



**UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN A LA SALUD**

**LICENCIATURA EN MEDICINA**

**“ANÁLISIS PROSPECTIVO DE LA RESPUESTA CELULAR TH17 EN PACIENTES  
CON PÉNFIGO VULGAR TRATADOS CON CORTICOSTEROIDES ±  
ADYUVANTES”**

**M.P.S.S MITZI LARISSA PASTRANA SANCHEZ**

**MATRICULA 2152028916**

**ASESOR**

**DR. ALEJANDRO ALONSO ALTAMIRANO**

**MAESTRO EN NUTRICIÓN CLÍNICA.**

AGOSTO 2021.

**INTRODUCCIÓN****CAPITULO I INVESTIGACIÓN**

## Título

- 1.1 Planteamiento del problema
- 1.2 Justificación
- 1.3 Marco teórico
- 1.4 Objetivo general
- 1.4 Objetivos específicos
- 1.5 Hipótesis
- 1.6 Metodología
  - 1.6.1 Tipo de estudio
  - 1.6.2 Población, criterios de inclusión, de exclusión
  - 1.6.3 Variables
  - 1.6.4 Definición operacional
  - 1.6.5 Material y métodos
- 1.7 Resultados: cuadros y gráficas
- 1.8 Análisis de resultados
- 1.9 Conclusiones de la investigación
- 1.10 Bibliografía

**CAPITULO II DESCRIPCIÓN DE LA COMUNIDAD DONDE SE HIZO LA INVESTIGACIÓN**

1. Datos históricos
2. Geografía local

**CAPITULO III DESCRIPCIÓN DEL CENTRO DE SALUD, INFRAESTRUCTURA, RECURSOS FÍSICOS Y HUMANOS**

1. Recursos y Servicios de Salud
  - 1.1 Infraestructura en Salud
  - 1.2 Infraestructura de la Secretaría de Salud
  - 1.3 Programas de Salud
  - 1.4 Recursos Humanos

**CAPITULO IV ACTIVIDADES REALIZADAS EN EL SERVICIO SOCIAL**

1. Productividad

**CAPITULO V CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE SU SERVICIO SOCIAL**

- 1.1 En relación con su formación como persona
- 1.2 En relación con su formación profesional
- 1.3 En relación con su aportación a la comunidad
- 1.4 En relación con su institución educativa

## **CAPITULO 1 INVESTIGACIÓN**

---

**TITULO: “ANÁLISIS PROSPECTIVO DE LA RESPUESTA CELULAR TH17 EN PACIENTES CON PÉNFIGO VULGAR TRATADOS CON CORTICOSTEROIDES ± ADYUVANTES”**

### **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El pénfigo vulgar puede poner en riesgo la vida y puede asociarse a una importante comorbilidad, el uso crónico de corticosteroides y otros inmunosupresores representan otro factor de riesgo para complicaciones, motivo por el cual se siguen buscando diferentes líneas terapéuticas.

En pacientes con pénfigo, la caracterización prospectiva de la respuesta Th17 en lesiones cutáneas y suero podría ayudar en una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatogénicos de la enfermedad y en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas. La mayoría de los estudios que han analizado citocinas han incluido un número reducido de pacientes, con distintos fenotipos clínicos, esquemas de tratamiento y mediciones transversales.

### **1.2 JUSTIFICACIÓN**

La mayoría de los estudios sobre la respuesta Th17 en pénfigo han tenido resultados concordantes, se observa un mayor número de células Th17 y sus citocinas en suero y piel en comparación con controles sanos. Sólo un estudio no documentó diferencia entre los niveles de IL-17 entre pacientes con PV y controles, aunque en el estudio no se menciona el tiempo de evolución de los pacientes o el estatus de la actividad de la enfermedad, los resultados discordantes podrían estar relacionados a menor actividad de la enfermedad.

El estudio prospectivo de la respuesta Th17 nos permitiría incrementar el conocimiento de los mecanismos moleculares que participan en la fisiopatogenia del PV al poder caracterizar el patrón de cambio de esta respuesta celular con el uso del tratamiento estándar de primera línea. Lo anterior podría contribuir a mejores métodos de evaluación de eficacia terapéutica basados en la expresión de biomarcadores; así mismo, puede contribuir al diseño de estrategias terapéuticas más específicas y efectivas.

### **1.3 MARCO TEORICO**

El pénfigo es una enfermedad adquirida caracterizada por la producción de autoanticuerpos contra desmogleínas 1 y 3 (Bologna, Jorizzo, & Schaffer, 2012), que son proteínas de unión en epidermis y mucosas. La enfermedad está caracterizada por acantolisis (pérdida de las adhesiones intercelulares) y subsecuente formación de ampollas flácidas y erosiones. Existen 3 formas principales: pénfigo vulgar (PV), foliáceo y paraneoplásico, siendo la primera la forma más común.

Es una enfermedad rara con distribución mundial. Aunque hay información limitada con relación a la incidencia, esta varía entre 0.1 y 0.5 por 100 000 personas al año y se ha reportado mayor frecuencia en algunas poblaciones (Kneisel & Hertl, 2011). En México no existen estudios que valoren su incidencia, aunque en el INCMNSZ de 2010-2016 se diagnosticaron 34 casos y en el Hospital General Dr. Manuel Gea González (HGDMGG) de 2011-2016 se diagnosticaron 48 casos; en el periodo de 2016-2018 se captaron 49 casos de pacientes de ambos centros.

Suele iniciar entre los 40-60 años y afecta hombres y mujeres por igual. En México, el PV es la enfermedad ampollosa más común, en una serie de casos del Hospital General Manuel Gea González representaba el 61.13% de los casos de enfermedades ampollosas (Tirado-Sanchez, Ponce-Olivera, Montes de Oca-Sanchez, & Leon-Dorantes, 2006) (Solís-Arias, Rodríguez-Gutiérrez, Rodríguez-Carreón, Vega-Memije, & Domínguez-Soto, 2013).

## ▪ FISIOPATOGENIA

Las células T son responsables de la iniciación y maduración de la respuesta humoral y la activación de las células B requerida para la generación de autoanticuerpos. El pénfigo es una enfermedad con predominio de respuesta inmune Th2 en pacientes activos (Sinha, 2012). Las citocinas asociadas a actividad son la IL-17a, IL-4, IL-6 e IL-10 (Giordano & Sinha, 2012), de las cuales la IL-4 está particularmente implicada en la producción de anti-desmogleína 3 (Takahashi, Amagai, Nishikawa, Fujii, Kawakami, & Kuwana, 2008)

En la última década se ha implicado a la respuesta Th17 en la patogénesis y se han encontrado elevación de citocinas (IL-17a, IL-21, IL-22, IL-23) y quimiocinas (CCL20, CXCL8) relacionadas en lesiones cutáneas y en suero (Arakawa, Dainichi, Yasumoto, & Hashimoto, 2009) (Sinha, 2012) (Xu, y otros, 2013) (Mortazavi, y otros, 2014) (Xue, Su, Chen, Ke, Du, & Zhou, 2014) (Asothai, y otros, 2015) (Timoteo, y otros, 2017). Todos los estudios arriba mencionados, excepto el de Mortazavi y cols, fueron transversales, varios de ellos en pacientes sin tratamiento. En el estudio de Mortazavi y cols se siguieron a los pacientes (n=31) de forma prospectiva durante 6 meses (visita basal, 3 semanas y 6 meses), en dicho estudio se encontró un nivel mayor de citocinas Th17 en pacientes con pénfigo en comparación con controles, aunque no observaron cambio significativo en los niveles de citocinas en los pacientes a lo largo del seguimiento. Hasta el momento sólo ha habido un estudio en el que no se ha observado diferencia de niveles de IL-17 en pacientes con pénfigo en comparación con controles (Masjedi, y otros, 2017), dicho estudio fue transversal y no se menciona el tiempo de evolución de los pacientes o el estatus de la actividad de la enfermedad y la determinación de citocinas fue en sangre periférica.

