinas-Flores C. Reconstrucción de labio inferior con colgajo de Karapandzic: Reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello. 2021;81(2):205-212. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162021000200205>.
9. Roldán-Marín R, Sánchez-Tejeda G, Rangel-Carrillo F, et al. Functional and aesthetic outcomes in lower lip reconstruction with the Abbé flap: A case series. Cir Cir. 2022;90(2):209-215. doi:10.24875/CIRU.20001222.
10. González-García R, Naval-Gías L, Sastre-Pérez J, Rodríguez-Campo FJ. Functional reconstruction of the lower lip: An algorithm based on defect size and location. J Craniomaxillofac Surg. 2021;49(11):1018-1026. doi:10.1016/j.jcms.2021.06.009.
11. García-Sáenz de Pipaón M, Martín-Pérez M, Garnacho-Saucedo G, Salinero-González L, Galán-Gutiérrez M. Cirugía de Mohs en carcinoma

- epidermoide de labio: experiencia en un centro de tercer nivel. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(8):663-669. doi:10.1016/j.ad.2019.03.016.
12. Schilling C, Stoeckli SJ, Vigili MG, et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer.* 2020;136:75-84. doi:10.1016/j.ejca.2020.04.041.

Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (AGEP)

Juleidy Josefina Rugel Tutiven
Médico Universidad de Guayaquil
Médico Consulta Privada

La Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (AGEP) es una farmacodermia grave, clasificada dentro de las reacciones cutáneas adversas severas (SCARs, por sus siglas en inglés). Se caracteriza por un inicio abrupto de fiebre y una erupción eritematosa y edematosa en la que brotan rápidamente cientos de pústulas estériles, puntiformes y no foliculares. Aunque su pronóstico es generalmente bueno tras la retirada del agente causal, su reconocimiento temprano es crucial para evitar complicaciones.



Figura 1. Lesiones pustulosas múltiples y confluentes en región abdominal, características de una pustulosis cutánea.

Etiología

La causa principal de la AGEP es la exposición a fármacos, representando más del 90% de los casos. La reacción es típicamente rápida, con un período de latencia que suele ser inferior a 48 horas para los antibióticos, aunque puede prolongarse hasta 2-3 semanas con otros medicamentos.

- **Fármacos de Alto Riesgo:**
 - **Antibióticos:** Son la causa más frecuente. Destacan los aminopenicilinas (amoxicilina, ampicilina), macrólidos (eritromicina), quinolonas, sulfonamidas y cefalosporinas.

- Antifúngicos: Principalmente la terbinafina.
 - Bloqueadores de los canales de calcio: Especialmente el diltiazem.
 - Antimaláricos: La hidroxilcloroquina.
 - Anticonvulsivantes: Carbamazepina, fenitoína.
 - Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): Como el paracetamol e ibuprofeno.
- Causas Infecciosas (menos del 10%):
 - **Virus:** Se ha asociado a infecciones agudas por **enterovirus (Coxsackie)**, **parvovirus B19**, **citomegalovirus (CMV)**, **virus de Epstein-Barr (VEB)** y **virus del herpes humano 6 (VHH-6)**.
 - **Bacterias:** Se han reportado casos asociados a *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*.
- **Otras Causas:** Excepcionalmente, se ha relacionado con picaduras de araña, hierbas medicinales y contrastes yodados.

Fisiopatología

La AGEP es una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IVD, mediada por una respuesta inmunitaria celular específica contra un antígeno (generalmente un fármaco).

El mecanismo propuesto implica los siguientes pasos:

1. **Activación de Linfocitos T:** El fármaco (o su metabolito) activa linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos. Estas células liberan un perfil característico de citocinas.
2. **Cascada de Citocinas y Quimiocinas:** Se produce una liberación masiva de GM-CSF (Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Monocitos) y la quimiocina CXCL8 (Interleucina-8). La IL-8 es el principal agente quimiotáctico para los neutrófilos.
3. **Papel de la IL-17 y la IL-22:** Los linfocitos T helper 17 (Th17) también juegan un papel crucial al secretar IL-17 e IL-22. Estas citocinas actúan sobre los queratinocitos, induciendo la producción de más CXCL8 y otras quimiocinas, lo que amplifica el reclutamiento de neutrófilos hacia la epidermis.
4. **Formación de Pústulas:** La migración masiva de neutrófilos hacia la epidermis y su acumulación en el estrato córneo o justo debajo de él lleva a la

formación de las pústulas espongiformes características.

Existe una predisposición genética, con asociaciones descritas con ciertos alelos del HLA (Antígeno Leucocitario Humano), aunque estas no son tan fuertes como en otras reacciones cutáneas graves.

Manifestaciones Clínicas

El cuadro clínico es agudo y alarmante.

- Pródromo: El síntoma inicial es una fiebre elevada ($>38.5^{\circ}\text{C}$), acompañada de malestar general.
- Erupción Cutánea:
 - Aparece un eritema edematoso de color rojo vivo, a menudo doloroso o pruriginoso. Típicamente comienza en la cara o en los grandes pliegues (axilas, ingles, cuello) y se generaliza en pocas horas.
 - Sobre este eritema, brotan de forma súbita cientos de pequeñas pústulas ($<5\text{ mm}$), no foliculares. Al observarlas de cerca, se asemejan a "cabezas de alfiler" llenas de pus. La piel circundante puede presentar edema.

- **Afectación de Mucosas:** Se observa en aproximadamente el 20% de los pacientes, pero suele ser leve y limitada a una o dos mucosas, comúnmente con erosiones orales o queilitis. No alcanza la severidad vista en el Síndrome de Stevens-Johnson.
- **Signos Sistémicos:** La leucocitosis con neutrofilia marcada (a menudo $>10,000/\text{mm}^3$) es un hallazgo de laboratorio casi constante. Puede haber una leve eosinofilia o una alteración transitoria de las pruebas de función hepática o renal, pero el compromiso visceral grave es atípico.
- **Resolución:** Tras retirar el agente causal, la fiebre y la erupción se resuelven espontáneamente en un plazo de 7 a 15 días. La fase final se caracteriza por una descamación post-pustulosa generalizada muy distintiva.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y se apoya en hallazgos histopatológicos y de laboratorio.

