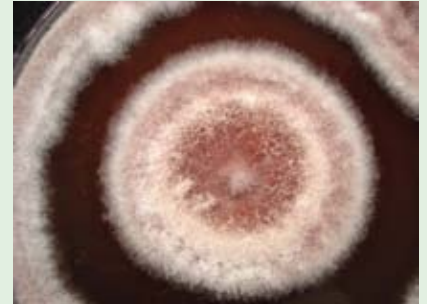
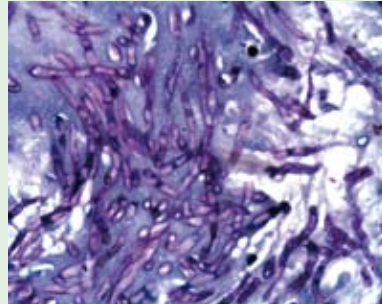


Dermatología

Revista mexicana

ISSN-0185-4038



Infecciones por *Fusarium* (ver página 432)

EDITORIAL

- 407 **Síndrome de Ulises dermatológico**
Eduardo David Poletti

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 411 **Dermatosis frecuentes en pacientes pediátricos y su relación con sobrepeso y obesidad en un área rural del sureste mexicano**
José Ramón Mena-Ramírez, Ana Cristina Franco-Marín, Héctor Proy-Trujillo, Nixma Eljure-López, María del Refugio González-Losa
- 417 **Tiña de pies hiperqueratósica en el sureste del estado de Tamaulipas**
Marina Morales-Doria, Ramón Felipe Fernández-Martínez, Gabriela Moreno-Coutiño, Roberto Arenas-Guzmán
- 423 **Frecuencia de eosinofilia periférica y tisular en pacientes mexicanos con diagnóstico de micosis fungoide**
Ely Cristina Cortés-Peralta, Rosa María Lacy-Niebla, Adriana Aguilar-Donis, María Elisa Vega-Memije

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 432 **Infecciones por *Fusarium****
Lucía Martínez-Hernández, Claudia Haydee Caro-Sánchez, Alexandro Bonifaz

CASOS CLÍNICOS

- 443 **Aftosis compleja**
Ely Cristina Cortés-Peralta, Rosa María Lacy-Niebla
- 453 **Carcinoma espinocelular metastásico de la región perianal en una paciente inmunodeprimida crónica**
Alejandra Olvera-Suárez, Aline Zamora-González, Judith Domínguez-Cherit, José Manuel Díaz-González
- 458 **Estomatitis por metotrexato y sus efectos orales a bajas dosis**
Adameck Abraham Hernández-Collazo, Adriana del Carmen Rodríguez-Mena, María del Rocío Ferrusco-Ontiveros, Eduardo David Poletti-Vázquez
- 465 **Foliculitis por *Malassezia globosa* en un paciente críticamente enfermo**
Armando Lagos, Aline Armas, Rosa María Ponce-Olivera, Javier Araiza, Alexandro Bonifaz
- 471 **Rosácea fulminante en una paciente con colitis ulcerativa**
Francisco Simental-Lara, Rosa María Ponce-Olivera

RESÚMENES

CARTA AL EDITOR

- 482 **Piedra negra, una curiosidad micológica**
Guadalupe Chávez-López, Roberto Estrada, Guadalupe Estrada, Alexandro Bonifaz
- 485 **Blanca Carlos O**
Ana Elena Domínguez Espinosa

*Con validez para la recertificación ante el
Consejo Mexicano de Dermatología A. C.

5

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 58 • Septiembre-octubre 2014

Órgano de la Sociedad Mexicana de Dermatología y de la Academia Mexicana de Dermatología
www.nietoeditores.com.mx



Porque la **DERMATITIS ATÓPICA** es una de las enfermedades de la piel más prevalentes...

Y altera significativamente la calidad de vida de millones de niños y sus familias...

...Los **Laboratorios Pierre Fabre** crearon una asociación aún más estrecha con científicos, médicos, pacientes y su entorno, poniendo a su servicio una **FUNDACIÓN de Empresa** dedicada exclusivamente a la **DERMATITIS ATÓPICA**.

UNA FUNDACIÓN:



PARA LA INVESTIGACIÓN



PARA LA INFORMACIÓN



PARA LA EDUCACIÓN

VISTA NUESTRA PÁGINA: www.fundación-dermatitis-atopica.com.mx



**FUNDACIÓN PARA LA
DERMATITIS ATÓPICA MÉXICO**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
Insurgentes Sur #3700 C, Col. Insurgentes
Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 04520

Convocatoria 2014



Instituto Científico Pfizer

EN COORDINACIÓN CON LA

**Academia Mexicana
de Dermatología A.C.**



INVITA A LA COMUNIDAD DERMATOLOGICA A PARTICIPAR EN LA CONVOCATORIA DEL PROGRAMA DE ESTANCIA CORTA EN EL EXTRANJERO.