Recientemente se demostró la existencia de un tipo de órganos linfoides terciarios en las lesiones de PV, éstas estructuras están constituidas por linfocitos T y B y células plasmáticas. La interacción de estas células puede crear un microambiente para la producción local de autoanticuerpos. La mayoría de los linfocitos T infiltrantes eran células cooperadoras CD4+ con expresión de IL-21 y alrededor del 50% podían producir IL-17a (Yuan, y otros, 2017). La IL-17 juega un rol importante en la iniciación y control de la neogénesis de tejido linfoide ectópico (Peters, y otros, 2011) (Grogan & Ouyang, 2012)

(Cañete, y otros, 2015). Los autores proponen que las células T cooperadoras IL-21 productoras de IL-17 pueden contribuir en la activación y diferenciación de células B y llevar a la producción de autoanticuerpos en las lesiones de pénfigo.

El patrón de respuesta inmune cambia al alcanzarse la remisión de la enfermedad, disminuyendo la respuesta Th2 y con elevación de la respuesta TH1 (Sinha, 2012).

Las células T regulatorias CD25+CD4+Foxp3+ (Treg) juegan un papel central en el mantenimiento de la tolerancia inmunológica y el control negativo de respuestas inmunes patológicas, las alteraciones en esta respuesta pueden asociarse a autoinmunidad (Sakaguchi, y otros, 2006). La inducción de las células Treg y Th17 requiere de la participación de TGF- $\beta$ , la presencia de IL-6 lleva a la inducción de células Th17 y su ausencia a células Treg (Steinman, 2007). En estudios previos se ha encontrado un desbalance significativo en la relación de células Th17 y Treg en sangre periférica y lesiones cutáneas (Xu, y otros, 2017) (Asothai, y otros, 2015), dichos estudios han sido transversales.

#### ▪ **DIAGNOSTICO**

Según las últimas guías (Murrell, y otros, 2018), el diagnóstico de pénfigo se basa en:

- Presentación clínica
- Histopatología
- Inmunofluorescencia directa de piel perilesional
- Detección serológica de anticuerpos séricos contra la superficie celular epitelial determinado por inmunofluorescencia indirecta y/o ELISA

El diagnóstico requiere la presentación clínica e histología compatibles con pénfigo e inmunofluorescencia directa o detección serológica de autoanticuerpos contra la superficie celular epitelial (anti-desmogleínas 1 y 3). La detección de anticuerpos circulantes no es esencial para el diagnóstico, aunque puede ser importante para el monitoreo del curso de la enfermedad (Schmidt, y otros, 2015).

## ▪ TRATAMIENTO

La primera línea de tratamiento son los corticosteroides sistémicos con dosis iniciales de 1-1.5 mg/kg/d de prednisona vía oral y se pueden agregar adyuvantes como azatioprina y mofetil micofenolato (Hertl, et al 2016). La mayoría de los pacientes comienzan a tener mejoría en la primera semana, aunque hay casos que no responden adecuadamente. Se considera pénfigo refractario cuando hay respuesta inadecuada al uso apropiado de los agentes anteriormente mencionados. Un consenso realizado en 2008 definió como falla al tratamiento como: desarrollo continuo de lesiones, extensión continua de lesiones antiguas o falla para iniciar curación de lesiones después de 3 semanas de tratamiento con prednisona a dosis de 1.5 mg/kg/d con o sin uso de ciclofosfamida, azatioprina, metotrexate o mofetil micofenolato por 12 semanas (Murrel, y otros, 2008). Las opciones terapéuticas en caso de enfermedad refractaria incluyen ciclofosfamida, rituximab, inmunoglobulina intravenosa, inmunoabsorción y plasmaféresis; la mayoría de los tratamientos anteriores tienen costos elevados (Hertl & Eming, Uptodate, 2017).

Se han descrito tres fases de tratamiento: a) en la fase 1 (control) se alcanza control de la actividad aguda de la enfermedad con el uso de glucocorticoides; b) en la fase 2 (consolidación), el tipo de medicamento y dosis se mantienen constantes hasta que aproximadamente 80% de las lesiones han sanado; y c) en la fase 3 (mantenimiento) la dosis de glucocorticoides se disminuye gradualmente (Brystryn, Adjuvant therapy of pemphigus, 1984).

Las definiciones de los parámetros para desenlace de la enfermedad son (Murrell, y otros, 2018):

- a) Control de la actividad de la enfermedad: tiempo en el que dejan de haber nuevas lesiones y las establecidas comienzan a sanar.
- b) Finalización de la fase de consolidación: Tiempo en el que ya no hay nuevas lesiones por al menos dos semanas, aproximadamente 80% de las lesiones han sanado, es cuando la mayoría de los clínicos empiezan la dosis reducción.
- c) Remisión completa con tratamiento: ausencia de lesiones nuevas o establecidas en pacientes recibiendo tratamiento mínimo

- d) Remisión completa sin tratamiento: ausencia de lesiones nuevas o establecidas en pacientes sin tratamiento sistémico por al menos dos meses.
- e) Recaída/reactivación: aparición de  $\geq 3$  nuevas lesiones al mes que no sanan espontáneamente en una semana, o extensión de las lesiones ya establecidas en un paciente que había alcanzado control.
- f) Tratamiento mínimo: prednisona  $\leq 10$  mg/d (o equivalente) y/o tratamiento adyuvante mínimo por al menos dos meses

Comúnmente, la fase 3 de tratamiento (mantenimiento) es prolongada, lo que lleva a sustanciales dosis acumuladas de glucocorticoides y morbilidad. Aunque estos regímenes tienen éxito en controlar la enfermedad, un grupo significativo de pacientes se vuelve dependiente a los glucocorticoides, lo que condiciona varias complicaciones (Heaphy, Albrecht, & Werth, 2005). Durante la fase de dosis reducción de corticosteroides, aproximadamente la mitad de los pacientes tendrá una recaída (Almugairen, y otros, 2013). La mayoría de los reportes describen cursos de medicamentos de larga duración, entre 5 y 10 años (Cholera & Chainani-Wu, 2016), llegando a discontinuar el tratamiento en 75% de los casos (Herbst & Brystry, 2000).