- **Puntuación de Validación del EuroSCAR:** Es una herramienta estandarizada para clasificar los casos. Se evalúan criterios morfológicos, el curso temporal y la histología. Una puntuación >10

indica un caso "definitivo" de AGEp. Los criterios incluyen:

- Morfología: Pústulas, eritema, distribución típica.
 - Curso temporal: Inicio agudo (<10 días) y resolución rápida (<15 días).
 - Histología: Presencia de pústulas subcórneas o intraepidérmicas.
 - Laboratorio: Neutrofilia $>7,000/\text{mm}^3$.
 - Ausencia de criterios de otras enfermedades.
-
- **Biopsia de Piel (Histopatología):** Es la prueba confirmatoria clave. Los hallazgos típicos son:
 - Pústulas espongiformes subcórneas o intraepidérmicas llenas de neutrófilos.
 - Edema marcado de la dermis papilar.
 - Infiltrado inflamatorio perivascular con neutrófilos y, a menudo, eosinófilos.
 - Puede haber queratinocitos necróticos aislados, pero no una necrosis epidérmica confluyente.

 - **Pruebas de Parche:** Se pueden realizar de 4 a 6 semanas después de la resolución del cuadro para

confirmar el fármaco sospechoso. Tienen una sensibilidad de alrededor del 50-60%.

Diagnóstico Diferencial

Es fundamental diferenciar la AGEP de otras dermatosis pustulosas graves.

Característica	AGEP	Psoriasis Pustulosa Generalizada	Síndrome DRESS	SJS/NET
Inicio	Agudo (<48h tras fármaco)	Agudo o subagudo	Subagudo (2-8 semanas tras fármaco)	Agudo (4-28 días tras fármaco)
Fiebre	Alta, al inicio	Presente, puede fluctuar	Presente, a menudo persistente	Presente, alta
Lesión Primaria	Pequeñas pústulas sobre eritema	"Lagos de pus", pústulas más grandes	Exantema morbiliforme, eritrodermia	Máculas purpúricas, ampollas, Nikolsky +
Afectación Mucosa	Ausente o leve (20%)	Rara (lengua geográfica)	A menudo ausente	Severa y extensa (>90%)
Prurito	Frecuente	Variable	Intenso y característico	Dolor intenso
Afectación Visceral	Rara y leve	Ausente	Común y definitoria (hígado, riñón)	Frecuente
Laboratorio	Neutrofilia marcada	Neutrofilia	Eosinofilia, linfocitos atípicos	Linfopenia, neutropenia (mal pronóstico)
Antecedentes	Ninguno específico	Historia personal/familiar de psoriasis	Ninguno específico	Ninguno específico
Resolución	Rápida (<15 días) con descamación	Curso crónico, recidivante	Lenta, semanas a meses	Lenta, con secuelas

Complicaciones

Aunque el pronóstico es bueno, pueden surgir complicaciones, especialmente en pacientes ancianos o con comorbilidades:

- Desequilibrio hidroelectrolítico: Por la pérdida de fluidos a través de la piel inflamada.
- Sobreinfección bacteriana: Las áreas de piel erosionada pueden infectarse.
- Insuficiencia renal o hepática: Rara, pero posible si la inflamación sistémica es severa.

Tratamiento y Pronóstico

- Medida Principal: La identificación y suspensión inmediata y definitiva del fármaco causal es la piedra angular del tratamiento y suele ser suficiente para la resolución.
- Tratamiento de Soporte:
 - Cuidados cutáneos: Uso de emolientes, antisépticos suaves y apósitos no adherentes.
 - Manejo sintomático: Antipiréticos para la fiebre y antihistamínicos orales para el prurito.
 - Monitorización: Vigilancia de la diuresis y los electrolitos en casos extensos.

- **Tratamiento Farmacológico:**
 - Corticosteroides tópicos: Se pueden usar corticoides de potencia media-alta para reducir la inflamación y los síntomas locales.
 - Corticosteroides sistémicos: Su uso es controvertido. No hay evidencia sólida de ensayos clínicos que respalde su eficacia. Se reservan para casos excepcionalmente graves con repercusión sistémica, en cursos cortos (ej., prednisona 0.5-1 mg/kg/día con pauta descendente rápida).
- **Terapias en Casos Graves o Refractarios:** En situaciones excepcionales que no responden a la retirada del fármaco, se han reportado usos anecdóticos de:
 - Ciclosporina
 - Infliximab o etanercept (antagonistas del TNF- α)

El pronóstico es excelente en la mayoría de los casos, con una mortalidad inferior al 5%. Las muertes suelen ocurrir en pacientes de edad avanzada con múltiples comorbilidades preexistentes. Tras la recuperación, es fundamental educar al paciente para que evite de por vida el fármaco responsable.

Bibliografía

1. Argañaraz FP del V, Godoy MB. Elección múltiple: P U S T U L O S I S E X A N T E M Á T I C A GENERALIZADA AGUDA. *Dermatol Argent.* 2025;31(1).
2. Saavedra S, Briceño M, Pajuelo G, Sandoval B. Pustulosis exantematososa generalizada aguda. *An Fac med.* 2021;82(4):302-5.
3. Álvaro-Vázquez J, Bernanbé-Del Río C, Maya-Aranda SE, Espinosa-Tavitas M. Pustulosis exantemática generalizada aguda inducida por ceftriaxona. *Dermatol Cosmét Méd Quir.* 2023;21(2):100-3.
4. Mehra T, Reichmuth T, Navarini A, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: a case series of 22 patients. *Arch Dermatol Res.* 2023;315(10):2883-2889.
5. Kreeshan F, Patel S, Trakimas C, et al. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP) in the Setting of Mycoplasma pneumoniae Infection. *Cureus.* 2023;15(4):e37837.
6. Wang L, Li C, Wang M, et al. Clinical features and risk factors for drug-induced acute generalized

- exanthematous pustulosis in the Chinese population. *J Dermatol*. 2022;49(1):77-84.
7. Lamoreux F, Marny-Frappier A, Soria A. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): The use of patch tests for diagnosis. *Ann Dermatol Venereol*. 2024;151(1):51-57.
 8. Čeović R, Gulin J, Lipozenčić J. Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2024;66(2):236-254.
 9. Zhu Q, Chen Z, Wu J, Zhang J. Acute generalized exanthematous pustulosis in children: a clinical and etiological analysis of 35 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(5):e366-e368.
 10. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Sfeir M, et al. The Pathophysiology of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *Front Immunol*. 2021;12:671311.
 11. Alniemi DT, Al-Sadawi M, Riad M, et al. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP) Induced by Hydroxychloroquine: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Case Rep*. 2021;22:e931326.