La mortalidad de la enfermedad es aproximadamente del 6% a pesar del tratamiento y está principalmente relacionada a efectos adversos farmacológicos (Brystry, Adjuvant therapy of pemphigus, 1984) (Brystry & Steinman, The adjuvant therapy of pemphigus—an update, 1996)

En 2014 Ramesh y cols describieron un grupo de células TH17 proinflamatorias que expresaban transitoriamente c-Kit y expresaban establemente P-gp/MDR1, dichas células producen citocinas TH1 y TH17 tras la estimulación del receptor de células T. Estas células son refractarias a varios tipos de corticosteroides y podrían ser importantes mediadores en la inflamación crónica y fenotipos de resistencia a esteroides en enfermedades autoinmunes (Ramesh, y otros, 2014)



## 1.4 OBJETIVO GENERAL

Comparar los niveles de citocinas de la respuesta Th17 en biopsias de lesiones cutáneas posterior al tratamiento con corticosteroides ± adyuvantes hasta alcanzar una mejoría del 75% en el puntaje de PDAI con respecto a la medición basal.

## 1.5 OBJETIVO ESPECIFICO

1. Determinar el patrón de expresión de citocinas (IL-17a, IL-21, IL-22, IL-23) y quimiocinas (CCL20, CXCL8) relacionadas a la respuesta TH17 en suero y piel de pacientes con pénfigo vulgar activo.
2. Correlacionar los niveles de citocinas (IL-17a, IL-21, IL-22, IL-23) y quimiocinas (CCL20, CXCL8) relacionadas a la respuesta TH17 con la actividad de la enfermedad medida por PDAI y ABSIS.
3. Correlacionar los niveles de citocinas (IL-10, TGF- $\beta$ ) y quimiocinas (CCL22) relacionadas a las células T reguladoras con la actividad de la enfermedad medida por PDAI y ABSIS.
4. Determinar los niveles de anti-desmogleínas en sangre en la visita basal y al alcanzar un 75% de mejoría en el puntaje PDAI.
5. Determinar la proporción de células Th17 (CD4+IL17a+) y Treg (CD25+Foxp3+) en lesiones cutáneas en la visita basal y al alcanzar un 75% de mejoría en el puntaje PDAI.
6. Medir la adherencia al tratamiento por medio de la escala de adherencia al medicamento de Morisky de 8 ítems (MMAS-8)
7. Determinar el patrón de expresión de la P-gp en células periféricas en pacientes con pénfigo activo hasta alcanzar un 75% de mejoría en el puntaje PDAI.
8. Cuantificar la proporción de células TH17 con expresión de P-gp en sangre periférica a lo del seguimiento

## 1.5 HIPOTESIS

Los sujetos con pénfigo vulgar que reciban tratamiento con corticosteroides  $\pm$  adyuvantes y tengan un 75% de mejoría del PDAI con respecto a la visita basal presentarán un menor nivel de respuesta Th17 (IL-23A).

## 1.6 METODOLOGIA

Revisión sistemática de expedientes físicos y electrónicos. Elaboración de una hoja de recolección de y hoja de captura de datos en Excel

### 1.7.1 TIPO DE ESTUDIO

Diseño prospectivo

### 1.7.2 POBLACION, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

#### TAMAÑO DE LA MUESTRA

No hay antecedentes de trabajos similares que nos permitan hacer un cálculo de tamaño de muestra formal. Ante este escenario, el estudio sería considerado como piloto. Según algunos autores, se requieren mínimo doce pacientes para un estudio piloto (Julious, 2005) (Van Belle, 2008). En caso de pérdidas al seguimiento se reclutarán 60% más de sujetos, requiriéndose en total 20 sujetos.

a) **CRITERIOS DE INCLUSIÓN** (Deberá incluir la definición de los grupos de edad, sexo y la severidad del padecimiento que serán permitidos en el estudio)

1. Pacientes mayores de 18 años, ambos sexos, que cuenten con registro en el INCMNSZ, Hospital General Dr. Manuel Gea González u Hospital General de México y en quienes se haya comprobado el diagnóstico de pénfigo.
2. Pacientes con actividad cutánea
3. Pacientes que vayan a recibir tratamiento con corticosteroides orales  $\pm$  adyuvantes

4. Aceptar y firmar el consentimiento informado

**b) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Embarazo
2. Padecer otras enfermedades autoinmunes con manifestaciones cutáneas
3. Diagnóstico actual de cáncer

### **1.7.3 VARIABLES**

#### **PRINCIPALES**

Cambio porcentual de niveles de citocina IL-23a en lesiones cutáneas de pacientes con actividad de pénfigo que reciban tratamiento con corticosteroides  $\pm$  adyuvantes y alcancen una mejoría del 75% de PDAI

#### **SECUNDARIAS**

Las variables secundarias por medir son:

1. Características sociodemográficas: Edad, sexo, tabaquismo.
2. Características de la enfermedad: edad al diagnóstico, tiempo de evolución de la enfermedad, criterios diagnósticos, fenotipo clínico
3. Actividad de la enfermedad mediante:
  - a) Índice de área de la enfermedad pénfigo (PDAI) (0 – 263, de los cuales actividad 250 y daño 13) (Murrel, y otros, 2008)
  - b) Puntaje de intensidad de enfermedades autoinmunes ampollas de la piel (ABSIS) (0-206 puntos) (Pftuze, Niedermeier, Hertl, & Emimng, 2007)
4. Tratamiento (actual e histórico)
5. Cambio porcentual de niveles de citocinas (IL-17a, IL-21, IL-22, IL-23) y quimiocinas (CCL20, CXCL8) relacionadas a la respuesta TH17
6. Proporción de subpoblaciones Th17 y Treg en lesiones cutáneas

7. Niveles de mRNA de citocinas y quimiocinas de la familia Th17 en lesiones cutáneas y sangre periférica
8. Niveles de mRNA de citocinas y quimiocinas Treg en lesiones cutáneas y sangre periférica
9. Escala de adherencia al medicamento de Morisky (MMAS-8): cuestionario de 4 ítems. Las respuestas de los 4 ítems son si/no.
10. Actividad del transportador P-gp medido como el porcentaje de células con eflujo de daunorrubicina a 37°C dentro de las células mononucleares de sangre periférica.
11. Proporción de células TH17 con expresión de P-gp en sangre periférica.

Dentro del seguimiento del paciente se considerará como medida de desenlace el índice de actividad de la enfermedad medido por PDAI.

#### **1.7.4 DEFINICIÓN OPERACIONAL**

Se empleará un documento fuente diseñado específicamente para recabar información de interés:

- a) Actividad de la enfermedad mediante:
- b) Índice de área de la enfermedad pénfigo (PDAI) (0 – 263, de los cuales actividad 250 y daño 13) (Murrel, y otros, 2008)
- c) Puntaje de intensidad de enfermedades autoinmunes ampollosas de la piel (ABSIS) (0-206 puntos) (Pftuze, Niedermeier, Hertl, & Emimng, 2007)

Escala de adherencia al medicamento de Morisky (MMAS-8): cuestionario de 4 ítems. Las respuestas de los 8 ítems son si/no.

#### **1.7.5 MATERIALES Y MÉTODOS**

**MÉTODOS** Revisión sistemática de expedientes físicos y electrónicos. Elaboración de una hoja de recolección de y hoja de captura de datos en Excel

## **MATERIALES (TÉCNICAS UTILIZADAS)**

### **➤ INMUNOHISTOQUÍMICA**

Se utilizará el método de doble tinción para detectar las células con expresión CD4+/IL-17A+ y T reg CD25+/Foxp3+ , primero se desparafinarán las laminillas (con cortes de 4µm de grosor) durante 45 min a 54°C en el horno. Se hidratará el tejido sumergiendo las laminillas en: xileno durante 3 min y en agitación, alcohol al 100% durante 3 min y en agitación, alcohol al 96% durante 3 min y en agitación, alcohol al 50% durante 3 min y en agitación, agua destilada durante 3 min y en agitación.

Posteriormente las laminillas se incuban con una solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 3 % en metanol absoluto (1:9 vol/vol) durante 10 a 20 min, para eliminar la actividad de peroxidasa endógena, y se utilizaran anticuerpos secundarios biotinado correspondiente y los tejidos se incuban durante 45 min a temperatura ambiente en cámara húmeda (se utilizará la concentración sugerida en el inserto). Posteriormente se realizará la técnica de tinción con anticuerpos.

### **➤ CITOMETRÍA DE FLUJO**

El segundo tubo con anticoagulante EDTA será procesado inmediatamente para la medición por citometría de flujo de la actividad de los transportadores ABCB1 y de células TH17 con expresión de P-gp. Un investigador cegado al estatus clínico de los pacientes aislará las células mononucleares de sangre periférica por gradiente de centrifugación con Lymphoprep (Oslo, Noruega). Para las tinciones superficiales se usará el amortiguador FACS y se incubarán las células con los anticuerpos conjugados con el fluorocromo por 20 minutos a temperatura ambiente. Después de la tinción, las células se lavarán con PBS más 1% de PFA. Las células se estimularán por 3-5 horas a 37°C con 10 n-m de PMA y 1 µM de ionomicina en la presencia de 5 µg/ml de Brefedina A, y teñidas tras fijación y permeabilización con IL-17A.

Para la citometría de flujo se medirá la expulsión de daunorrubicina (droga sustrato de la P-gp) para cuantificar la actividad de ABCB1. Se agregarán a 2x10<sup>6</sup> células 40 µL de una solución 400 µM del sustrato. Se separarán dos alíquotas; la primera se colocará por 30 minutos en hielo para permitir la

medición basal de la captación de daunorrubicina. La otra se incubó por 30 minutos a 37°C. Las células se lavarán dos veces con medio a 4° C para el análisis por citometría de flujo. Todos los análisis se realizarán en un citómetro de flujo FACS Excalibur. Los resultados se expresarán como el porcentaje de células que expulsan el sustrato.

#### ➤ **ENSAYOS DE ELISA**

Los niveles séricos de antidesmogleínas 1 y 3 se medirán por el método de ELISA usando kits comerciales [Euroimmun: Human DSG1 / Desmoglein 1 ELISA Kit (Sandwich ELISA) - LS-F26834 y Human DSG3 / Desmoglein 3 ELISA Kit (Sandwich ELISA) - LS-F8192] y se procesarán de acuerdo a las instrucciones del proveedor por las técnicas estandarizadas de ELISA.

#### ➤ **LUMINOMETRÍA**

Se agregarán 200 µL de amortiguador de lavado en cada pozo, se mezclará por 10 minutos y se decantará. Se agregarán 25 µL del estándar o el control en los pozos apropiado y se les agregará 25 µL de amortiguador. Se agregarán 25 µL de matriz para suero y 25 µL de suero. Se agregarán 25 µL de perlas a cada pozo. Se incubarán a 4°C toda una noche o 2 horas a temperatura ambiente (20-25°C). Se retirará el contenido de los pozos y se lavarán 2 veces, posteriormente se agregarán 25 µL de anticuerpos de detección a temperatura ambiente en cada pozo. Se sellarán, se cubrirán con aluminio y se incubarán en una charola agitadora por 1 hora a temperatura ambiente. Se agregarán 25 µL de estreptavidina-ficoeritrina a cada pozo que contenga los anticuerpos de detección. Se retirará gentilmente el contenido de los pozos y se lavará dos veces. Se agregarán 150 µL de fluido "sheath" a cada pozo y se resuspenderán las perlas en una charola agitadora por 5 minutos. Las placas se analizarán con el software Luminex 200.

#### ➤ **RT-PCR**

Se mezclarán completamente la mezcla para RT-PCR TaqMan y la mezcla de enzimas TaqMan RT. Se centrifugará la mezcla de TaqMan RT. Se transferirá el volumen requerido de mezcla a cada pozo

(10  $\mu$ L). Se sellará y se centrifugará la placa. Para correr la reacción, se seleccionará el modo Estándar, se confirmarán las condiciones del ciclo térmico y se elegirá el volumen de la muestra (10  $\mu$ L). El ensayo se realizará en el equipo Bioplex 200 de Biorad y se analizará con el Bioplex Manager Software 6.1.

## 10.8 RESULTADOS

Desafortunadamente no se pudo completar el protocolo debido a la pandemia COVID 19, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” se convirtió en un centro de atención a pacientes COVID por lo cual diversos departamentos entre ellos el departamento de Dermatología tuvieron que cancelar sus consultas presenciales con la finalidad de evitar exponerlos al contagio, por lo cual, no se pudieron reclutar pacientes con PV y se tuvo que pausar nuestro protocolo.

Esperando que próximamente se pueda continuar debido a que se esperan muy buenos resultados, que tendrán gran impacto para la mejora del tratamiento y mejora de la enfermedad, mejorando así la calidad de vida de todos nuestros pacientes con PV.

Al limitarse el progreso de dicho protocolo, se decidió realizar una revisión sistemática del tema que ayudara a dominar la patología para mejorar la atención de nuestros pacientes en estudio por el cual centramos nuestra atención en puntos clave del proyecto.

## 10.9 REVISIÓN SISTEMÁTICA: PENFIGO VULGAR

---

### INTRODUCCIÓN

El pénfigo es una enfermedad adquirida caracterizada por la producción de autoanticuerpos contra desmogleínas 1 y 3 (Bologna, Jorizzo, & Schaffer, 2017), que son

proteínas de unión en epidermis y mucosas.

La enfermedad está caracterizada por acantolisis (pérdida de las adhesiones intercelulares) y subsecuente formación de ampollas flácidas y erosiones. Existen 3 formas principales: pénfigo vulgar (PV),

foliáceo y paraneoplásico, siendo la primera la forma más común.

Es una enfermedad rara con distribución mundial. Aunque hay información limitada con relación a la incidencia, esta varía entre 0.1 y 0.5 por 100 000 personas al año y se ha reportado mayor frecuencia en algunas poblaciones (Kneisel & Hertl, 2016). En México no existen estudios que valoren su incidencia.

## FISIOPATOLOGIA

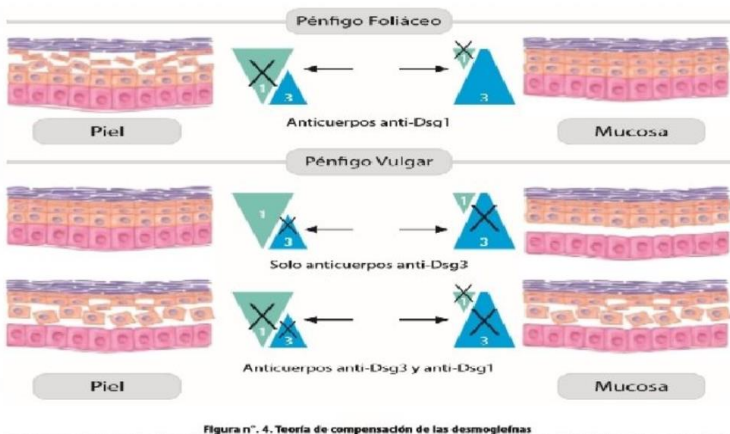


Figura n°. 4. Teoría de compensación de las desmogleínas

### Fig.1 Teoría de compensación de desmogleínas.

Las desmogleínas 1 y 3 se encuentran distribuidas en toda la superficie cutánea y mucosas, en pénfigo foliáceo la Ig G es en contra de la desmogleína, el fenómeno de acantólisis es subcórneo debido a que la cantidad de Dsg-3 no alcanza a compensar el

bloqueo funcional de la Dsg-1. En las mucosas la cantidad de Dsg3 es adecuada y suficiente para mantener la adhesión (Adams B, 2018)

En el pénfigo vulgar la mayoría de los pacientes presentan IgG contra Dsg-1 y Dsg-3, el bloqueo funcional de ambas proteínas induce acantólisis en piel y mucosas.