Epidermólisis Ampollosa Adquirida

Génesis Elizabeth Iguasnia Recalde

Médico Universidad de Guayaquil

Médico Residente en Hospital Monte Sinaí

La Epidermólisis Ampollosa Adquirida (EAA) es una enfermedad ampollosa subepidérmica de naturaleza autoinmune, crónica y de rara presentación. Se distingue por la producción de autoanticuerpos, principalmente del tipo IgG, que atacan al colágeno tipo VII. Esta proteína es el componente fundamental de las fibrillas de anclaje, estructuras cruciales que mantienen la unión entre la epidermis y la dermis. El daño a estas fibrillas resulta en una notoria fragilidad cutánea, provocando la formación de ampollas, erosiones y cicatrices en respuesta a traumatismos mínimos.



Figura 1. Múltiples ampollas y erosiones en las manos y los pies, además de cicatrices atróficas y anoniquia secundaria en un paciente con epidermolísis ampollosa distrófica recesiva.

Fisiopatología e Inmunopatología

El evento central en la EAA es una ruptura de la tolerancia inmunológica hacia el colágeno tipo VII (C7). Por razones aún no del todo esclarecidas, que podrían involucrar una predisposición genética (asociación con ciertos alelos HLA-DR2) y factores desencadenantes ambientales, el sistema inmunitario comienza a producir autoanticuerpos contra el dominio no colagenoso 1 (NC1) del C7.

La unión de estos autoanticuerpos IgG al C7 en la zona de la membrana basal desencadena una cascada inflamatoria compleja:

- Activación del Complemento: El depósito de IgG activa la vía clásica del complemento, generando fragmentos quimiotácticos como el C5a.
- Reclutamiento de Neutrófilos: El C5a y otras citocinas atraen neutrófilos al área. Estos leucocitos se activan y liberan una batería de enzimas proteolíticas, como la elastasa y la colagenasa, además de especies reactivas de oxígeno.
- Daño Tisular: Estas sustancias degradan directamente las fibrillas de anclaje y otros componentes de la matriz extracelular, debilitando la unión dermoepidérmica.
- Formación de la Ampolla: La pérdida de adhesión resulta en una separación a nivel de la sublámina densa, creando un espacio que se llena de fluido, formando la característica ampolla subepidérmica.

Investigaciones recientes también sugieren la implicación de otras subclases de inmunoglobulinas, como IgA, y la participación de diversas células inmunitarias y vías de señalización que contribuyen a la cronicidad de la inflamación.

Manifestaciones Clínicas

La EAA es una enfermedad pleomórfica, con un espectro de presentaciones clínicas que van desde formas no inflamatorias hasta variantes altamente inflamatorias.

- **Forma Clásica o Mecanoampollosa (No Inflamatoria):**

Es la presentación más reconocida y se caracteriza por una fragilidad cutánea extrema.

- **Lesiones Cutáneas:** Aparición de ampollas tensas, a menudo hemorrágicas, y erosiones en zonas de alto roce como el dorso de las manos, pies, nudillos, codos y rodillas.
- **Cicatrización:** Las lesiones curan dejando cicatrices atróficas significativas, hiperpigmentación postinflamatoria y la formación de quistes de milium (pequeños quistes de queratina de 1-2 mm).
- **Otras Manifestaciones:** Es común la distrofia o pérdida completa de las uñas (anoniquia) y la reabsorción de las falanges distales (acroosteólisis) en casos severos y de larga evolución.
- **Forma Inflamatoria:** Esta presentación puede imitar a otras dermatosis ampollares autoinmunes, lo que representa un desafío diagnóstico. Las variantes incluyen:

- Similar al Penfigoide Ampolloso: Los pacientes desarrollan grandes ampollas tensas sobre placas de eritema y urticaria, a menudo acompañadas de un prurito intenso. A diferencia del penfigoide ampolloso verdadero, la EAA tiende a dejar cicatrices.
- Similar al Penfigoide de Membranas Mucosas: La afectación se centra en las mucosas, pudiendo ser la única manifestación. La mucosa oral, ocular, faríngea, esofágica, y genitourinaria puede verse afectada. La cicatrización en estas áreas puede llevar a complicaciones graves como la estenosis esofágica (dificultad para tragar), simbléfaron (adherencias entre el párpado y el globo ocular), y disfonía.
- Similar a la Dermatitis Herpetiforme (DH): Se manifiesta con pápulas y vesículas eritematosas y excoriadas, agrupadas de forma simétrica en las superficies de extensión, simulando una DH.
- Presentación tipo Dermatitis IgA Lineal: Caracterizada por vesículas y ampollas anulares o en "roseta", con depósitos lineales de IgA en la inmunofluorescencia.

La afectación de mucosas es frecuente (aproximadamente en el 50% de los casos) y puede ser severa. El compromiso oral puede dificultar la higiene y la alimentación, mientras que el esofágico requiere a menudo dilataciones endoscópicas.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EAA se basa en la correlación de los hallazgos clínicos con pruebas de laboratorio específicas.

- **Histopatología:** Una biopsia de piel de una ampolla reciente revela una hendidura subepidérmica. El infiltrado inflamatorio varía según la forma clínica: puede ser mínimo en la forma clásica o denso y rico en neutrófilos, eosinófilos o ambos en las variantes inflamatorias.
- **Inmunofluorescencia Directa (IFD):** Es la técnica diagnóstica fundamental. Una biopsia de piel sana perilesional muestra depósitos lineales y continuos de IgG y/o C3 a lo largo de la zona de la membrana basal. En algunos casos, también pueden detectarse depósitos de IgA o IgM.
- **Inmunofluorescencia Indirecta (IFI) sobre Piel Separada con Suero Salino (Salt-Split Skin):** Este método es esencial para el diagnóstico diferencial. La piel humana normal se incuba en una solución salina 1M, lo que induce una separación artificial a nivel de la lámina lúcida. Al incubar el suero del paciente sobre este sustrato, los autoanticuerpos en la EAA se unen al suelo (lado dérmico) de la separación, donde se encuentra el colágeno VII. Esto la diferencia del penfigoide

ampollosos, donde la unión ocurre en el techo (lado epidérmico).

- **Técnicas Serológicas Avanzadas:**
 - **ELISA (Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas):** Es una prueba altamente específica y sensible que detecta autoanticuerpos circulantes contra epítomos recombinantes del dominio NC1 del colágeno VII. Es útil tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la actividad de la enfermedad.
 - **Inmunoblotting:** Permite identificar la reactividad del suero del paciente contra la banda de 290 kDa correspondiente al colágeno VII en extractos de dermis humana.
 - **Mosaicos BIOCHIP:** Combinan diferentes sustratos (piel separada, células transfectadas con antígenos específicos) en un solo portaobjetos, permitiendo un cribado rápido y diferencial de varias enfermedades ampollares.

Tratamiento y Manejo

El tratamiento de la EAA es complejo, a menudo frustrante, y requiere un enfoque multidisciplinario. Los objetivos son reducir la formación de ampollas, promover

la cicatrización y minimizar los efectos adversos de la terapia a largo plazo.

- Medidas Generales y Cuidado de Heridas:
 - Protección Cutánea: Evitar traumatismos es primordial. Se recomienda el uso de ropa holgada, calzado adecuado y la modificación de actividades diarias.
 - Cuidado de Heridas: Las ampollas deben drenarse con material estéril para evitar su expansión, pero manteniendo el techo de la ampolla como apósito biológico. Se deben usar vendajes no adherentes, emolientes y antisépticos tópicos para prevenir infecciones secundarias.
 - Manejo del Dolor: El dolor crónico es una característica importante y a menudo requiere analgesia sistémica.
- Tratamiento Farmacológico Sistémico:
 - Primera Línea:
 - Colchicina: Eficaz en formas leves-moderadas, especialmente en la variante clásica, por su capacidad para inhibir la quimiotaxis de neutrófilos. Dosis de 0.5-2.0 mg/día.
 - Dapsona: De elección en las formas inflamatorias neutrofílicas. Dosis de 50-200 mg/

día. Requiere monitorización por riesgo de hemólisis y metahemoglobinemia.

- Corticosteroides Sistémicos (Prednisona): Son útiles para controlar rápidamente la actividad inflamatoria en casos agudos o severos, pero no son ideales para el mantenimiento a largo plazo debido a sus conocidos efectos secundarios.
- Segunda Línea e Inmunosupresores:
- Azatioprina, Micofenolato de Mofetilo, Ciclosporina: Se utilizan como agentes ahorradores de corticoides para el control a largo plazo en pacientes con enfermedad moderada a severa.
- Terapias Biológicas:
 - Rituximab (Anti-CD20): Ha demostrado una eficacia notable en casos refractarios a otros tratamientos, induciendo remisiones prolongadas al depletar las células B productoras de autoanticuerpos.
 - Inmunoglobulinas Intravenosas (IGIV): Ofrecen un efecto inmunomodulador amplio y pueden ser una opción segura y efectiva en casos graves o cuando otros inmunosupresores están contraindicados.
- Manejo Multidisciplinario: La colaboración con oftalmología, gastroenterología, odontología, nutrición

y fisioterapia es esencial para manejar las complicaciones extracutáneas y mantener la funcionalidad.

Pronóstico

La EAA es una enfermedad crónica que impacta de forma significativa la calidad de vida de los pacientes. El curso es variable, con exacerbaciones y remisiones. Aunque la enfermedad raramente es fatal, la morbilidad puede ser considerable debido al dolor crónico, las cicatrices desfigurantes, las contracturas articulares y las complicaciones mucosas (especialmente la estenosis esofágica y la ceguera). La asociación de la EAA con otras patologías, como la enfermedad inflamatoria intestinal, el lupus eritematoso sistémico o el mieloma múltiple, puede ensombrear el pronóstico. El manejo proactivo y un seguimiento regular son clave para minimizar las secuelas a largo plazo.

Bibliografía

1. Koga H, Ishii N, Hashimoto T. Diagnosis and management of epidermolysis bullosa acquisita. *Dermatol Clin.* 2021;39(4):519-528.

2. Goletz S, Zillikens D, Schmidt E. Structural and functional aspects of type VII collagen. *J Dermatol Sci.* 2020;99(3):158-166.
3. Kim J, Kim YH, Kim S. Epidermolysis bullosa acquisita: A retrospective review of 12 cases at a single center. *J Dermatol.* 2021;48(10):1552-1558.
4. Terra JB, Meijer JM, Diercks GFH, Pas HH, Jonkman MF. The use of rituximab in epidermolysis bullosa acquisita. *Br J Dermatol.* 2020;182(4):1043-1045.
5. Guzman-Corrales C, Daneshpazhooh M, L-S-González B, et al. Assessment of a new ELISA for the diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(5):1160-1162.
6. Vorobyev A, Ludwig RJ, Schmidt E. Clinical features, diagnosis, and treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(2):109-122.
7. Kasperkiewicz M, Zillikens D. The pathophysiology of epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(1S):S1-S12.
8. Ishan H, Lytvyn Y, Al-Rohil RN, Al-Haseni A. A systematic review of treatment options for epidermolysis bullosa acquisita. *J Dermatolog Treat.* 2020;31(7):727-736.

9. Haeberle S, Wei X, Bieber K, Goletz S, Ludwig RJ. The role of neutrophils in the immunopathology of epidermolysis bullosa acquisita. *Front Immunol.* 2021;12:690111.
10. Sesar A, Zelenika-Zeba I, Marinovic B. A case of epidermolysis bullosa acquisita successfully treated with ocrelizumab. *JAAD Case Rep.* 2023;37:46-48.