## ANTECEDENTES

Un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Cura.M.J ( Cura. M. J.,2020) con un seguimiento de 12 años, con una muestra de 32 pacientes, el 63% tuvo afectación inicial en mucosas, siendo la región oral la más afectada, seguida de la vulgar. Se observó que el comienzo antes de los 40 años se asoció con un compromiso cutáneo, con necesidad de tratamiento con FA y son mayormente refractario al tratamiento. Se observó recaídas en el 81% y una mortalidad del 6%. Por lo cual apoya la teoría que el inicio de PV antes de los 40 años podría ser un factor de mal pronóstico.

Un estudio prospectivo, comparativo, abierto y observacional realizado por M.J.Cura, A.C.Torre et,al. (A.C. Torre et. al 2020) con



una muestra de 43 pacientes en el hospital General Dr. Manuel Gea González con un seguimiento de 12 meses con diagnóstico de PV, se les realizó aislamiento de ADN genómico de células mononucleares de sangre periférica con el fin de visualizar la tipificación genética HLA-DRB.

Se incluyeron en el estudio 43 pacientes. El rango de edad fue de 16 a 84 años al momento del estudio, y la media de edad fue  $44.26 \pm 18.27$  tomando la edad a la fecha del diagnóstico de pénfigo, con una desviación estándar de  $\pm 18.27$ . El grupo incluía 35 mujeres (81.4%) y 8 hombres (18.6%), presentando una relación mujer: hombre de 4.3:1.

Al comparar las frecuencias génicas de HLA-DR de los pacientes con pénfigo con la población general se encontró un aumento de la frecuencia génica (fg) de los alelos HLA-DR14 y HLA-DR1 en los pacientes con pénfigo, los cuales confieren un riesgo de 2.2 RR y 3.3 RR, respectivamente. Diferentes mecanismos pueden ser responsables de la activación de células T autorreactivas en las enfermedades autoinmunes. Los alelos del MHC asociados a autoinmunidad pueden

conferir susceptibilidad al afectar el desarrollo del repertorio de células T en el timo, el sistema inmunitario periférico, o al presentar péptidos propios contra los cuales se dirige una respuesta inmunitaria (Granados-Arriola, 2018).

Este estudio evidencia la asociación del pénfigo con los alelos HLA-DR14 (DR6) y HLA-DR1 en pacientes mexicanos y confirma lo reportado en otras poblaciones, en las que los alelos HLA-DR14 (DR $\beta$ 1\*1401, \*1405) y HLA-DR4 (DR $\beta$ \* 0402, \*0406) confieren fuerte susceptibilidad para el desarrollo de PV. Cabe destacar que el HLADR4 es uno de los alelos más frecuentes en la población mexicana (fg 0.237 en los controles sanos), y aun cuando se encontró elevado en los pacientes con pénfigo (fg) 0.313, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Amagai M, 2017).

Por otra parte, la aparición y la progresión del pénfigo posiblemente dependen de la interacción de varios factores, algunos conocidos y otros aún por descubrir.

Entre estos se encuentran factores genéticos que incluyen los alelos del HLA ya mencionados, así como otros genes en los

tejidos afectados que podrían conferir mayor susceptibilidad.

## CONCLUSIÓN

En el caso particular del pénfigo, la evidencia sugiere que las moléculas que regulan la expresión de las desmogleínas, como los receptores colinérgicos, están involucradas en la fisiopatología de la enfermedad. Por tanto, los individuos con predisposición genética para el pénfigo desarrollarán la enfermedad solo cuando uno o más factores adicionales estén presentes. La naturaleza de la mayoría de estos factores es actualmente desconocida. Desde un punto de vista fisiopatológico, consideramos el pénfigo como una única enfermedad, con un amplio espectro de presentaciones clínicas, desde el PV oral, sin afección de la piel con IgG anti-Dsg3, la variante mucocutánea con IgG contra Dsg3 y Dsg1, hasta el PF solo con afección cutánea e IgG contra Dsg1 así como la expresión de IL como lo es la IL-17. Los casos de transición documentados de PV a PF, y viceversa, apoyan esta idea (Adams B, 2018). Por otra parte, alelos específicos en el locus HLA-DR $\beta$ 1 se han asociado a enfermedades autoinmunes, como la enfermedad de Graves,

el lupus eritematoso sistémico, el síndrome autoinmune contra la insulina, la artritis reumatoide, la hepatitis crónica autoinmune y la esclerosis múltiple.

Aunado a lo antes descrito, reportes de la coexistencia de dos enfermedades autoinmunes en un mismo individuo apoyan la existencia de un epítipo compartido para autoinmunidad, por lo que podemos concluir que la expresión de la enfermedad dependerá de la interacción con el medio, así como de otros determinantes genéticos aún por descubrir.

## DISCUSIÓN

En la actualidad el PV a pesar de ser una enfermedad con baja incidencia cuenta con una alta tasa de comorbilidades y complicaciones ante un ataque agudo, por lo cual el desarrollo de este protocolo busca ser una herramienta para el manejo de pacientes con PV. La cuantificación de receptores Th17 nos permitiría incrementar el conocimiento de los mecanismos moleculares que participan en la fisiopatología del PV, al poder caracterizar el patrón de cambio de la respuesta celular con el uso del tratamiento estándar de primera

línea. Lo anterior podría contribuir a mejores métodos de evaluación de eficacia terapéutica basados en la expresión de biomarcadores;

así mismo, podrá contribuir al diseño de estrategias terapéuticas más específicas y efectivas.

## 1.11 BIBLIOGRAFIA

- Rangel-Gamba, Vega- Memije, Acuña- Alonzo, Granados-Arriola (2018) HLA clase II en pacientes mexicanos con pénfigo vulgar: epítipo compartido para inmunidad. *Gac.Med.Mex.* 2018;152:587-91
- M.J.Cura, A.C.Torre et,al. (2020) Pemphigus Vulgaris:A Retrospective Cohort Study of Clinical Features,Treatments, and Outcomes. *Academia española de dermatología* 111(5): 398-407
- Amagai M. (2017) Desmoglein as a target in autoimmunity and infection. *J Am Acad Dermatol.* 2017;48:244-52.
- Mutasin D, Adams B. (2018) Immunofluorescence in dermatology. *J Am Acad Dermatology.*2018 546:87
- Trowsdale J, Ragoussis J, Campell RD (2020). Map of the human MHC. *Immunol Today.* 1;12:443-6.
- Peters, A., Pitcher, L., Sullivan, J., Mitsdoerffer, M., Acton, S., Franz, B., y otros. (2011). Th17 cells induce ectopic lymphoid follicles in central nervous system tissue inflammation. *Immunity,* 35(6), 986-96.
- Pftuze, M., Niedermeier, A., Hertl, M., & Emimng, R. (2007). Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity score (ABSIS) in pemphigus. *Eur J Dermatol,* 17, 4-11.
- Pisanti, S., Sharav, Y., Kaufman, E., & Posner, L. (1974). Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Patho,* 38(3), 382-7.

- Ramesh, R., Kozhaya, L., McKeivitt, K., Djuretic, I., Carlson, T., Quintero, M., y otros. (2014). Pro-inflammatory human Th17 cells selectively express P-glycoprotein and are refractory to glucocorticoids. *J Exp Med*, 211(1), 89-104.
- Randolph, G., Beaulieu, S., Pope, M., Sugawara, I., Hoffman, L., Steinman, R., y otros. (1998). A physiologic function for p-glycoprotein (MDR-1) during the migration of dendritic cells from skin via afferent lymphatic vessels. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95(12), 6924-9.
- Richaud-Patin, Y., Vega-Boada, F., Vidaller, A., & Llorente, L. (2004). Multidrug resistance-1 (MDR-1) in autoimmune disorders IV. P-glycoprotein overfunction in lymphocytes from myasthenia gravis patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 58, 320-324.
- Ruiz-Soto, R., Richaud-Patin, Y., López-Karpovitch, X., & Llorente, L. (2003). Multidrug resistance-1 (MDR-1) in autoimmune disorders III: Increased P-glycoprotein activity in lymphocytes from immune thrombocytopenic purpura patients. *Experimental Hematology*, 31, 483-4.
- Sakaguchi, S., Ono, M., Setoguchi, R., Yagi, H., Hori, S., Fehervari, Z., y otros. (2006). Foxp3+ CD25+ CD4+ natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol Rev*, 212, 8-27.
- Schmidt, E., Goebeler, M., Hertl, M., Sárdy, M., Sitaru, C., Eming, R., y otros. (Jul de 2015). S2k guideline for the diagnosis of pemphigus vulgaris/fuliginosus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges*, 13(7), 713-27.
- Scott, J., & Huskisson, E. (Jun de 1976). Graphic representation of pain. *Pain*, 2(2), 175-84.
- Sinha, A. (2012). Constructing immunoprofiles to deconstruct disease complexity in pemphigus. *Autoimmunity*, 45(1), 36-43.
- Solís-Arias, M., Rodríguez-Gutiérrez, G., Rodríguez-Carreón, A., Vega-Memije, E., & Domínguez-Soto, L. (2013). Penfigoide ampolloso: casuística de 32 años. *Gaceta Médica de México*, 149, 344-8.
- Steinman, L. (2007). A brief history of Th17, the first major revision in the Th1/Th2 hypothesis of T-cell mediated tissue damage. *Nature Medicine*, 13(2), 139 - 45.

- Sugiyama, H., Matsue, H., Nagasaka, A., Nakamura, Y., Tsukamoto, K., Shibagaki, N., y otros. (2007). CD4+CD25high Regulatory T Cells Are Markedly Decreased in Blood of Patients with Pemphigus Vulgaris. *Dermatology*, 214, 210–220.
- Takahashi, H., Amagai, M., Nishikawa, T., Fujii, Y., Kawakami, Y., & Kuwana, M. (2008). Novel system evaluating in vivo pathogenicity of desmoglein 3-reactive T cell clones using murine pemphigus vulgaris. *J Immunol*, 181(2), 1526-35.

## CAPITULO II DESCRIPCIÓN DE LA COMUNIDAD DONDE SE HIZO LA INVESTIGACIÓN

---

### 1. DATOS HISTÓRICOS

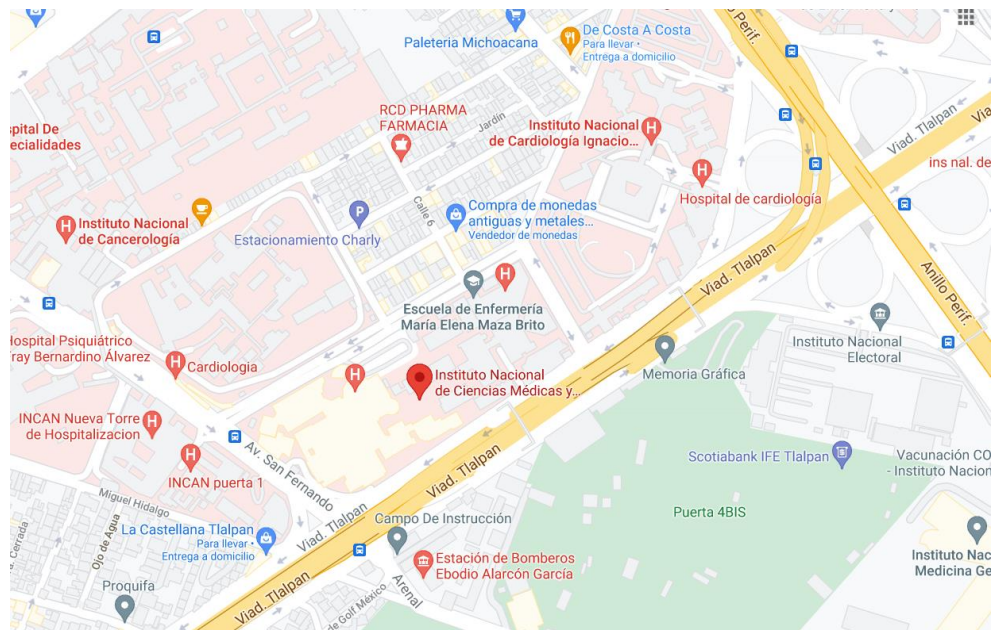
En México no existen estudios que valoren la incidencia de PV, aunque en el INCMNSZ de 2010-2016 se diagnosticaron 34 casos y en el Hospital General Dr. Manuel Gea González (HGDMGG) de 2011-2016 se diagnosticaron 48 casos; en el periodo de 2016-2018 se captaron 49 casos de pacientes de ambos centros.

En México, el PV es la enfermedad ampollosa más común, en una serie de casos del Hospital General Manuel Gea González representaba el 61.13% de los casos de enfermedades ampollasas

### 2. GEOGRAFÍA LOCAL

El estudio se realizó mediante reclutamiento de pacientes que cuentan con registro en el INCMNSZ, Hospital General Dr. Manuel Gea González u Hospital General de México y en quienes se haya comprobado el diagnóstico de pénfigo.