Dermatitis Herpetiforme

Angie Anais Zea Salazar

Médico Universidad de Guayaquil

Médico Privado

La dermatitis herpetiforme (DH), también conocida como enfermedad de Duhring-Brocq, es una enfermedad cutánea autoinmune, crónica y de carácter ampollosa. Se distingue por la aparición de una erupción cutánea intensamente pruriginosa, compuesta por pápulas, vesículas y placas urticariformes. Esta condición es universalmente aceptada como la manifestación cutánea patognomónica de la enteropatía sensible al gluten, más conocida como enfermedad celíaca (EC). De hecho, más del 90% de los pacientes con DH presentan algún grado de atrofia vellositaria en el intestino delgado, idéntica a la observada en la EC, aunque la mayoría de ellos (más del 80%) no experimentan síntomas gastrointestinales significativos, lo que puede retrasar el diagnóstico.



Figura 1. Dermatitis Herpetiforme, este trastorno consiste, en general, en pápulas y vesículas pruríticas, agrupadas en codos, rodillas nalgas y nuca. Las vesículas suelen excoriarse por el prurito acompañante.

Etiopatogenia

La causa de la dermatitis herpetiforme es una compleja interacción entre la predisposición genética, la exposición al gluten y una respuesta inmunitaria anómala. En individuos genéticamente susceptibles, la ingesta de gluten desencadena una respuesta inmunitaria que va más allá del intestino.

- **Respuesta Inmune Inicial:** El proceso se inicia en la mucosa del intestino delgado. La gliadina, un componente del gluten, es procesada por la enzima transglutaminasa tisular (tTG o TG2). En los pacientes con EC y DH, el sistema inmune

identifica erróneamente a la tTG modificada como una amenaza, generando anticuerpos de tipo Inmunoglobulina A (IgA) contra ella (IgA anti-tTG).

- El Autoantígeno Cutáneo: En la DH, el principal autoantígeno en la piel es la transglutaminasa epidérmica (eTG o TG3), una enzima estructuralmente similar a la tTG intestinal. Se cree que los anticuerpos IgA generados en el intestino reaccionan de forma cruzada con la TG3 en la dermis.
- Depósito y Cascada Inflamatoria: Los complejos inmunes formados por IgA y TG3 se depositan en las puntas de las papilas dérmicas. Este depósito activa la vía alternativa del complemento y desencadena una potente quimiotaxis de neutrófilos. Estas células inmunitarias se acumulan masivamente y liberan enzimas proteolíticas (como la elastasa de neutrófilos) y citoquinas proinflamatorias. Esta cascada inflamatoria daña la unión dermo-epidérmica, provocando la separación de las capas de la piel y la formación de las microvesículas características.
- Predisposición Genética: Existe una asociación genética extremadamente fuerte con los antígenos

leucocitarios humanos (HLA). Más del 90% de los pacientes con DH portan el heterodímero HLA-DQ2, y la mayoría de los restantes portan el HLA-DQ8. Estos genes son cruciales para la presentación de los péptidos del gluten a las células T, iniciando así la respuesta inmune adaptativa.

Manifestaciones Clínicas

El cuadro clínico de la DH es muy característico, aunque el polimorfismo de las lesiones puede llevar a confusión con otras dermatosis pruriginosas.

- **Síntomas Prodromales:** El síntoma cardinal y más debilitante es un prurito intenso, severo e intratable, a menudo descrito como una sensación de quemazón o ardor. Estos síntomas suelen preceder a la aparición de las lesiones visibles en 12 a 24 horas, llevando a un rascado compulsivo que puede excoriar la piel y enmascarar las lesiones primarias.
- **Lesiones Cutáneas:** La erupción es simétrica y polimorfa. Se observan pápulas eritematosas y pequeñas vesículas tensas agrupadas en un patrón "herpetiforme" (similar al herpes, aunque sin relación viral). Estas lesiones se asientan sobre placas eritematosas o de apariencia urticariforme.

Debido al rascado, es más común observar erosiones, costras hemorrágicas y cambios de pigmentación postinflamatoria que vesículas intactas.

- **Distribución:** Las lesiones aparecen de forma clásica en las superficies de extensión: codos, rodillas, región sacra, glúteos y la línea de implantación del pelo posterior en el cuero cabelludo.
- **Manifestaciones Asociadas:** Dada su estrecha relación con la enfermedad celíaca, los pacientes con DH tienen un mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmunes, siendo la más frecuente la tiroiditis autoinmune. También se asocia con diabetes tipo 1, anemia perniciosa y síndrome de Sjögren. Aunque los síntomas gastrointestinales son infrecuentes, la enteropatía subyacente puede causar malabsorción de nutrientes, resultando en anemia por deficiencia de hierro o folato. A largo plazo, una dieta no tratada aumenta el riesgo de linfoma de intestino delgado.

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la dermatitis herpetiforme requiere la confirmación histopatológica de los depósitos de IgA en la piel.

- Estándar de Oro - Inmunofluorescencia Directa (IFD): El procedimiento diagnóstico de elección es una biopsia por punch de piel sana perilesional (a 1-2 cm de una lesión activa). La muestra debe analizarse mediante IFD. El hallazgo patognomónico consiste en depósitos granulares o fibrilares de IgA en las papilas dérmicas. Este hallazgo es positivo en prácticamente el 100% de los pacientes.
- Histopatología Convencional: Una segunda biopsia, esta vez de una lesión temprana (vesícula), para tinción con hematoxilina y eosina puede ser útil. Muestra la formación de una ampolla subepidérmica con un infiltrado inflamatorio denso compuesto principalmente por neutrófilos, que forman microabscesos en las puntas de las papilas dérmicas.
- Serología: Las pruebas en sangre son una herramienta de apoyo crucial y sirven para confirmar la sensibilidad al gluten subyacente.
 - Anticuerpos IgA anti-transglutaminasa tisular (IgA anti-tTG): Es la prueba más utilizada por su alta sensibilidad (70-98%) y especificidad en pacientes con DH que consumen gluten.

- Anticuerpos IgA anti-endomisio (IgA-EMA): Son altamente específicos (>99%) pero menos sensibles.
- Anticuerpos IgA anti-transglutaminasa epidérmica (IgA anti-TG3): Son los más específicos para DH, aunque su disponibilidad es limitada en la práctica clínica.

Un diagnóstico de DH con una IFD positiva confirma la presencia de enteropatía sensible al gluten, por lo que una endoscopia con biopsia duodenal generalmente no es necesaria para el diagnóstico inicial.

Tratamiento: Dieta y Farmacología

El manejo de la DH es doble: un tratamiento a largo plazo que aborda la causa subyacente y un tratamiento farmacológico para el control rápido de los síntomas.

Dieta Libre de Gluten

La piedra angular y el único tratamiento curativo es la adhesión estricta y permanente a una dieta sin gluten. La eliminación del trigo, la cebada y el centeno de la dieta es fundamental.

- Efectos: La DLG mejora la enteropatía, reduce los títulos de autoanticuerpos circulantes y,

eventualmente, controla las lesiones cutáneas. Además, disminuye el riesgo de comorbilidades autoinmunes y linfoma a largo plazo.

- **Respuesta Lenta:** La piel es uno de los últimos órganos en responder a la DLG. El prurito puede mejorar en semanas, pero la resolución completa de las lesiones puede tardar de 6 meses a más de 2 años. Por esta razón, se requiere un tratamiento farmacológico inicial.
- **Manejo:** Es esencial la educación por parte de un nutricionista para evitar la exposición accidental a fuentes ocultas de gluten.

Tratamiento Farmacológico Sintomático

- **Dapsona:** Es el fármaco de primera línea y produce una respuesta espectacularmente rápida. Actúa inhibiendo la quimiotaxis de neutrófilos. Los pacientes suelen experimentar un alivio del prurito y una reducción de las lesiones en 24 a 72 horas. Antes de iniciar el tratamiento, es obligatorio descartar una deficiencia de la enzima Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PD) por el alto riesgo de hemólisis severa. Se requiere una monitorización hematológica regular para vigilar efectos adversos como anemia hemolítica,

metahemoglobinemia y, más raramente, agranulocitosis.

- Alternativas: Para pacientes con intolerancia a la dapsona, se pueden utilizar la sulfapiridina o la sulfasalazina, aunque son menos efectivas. Los corticosteroides tópicos de alta potencia pueden ofrecer un alivio sintomático localizado, pero no controlan la enfermedad.

La dosis de dapsona se ajusta a la mínima necesaria para mantener al paciente libre de síntomas y se reduce gradualmente a medida que la DLG se vuelve efectiva, con el objetivo de suspenderla por completo.

Bibliografía

1. Reunala T, Salmi T, Hervonen K. Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis and Management. Am J Clin Dermatol. 2021;22(3):329-338.
2. Kasperkiewicz M, Ziemer M, Schmidt E. Dermatitis herpetiformis: a clinical update. J Dtsch Dermatol Ges. 2021;19(6):837-849.
3. Antiga E, Caproni M. Dermatitis herpetiformis: a new perspective on the gastrointestinal and

- cutaneous spectrum. *G Ital Dermatol Venereol*. 2020;155(2):191-198.
4. Jakes T, James WD. Dermatitis Herpetiformis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493163/>
 5. Amber KT, Murrell DF. Management of dermatitis herpetiformis. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-23.
 6. Bonciani D, Verdelli A, Bonciolini V, Antiga E, Caproni M. Dermatitis Herpetiformis: From the Gut to the Skin. *Front Nutr*. 2020;7:582532.
 7. Solovan C, Sitaru C. Pathogenesis of Dermatitis Herpetiformis. *Exp Dermatol*. 2023;32(6):799-808.
 8. Al-Gburi S, Taha E, Al-Nuaimi Y. Dermatitis Herpetiformis: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2023;15(11):e48819.
 9. Nico MMS, Brose M, Cernik C, Stoecker WV. The clinical and histopathologic spectrum of dermatitis herpetiformis. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(4):876-882.
 10. Taylor AK, Hordinsky MK. Dermatitis Herpetiformis. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet].

Seattle (WA): University of Washington, Seattle;
1993-2024. 2024 Jan 18.

Pénfigo Vulgar

Michelle Carolina de la Cruz Vallejo

Médico General, Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Postgradista Egresada en Medicina Familiar

El pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmune crónica, rara y de gravedad considerable que se manifiesta en la piel y las membranas mucosas. Pertenece al grupo de las enfermedades ampollares autoinmunes intraepidérmicas. Su sello distintivo es la formación de ampollas flácidas que se rompen con facilidad, dando lugar a erosiones dolorosas y de lenta cicatrización. La enfermedad puede ser localizada o generalizada y, sin un tratamiento adecuado, puede llevar a complicaciones graves e incluso a la muerte, principalmente por infecciones secundarias y desequilibrios hidroelectrolíticos.

Etiopatogenia

La base del pénfigo vulgar es una pérdida de la tolerancia inmunológica, donde el sistema inmunitario erróneamente identifica como extrañas a ciertas proteínas estructurales de la propia epidermis. Esto desencadena la producción de autoanticuerpos

patogénicos, principalmente del tipo Inmunoglobulina G (subclases IgG1 e IgG4), dirigidos contra dos proteínas clave: la desmogleína 3 (Dsg3) y la desmogleína 1 (Dsg1). Estas desmogleínas son glucoproteínas transmembrana de la familia de las cadherinas y son componentes cruciales de los desmosomas, las uniones celulares que aseguran la adhesión entre los queratinocitos.

- Rol de las Desmogleínas: La Dsg3 se expresa predominantemente en las capas profundas de la epidermis y en casi todas las mucosas, mientras que la Dsg1 se encuentra principalmente en las capas superficiales de la epidermis. Esta distribución explica los patrones clínicos de la enfermedad según la "teoría de la compensación de las desmogleínas":
 - Enfermedad Mucosa Dominante: Los pacientes con autoanticuerpos únicamente contra la Dsg3 desarrollan lesiones principalmente en las mucosas (oral, nasal, esofágica). La piel permanece intacta porque la presencia de Dsg1 en la epidermis compensa la función de la Dsg3 dañada.
 - Enfermedad Mucocutánea: Cuando los pacientes desarrollan anticuerpos tanto contra la Dsg3 como contra la Dsg1, la

adhesión se ve comprometida en todas las capas, resultando en lesiones tanto en las mucosas como en la piel.

El proceso que conduce a la formación de ampollas, conocido como acantólisis, es complejo. La unión de los anticuerpos a las desmogleínas no solo causa una interferencia estérica, sino que también activa cascadas de señalización intracelular que resultan en la retracción de los filamentos de queratina y la internalización de los desmosomas, debilitando la estructura epidérmica desde adentro hacia afuera.