**INCMNSZ** Avenida Vasco de Quiroga No.15,  
Colonia Belisario Domínguez Sección XVI,  
Delegación Tlalpan C.P.14080,  
Ciudad de México  
Teléfono: (55) 5487 0900



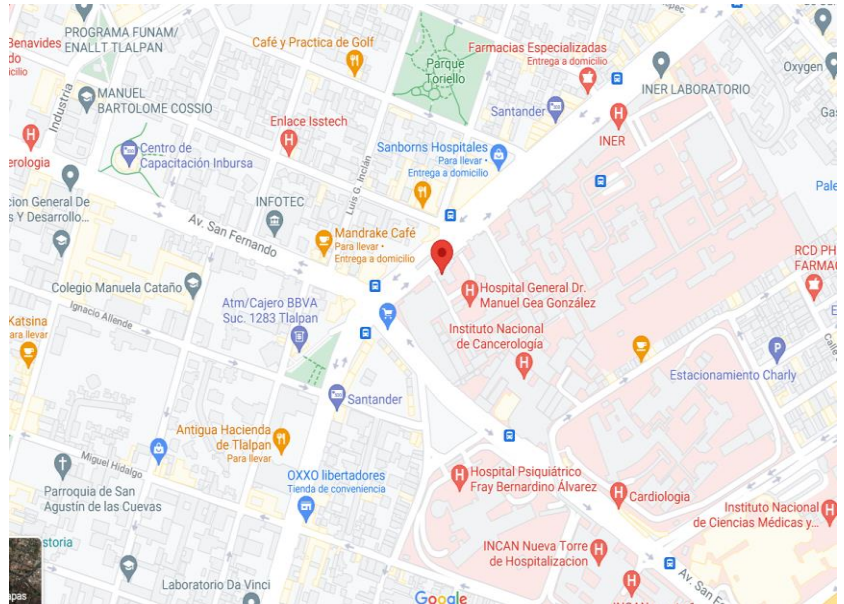
## HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ

Av. Calzada de Tlalpan 4800 Sección

XVI 14080 Ciudad de México

Teléfono: 55 4000 3000

Atención Ciudadana: 55 4000 3000 op-  
ción 1



## HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

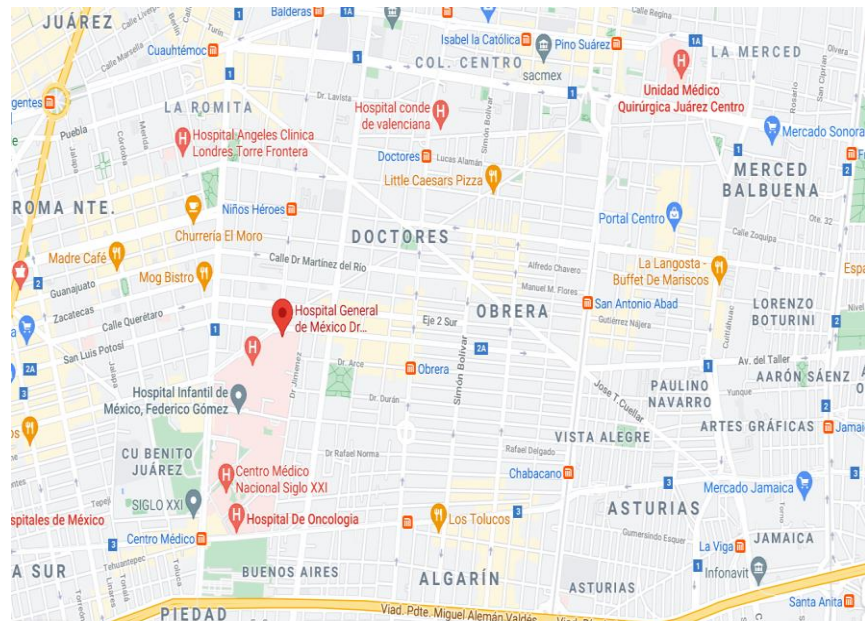
Dr. Balmis No.148

Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc

Ciudad de México C.P. 06720

Teléfono: 55 2789 2000

Secretaría de Salud



## **CAPITULO III DESCRIPCIÓN DEL CENTRO DE SALUD, INFRAESTRUCTURA, RECURSOS FÍSICOS Y HUMANOS**

---

### **1. Recursos y Servicios de Salud**

Se utilizaron las instalaciones del INCMNSZ, el laboratorio del departamento de inmunología y reumatología, las oficinas del departamento, así como material para toma de muestras y material utilizado para realización de pruebas de laboratorio.

#### **1.1 Infraestructura en Salud**

Se utilizo la infraestructura del INCMNSZ

#### **1.2 Infraestructura de la secretaria de salud**

Se utilizo la infraestructura del INCMNSZ

#### **1.3 Programas de salud**

PROGRAMA NACIONAL DE SERVICIO SOCIAL EN INVESTIGACIÓN EN SALUD PROMOCIÓN  
AGOSTO 2020 – JULIO 2021

#### **1.4 Recursos humanos**

Para la realización de este protocolo, se realizo un trabajo multidisciplinario conformado por médicos adscritos del departamento de inmunología y reumatología, departamento de Dermatología, médicos residentes, químicos farmacobiólogos, secretarias, médicos pasantes de servicio social.



## CAPITULO IV ACTIVIDADES REALIZADAS EN EL SERVICIO SOCIAL

---

### 1. PRODUCTIVIDAD

Las actividades estipuladas en el cronograma anual desafortunadamente no pudieron ser completadas debido al estado de emergencia emitido por la pandemia COVID 19, sin embargo, se realizaron actividades académicas como revisión de artículos, sesiones bibliográficas, sesiones de casos clínicos entre otras.

Se anexa cronograma de actividades.

ACTIVIDAD	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
RECLUTAMIENTO DE PACIENTES	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
RECOLECCIÓN DE DATOS DEMOGRÁFICOS, EXPLORACIÓN FÍSICA, PRUEBAS CLINIMETRÍA, OBTENCIÓN MUESTRAS PARA CLÍNICOS.			X	X	X	X	X	X	X			
ANÁLISIS MUESTRAS PARA CLÍNICOS							X	X	X	X	X	
ANÁLISIS ESTADÍSTICO								X	X	X	X	
ESCRIBIR MANUSCRITO Y PUBLICACIÓN DE RESULTADOS EN ARTÍCULO Y/O PÓSTER										X	X	X

## **CAPITULO V CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE SU SERVICIO SOCIAL**

---

### **1.1 Con relación a su formación como persona**

La realización de servicio social es un punto vital en la formación de un profesionista en el cual podemos gratificar a nuestra nación por los conocimientos enseñados durante toda nuestra formación, un punto crucial en el cual tenemos un contacto estrecho con la población, en el cual descubrimos que el paciente no es tal cual como lo marcan en los libros, ponemos en práctica la atención personalizada y aplicamos medicina basada en evidencia, siempre en busca del bienestar del paciente. En esta etapa de nuestra carrera nos damos cuenta de nuestras debilidades y comenzamos a trabajar en ellas, conocemos otro entorno y otras herramientas.

Decidí realizarlo en investigación porque siempre he creído fielmente en la ciencia, siendo un pilar fundamental para la mejora de la salud. Quise aportar y desarrollar habilidades que causen un impacto en el desarrollo de nuevas técnicas para el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. Debido a que nos encontramos constantemente en evolución al igual que surgen nuevas patologías, nuevos retos, con ello se busca encontrar nuevos manejos, tratamientos, diagnósticos, menos invasivos, más certeros, menos costosos, más accesibles para todo tipo de población y con la menor afección o producción de efectos adversos.

Para concluir me encuentro muy agradecida con cada uno de los profesores que formaron parte de mi formación académica por su esfuerzo y pasión hacia esta bella carrera, gracias a cada uno de ellos se formaron pilares sólidos que siempre estarán presentes en cada paso que demos.