Factores Predisponentes y Desencadenantes

- **Genéticos:** Existe una fuerte asociación con ciertos alelos del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) de clase II, especialmente el HLA-DRB1*04:02 y el HLA-DQB1*05:03, que predisponen a los individuos a esta respuesta autoinmune.
- **Ambientales:** Aunque menos definidos, se han propuesto varios desencadenantes en individuos genéticamente susceptibles, como ciertos fármacos (penicilamina, captopril, AINEs), infecciones virales (herpesvirus), factores dietéticos

(compuestos con tiol en alimentos como el ajo y la cebolla), y estrés físico o emocional.

Manifestaciones Clínicas

El cuadro clínico del pénfigo vulgar puede ser heterogéneo, pero sigue un patrón reconocible.

- **Lesiones Orales:** En más del 70% de los casos, la enfermedad debuta en la cavidad oral. Las lesiones no se presentan como ampollas intactas, sino como erosiones dolorosas, irregulares y de aspecto "deshilachado" que sangran con facilidad. Pueden localizarse en cualquier parte: mucosa bucal (carrillos), paladar, encías y lengua. Este dolor intenso a menudo provoca odinofagia (dolor al tragar) y disfagia (dificultad para tragar), llevando a una ingesta deficiente y pérdida de peso. Otras mucosas, como la nasal, faríngea, laríngea, esofágica y genital, también pueden verse afectadas.

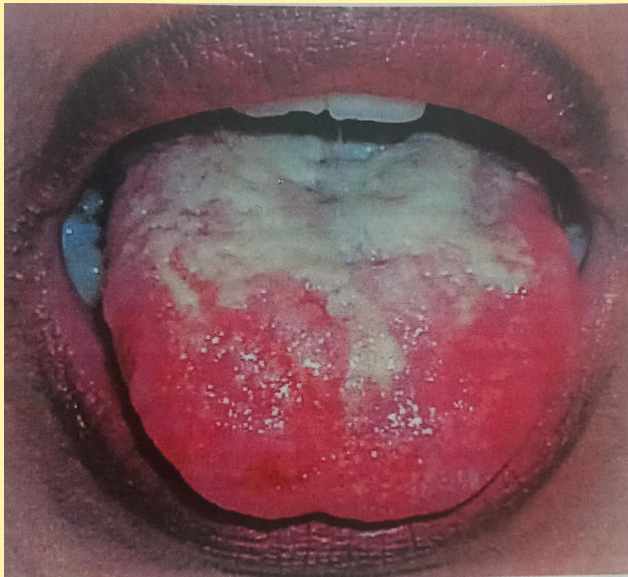


Figura 1. Pénfigo vulgar con compromiso de mucosa oral. Se observa lengua con extensas erosiones y placas blanquecinas sobre un fondo eritematoso, hallazgo característico de la enfermedad y que suele representar la primera manifestación clínica antes de la afectación cutánea.

- **Lesiones Cutáneas:** Las ampollas cutáneas suelen aparecer meses después del inicio mucoso. Son típicamente flácidas, de paredes finas, que surgen sobre piel de apariencia normal o ligeramente eritematosa. Se rompen fácilmente con el más mínimo traumatismo, dejando erosiones extensas, exudativas y muy dolorosas que a menudo se cubren de costras hemorrágicas o melicéricas si se sobreinfectan.

Además del signo de Nikolsky (desprendimiento de la epidermis al aplicar presión tangencial), también se puede encontrar el signo de Asboe-Hansen o "signo de la extensión de la ampolla", donde la presión directa sobre una ampolla intacta provoca la extensión lateral de la misma por el avance del fluido en el plano de clivaje acantolítico.

Existe una variante clínica menos común llamada pénfigo vegetante, donde las erosiones, especialmente en áreas intertriginosas (axilas, ingles) y periorificiales, desarrollan lesiones verrucosas, hipertróficas y con pústulas.

Diagnóstico

Un diagnóstico preciso y temprano es fundamental. Se basa en tres pilares:

- Biopsia de Piel para Histopatología: Se toma una muestra de piel que incluya el borde de una ampolla reciente. El examen microscópico revela una separación (clivaje) intraepidérmica suprabasal. Las células basales permanecen unidas a la membrana basal, creando una imagen característica en "fila de lápidas" (tombstone pattern). Dentro de la cavidad de la ampolla, se

observan queratinocitos acantolíticos (células de Tzanck), que son células epidérmicas redondeadas con núcleos grandes e hipercromáticos.

- Inmunofluorescencia Directa (IFD): Es el estándar de oro para el diagnóstico. Se realiza sobre una biopsia de piel sana perilesional. Mediante anticuerpos marcados con fluoresceína, se detectan depósitos de IgG y, a menudo, del componente C3 del complemento, en la superficie de los queratinocitos. Esto crea un patrón reticular o en "panal de abejas" intercelular en toda la epidermis.
- Pruebas Serológicas:
 - Inmunofluorescencia Indirecta (IFI): Detecta la presencia de autoanticuerpos IgG circulantes en el suero del paciente. Se utiliza un sustrato (como esófago de mono) y se observa si los anticuerpos del paciente se unen a la superficie de los queratinocitos del sustrato. El título de anticuerpos a menudo se correlaciona con la actividad de la enfermedad.
 - ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay): Es una prueba altamente sensible y específica que permite cuantificar los niveles séricos de anticuerpos específicos

contra Dsg1 y Dsg3. Es extremadamente útil no solo para confirmar el diagnóstico y predecir el fenotipo clínico, sino también para monitorizar la respuesta al tratamiento y anticipar posibles recaídas.

Tratamiento

El tratamiento ha evolucionado significativamente, pasando de un manejo basado en altas dosis de corticoides a estrategias más dirigidas que buscan una mayor eficacia con menores efectos secundarios. Los objetivos son detener la formación de nuevas lesiones, curar las existentes (remisión), y mantener esa remisión con la menor toxicidad posible.

Primera Línea de Tratamiento

- **Corticosteroides Sistémicos:** Siguen siendo fundamentales en la fase aguda para un control rápido de la enfermedad. Se inicia con dosis altas de prednisona (o equivalente) de 1.0 a 1.5 mg/kg/día. Una vez que se controla la aparición de nuevas lesiones (fase de consolidación), se inicia una reducción gradual y muy lenta de la dosis para evitar recaídas.

- **Rituximab:** Este anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 ha cambiado el paradigma de tratamiento para el pénfigo moderado a grave. Al depletar las células B, precursoras de las células plasmáticas productoras de autoanticuerpos, ataca la raíz del problema. Las guías internacionales actuales lo recomiendan como terapia de primera línea junto con los corticosteroides. Los regímenes más comunes son el protocolo de la artritis reumatoide (dos infusiones de 1000 mg separadas por 15 días) o el del linfoma (375 mg/m² semanalmente por 4 semanas). Su uso permite una reducción más rápida y significativa de la dosis de corticoides, minimizando sus conocidos efectos adversos a largo plazo.

Terapias Adyuvantes y de Segunda Línea

- **Inmunosupresores Clásicos:** Fármacos como el micofenolato de mofetilo y la azatioprina se usan como "ahorradores de esteroides". Se introducen al inicio del tratamiento para ayudar a controlar la enfermedad y permitir una reducción más segura de la dosis de prednisona. Su efecto máximo puede tardar varias semanas o meses en aparecer.

- **Tratamientos para Casos Refractarios:** Para pacientes que no responden o tienen contraindicaciones a las terapias anteriores, existen otras opciones:
 - **Inmunoglobulina Intravenosa (IVIg):** Administrada en altas dosis, tiene efectos inmunomoduladores complejos. Es una opción segura pero costosa.
 - **Inmunoadsorción o Plasmaféresis:** Procedimientos extracorpóreos que eliminan directamente los autoanticuerpos patogénicos de la circulación. Son útiles para un control rápido en situaciones críticas.
 - **Ciclofosfamida:** Un potente agente alquilante reservado para los casos más graves y recalcitrantes debido a su perfil de toxicidad.

Manejo de Soporte

Es una parte crucial del tratamiento e incluye:

- **Cuidado de las Heridas:** Limpieza suave, uso de apósitos no adherentes y manejo de sobreinfecciones bacterianas o fúngicas.

- Manejo del Dolor: Analgésicos sistémicos y anestésicos tópicos para las lesiones orales (ej. lidocaína viscosa).
- Soporte Nutricional: Dieta blanda, rica en proteínas y calorías. En casos graves, puede ser necesaria la alimentación por sonda.
- Profilaxis: Prevención de la osteoporosis inducida por corticoides (suplementos de calcio y vitamina D, bifosfonatos) y profilaxis para infecciones oportunistas como *Pneumocystis jirovecii* durante la inmunosupresión intensa.

Pronóstico y Calidad de Vida

Antes de la era de los corticosteroides, el pénfigo vulgar tenía una tasa de mortalidad superior al 75%. Hoy, con las terapias modernas, la mortalidad ha descendido a menos del 5-10%, generalmente asociada a complicaciones del tratamiento inmunosupresor.

El curso de la enfermedad es crónico, con periodos de remisión y recaída. El objetivo a largo plazo es alcanzar una remisión completa sostenida sin necesidad de tratamiento. Sin embargo, el camino hacia este objetivo puede ser largo y desafiante.

El impacto en la calidad de vida es profundo. El dolor crónico de las erosiones, las dificultades para comer y hablar, la desfiguración cosmética, el aislamiento social y la ansiedad son comunes. Además, la carga de un tratamiento crónico con potenciales efectos secundarios (aumento de peso, diabetes, hipertensión, infecciones, osteoporosis) afecta significativamente el bienestar físico y mental del paciente. Herramientas como el cuestionario Autoimmune Bullous Disease Quality of Life (ABQOL) son útiles para medir este impacto y guiar un manejo más holístico del paciente.

Bibliografía

1. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):1900-1913.
2. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):575-585.e1.

3. Kridin K. Pemphigus group: a comprehensive review on pathogenesis, clinical presentation and management. *Autoimmun Rev.* 2021;20(8):102853.
4. Hammers CM, Stanley JR. Mechanisms of Disease: Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:175-197.
5. Toosi S, Collins JW, Lohse CM, El-Azhary RA, Camilleri MJ, Lehman JS, et al. Clinical course and prognostic factors in 100 consecutive patients with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(1):110-116.
6. Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. *Front Immunol.* 2021;12:694212.
7. Sami N, Ali S, Bhol K. The role of rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a 10-year experience. *Int J Dermatol.* 2021;60(1):97-102.
8. Yamagami J, Ujiie H, Aoyama Y, Ishii N, Tateishi C, Ota T, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rituximab for pemphigus: the R-PEM study. *J Dermatol Sci.* 2021;103(1):20-27.
9. Lamberts A, Euverman HI, Meijer JM, Jonkman MF, Horváth B. Long-term safety and effectiveness of rituximab in pemphigus: a retrospective study of 258 patients. *Br J Dermatol.* 2020;183(4):728-735.

10. Tirado-Sánchez A, Ponce-Olivera RM. Pemphigus Vulgaris: An Update on Pathogenesis, Clinical Variants, and Management. *Actas Dermosifiliogr.* 2023;114(5):440-448.

Descargo de Responsabilidad y Términos de Publicación

La presente publicación ha sido concebida como una fuente de consulta y referencia académica. La información contenida en sus capítulos no reemplaza, bajo ninguna circunstancia, la evaluación y el manejo clínico por parte de un profesional médico certificado. La aplicación de cualquier conocimiento aquí expuesto es responsabilidad última del lector.

Velseris Editores actúa únicamente como casa editorial; por tanto, el rigor científico, las posturas y las conclusiones vertidas en cada artículo son de exclusiva incumbencia de los autores firmantes.

ISBN:978-9942-7441-0-4

Una producción de Velseris Editores

Septiembre 2025

Quito, Ecuador

Esta obra está protegida por la legislación ecuatoriana sobre derechos de autor y propiedad intelectual, así como

por los tratados internacionales aplicables. No se permite su reproducción, almacenamiento en sistemas recuperables de información, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otro sin el permiso previo y por escrito de los titulares de los derechos.