Quiero agradecer al Instituto Nacional Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Subirán por la oportunidad de ser parte de este protocolo, especialmente agradezco a mi tutor de investigación el Dr. Luis Guillermo Llorente Peters por cada conocimiento compartido, por la paciencia y la experiencia

compartida, al igual que mi reconocimiento a todo el equipo de trabajo del departamento de inmunología y reumatología.

Agradezco a nuestro asesor de servicio social el Dr. Alejandro Alonso Altamirano por sus asesorías y por estar al frente de nuestros proyectos.

Mas allá de las acciones generadas en el servicio social ahora comprendo el valor del servicio a los demás, conociendo las necesidades de nuestra población tanto local, regional y nacional por lo cual es importante estar en constante mejora tanto científicamente como personalmente siempre con la finalidad de priorizar al paciente e individualizar el manejo.

## 1.2 A su formación profesional

La realización del servicio social este año fue completamente diferente profesionalmente, nos encontrábamos ante una situación desconocida, una pandemia nos envolvía hacia lo desconocido.

El 27 de febrero del 2020 llega a nuestro país el primer caso confirmado de SARS COVID 19 el cual marcaría un comienzo de una serie de acciones para contener la diseminación de esta enfermedad.

Profesionalmente nos encontrábamos luchando con una enfermedad desconocida en el cual no se conocían tratamientos, manejos, ni evolución, ni gravedad de la enfermedad. Ocasionando un mal manejo, un sinfín de información falsa y tratamientos sin evidencia científica que no favorecían la evolución de la enfermedad.

Ante nuestro protocolo que no se centraba en pacientes COVID 19 nos encontramos con muchas limitaciones, una de ellas fue el cierre de departamentos como lo fue el dermatología, departamento encargado de enviarnos pacientes para incluirlos en el protocolo, sin embargo se redujeron los números al no poder citar a los pacientes por riesgo al contagio, ya que nuestro hospital se convirtió en un hospital COVID, a pesar de las limitaciones se trabajó en diversas áreas como la revisión de casos clínicos, sesiones de revisión bibliográfica, se tomaron cursos de metodología en investigación que nos ayudara mejorar la calidad de nuestros protocolos.

Esta etapa sin duda alguna marcara una parte muy importante en nuestra formación profesional, muchos de nuestros compañeros, amigos, maestros, familia, perdieron la batalla ante esta nueva enfermedad, si bien muchos de ellos se fueron en la lucha de ayudar a los pacientes con la esperanza de que la ciencia creara nuevas oportunidades, como lo es la creación de una vacuna que ayudara a controlar los contagios por esta enfermedad, a darnos una oportunidad de regresar a la normalidad, donde nuestros pacientes, compañeros, familia puedan reincorporarse a sus actividades cotidianas sin miedo al contagio.

Profesionalmente reitera ese interés por la investigación porque gracias a ella se han creado instrumentos que ayuden a controlar esta pandemia, crear herramientas ante situaciones no conocidas, siempre con un fin científico basado en evidencia que no ponga en riesgo a la población y que ayude a mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

### **1.3 Con relación a su aportación a la comunidad**

Tome la decisión de realizar mi servicio social en investigación debido a que es una forma de causar mayor impacto, crear nuevas herramientas que puedan ser aplicadas para todo tipo de población y no un delimitado grupo de personas, actualizarnos ante la evolución de las enfermedades, el surgimiento de nuevas patologías y las diferentes manifestaciones en cada uno de los pacientes, creando herramientas o verificando la seguridad de tratamientos que ayuden en mejorar el pronóstico de la enfermedad, siempre tomando en cuenta las necesidades de la población.

Actualmente las enfermedades reumatológicas son unas de las principales patologías que tienen una alta mortalidad y morbilidad, que cada día su incidencia va en aumento. Desafortunadamente muchas de ellas aún no se saben su etiopatología exacta, lo cual imposibilita tener un buen manejo.

Decidí centrar mi investigación en pénfigo vulgar ya que dicha enfermedad tiene una alta mortalidad y puede asociarse a una importante comorbilidad, el uso crónico de corticosteroides y otros inmunosupresores representan otro factor de riesgo para complicaciones, motivo por el cual se siguen buscando diferentes líneas terapéuticas.

En pacientes con pénfigo, la caracterización prospectiva de la respuesta Th17 en lesiones cutáneas y suero podría ayudar en una mejor comprensión de los mecanismos fisiopatogénicos de la enfermedad y en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.

Todo esto con la finalidad de mejorar la evolución de la enfermedad del paciente, generar un impacto en aquellos pacientes que sufran de dicha patología.

Si vemos el apoyo a la investigación clínica como una inversión, –porque eso es, en realidad–, podremos proyectar con más facilidad los beneficios y las ganancias que se obtendrán, empezando por la salud de la población que, como ya lo hemos mencionado, es un factor primario en la economía del país.

Desafortunadamente no se pudo concluir esta investigación por circunstancias ajenas al protocolo, sin embargo, es un punto de partida para próximos estudios y cuando lo sea conveniente continuar desarrollando dicho protocolo, el cual tiene como objetivo conocer los procesos fisiopatogénicos y nuevas terapéuticas que ayuden a mejorar la calidad de vida de los pacientes con pénfigo vulgar y así causar un impacto social.

## 1.4 En relación con su institución educativa

El INCMNSZ es sinónimo de calidad, seguridad y excelencia es por lo que los prestadores de servicio social deben cumplir con las altas expectativas de la institución para esto la Universidad Autónoma Metropolitana prepara arduamente a sus estudiantes en la aplicación del método clínico, científica y ética sólidas; competentes para actuar como médicos generales respondiendo a las necesidades propias del entorno. Capacitados para trabajar en forma conjunta con otros profesionales y con la sociedad a la que sirven.

En mi experiencia personal como prestador de servicio social en el INCMNSZ me enfrente a retos como realización de procedimientos en laboratorio, manejo personalizado del paciente, trabajo en equipo, reclutamiento de pacientes, con los cuales puse en práctica mis conocimientos adquiridos a través de mi formación, aún con todo esto la investigación “Análisis prospectivo de la respuesta celular th17 en pacientes con pénfigo vulgar tratados con corticosteroides  $\pm$  adyuvantes”, se vio interrumpida por los recientes eventos relacionados con el COVID-19 que paralizaron todas las actividades en el nuestro país, sin embargo queda estructurado un protocolo como puerta de partida para continuar con la investigación y mejora de la enfermedad.

El instituto Nacional de Ciencias Médicas y nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) es uno de los institutos Nacionales de Salud de la Secretaría de Salud de México que se especializa en las necesidades de la salud de la población promoviendo la investigación, la cual se traduce a su vez en formación de recursos en salud y se aplica en la asistencia médica por ello considero que es una excelente institución donde podemos poner en practica todos los conocimientos adquiridos durante nuestra formación académica.

Agradezco a mi Universidad por abrimos las puertas de esta institución al igual de proporcionarnos herramientas que serán indispensables para nuestra vida profesional.

Creo fielmente en que cada egresado llevaremos el nombre de nuestra institución con mucho orgullo y siempre representándola con dignidad, dejando huella y siempre a la vanguardia de los avances científicos y tecnológicos, abasteciendo las necesidades de nuestra región, localidad y nación.