DESCRIPCIÓN

El programa de apoyo a Estancias Cortas en Dermatología en el extranjero tiene como objetivo facilitar el entrenamiento de médicos mexicanos fuera de nuestro país en esta área tan importante para el desarrollo de la medicina nacional.

BASES

1. El médico ganador será elegido mediante concurso al mejor proyecto de investigación que realizará con apoyo de la **Academia Mexicana de Dermatología, A. C.**
2. La elección del proyecto de investigación la realizará la Mesa Directiva y el Comité Científico de la **Academia Mexicana de Dermatología, A. C.** Su decisión será respetada y no estará influida ni discutida por el Comité del Instituto Científico Pfizer®.
3. Para aplicar a este programa de becas es necesario enviar su proyecto de trabajo **antes del viernes 31 de octubre de 2014** a las oficinas de la **Academia Mexicana de Dermatología, A.C.**
4. Los concursantes deberán presentar un certificado o diploma que avale su conocimiento de la lengua del país donde realizarán su rotación.
5. Para aplicar a este programa de becas es indispensable haber sido aceptado en el sitio donde se desea hacer la rotación y contar con dicha aceptación por escrito.
6. Los concursantes deberán ser médicos, ya sea especialistas en Dermatología o residentes del último año de la especialidad y deberán presentar constancia que los acredite por parte de la institución en la que están realizando su entrenamiento.
7. Los objetivos de la estancia corta no podrán incluir medicamentos de Pfizer ni de productos farmacéuticos de patente.
8. Los puntos no previstos en esta convocatoria serán resueltos por el Comité del Instituto Científico Pfizer.

REQUISITOS

1. La solicitud deberá estar escrita en el formato de inscripción disponible en **www.icpfizer.com.mx**
2. La solicitud deberá ir acompañada de:
 - a. Carta de motivos de la estancia corta en el extranjero que incluya la descripción de los beneficios que se deriven del proyecto que se está presentando.
 - b. Carta de aceptación del sitio en el que se pretende realizar la estancia corta, firmada por quien será su tutor. El jurado tomará en cuenta para la calificación el sitio en el que se pretende realizar la estancia corta y el tutor.
 - c. Los aspirantes deberán presentar un proyecto de investigación básica o clínica que contribuya al desarrollo científico de la comunidad dermatológica.
 - d. La recepción de solicitudes será hasta el viernes **31 de octubre de 2014**.
3. El nombre del ganador se dará a conocer durante la sesión cultural de fin de año de la **Academia Mexicana de Dermatología, A. C.**
4. La beca se podrá hacer efectiva de enero a noviembre de 2015.
5. El ganador a su regreso de la estancia tendrá el compromiso de publicar su investigación en la revista Dermatología Revista Mexicana.
6. A su regreso deberá asistir durante dos años a las sesiones mensuales de la AMD o en su defecto a las sesiones de su sociedad local.
7. Deberá presentar los resultados de su investigación en el congreso de la AMD que la Mesa Directiva le indique.
8. El ganador se compromete a recabar todos los comprobantes de gastos que se generen durante su estancia y a su regreso los entregará a la AMD para respaldar los fondos de la beca.
9. El ganador podrá presentar su solicitud de ingreso a la AMD si así lo desea.

COSTOS CUBIERTOS POR EL INSTITUTO CIENTÍFICO PFIZER

La beca la otorga el Instituto Científico Pfizer® al ganador de la convocatoria a través de la Academia Mexicana de Dermatología A.C.; consiste en \$20,000.00 pesos mensuales hasta por 3 meses, así como la transportación aérea.

Los trámites deben ser realizados con el **Instituto Científico Pfizer** al menos con tres meses de anticipación al inicio de la estancia.



Trabajando juntos por un mundo más saludable

www.icpfizer.com.mx www.promedicum.com
Pfizer, icpfizer y su diseño son marcas registradas de su titular.



2º

CONGRESO LATINOAMERICANO DE PSORIASIS

HACIA UNA NUEVA DERMATOLOGÍA.



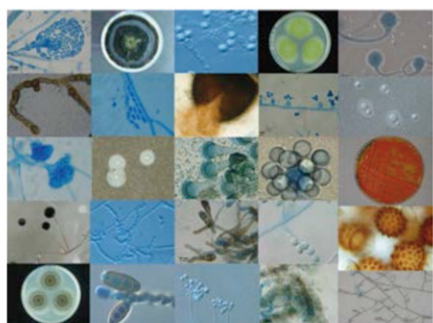
FIESTA AMERICANA CONDESA
3-7 DICIEMBRE 2014
CANCÚN, QUINTANA ROO.
MÉXICO



Institut Pasteur COURSE

Medical Mycology

Paris, March 30 to April 24, 2015



Directors

Françoise DROMER

Molecular Mycology Unit, French National Reference Centre for Invasive Mycoses and Antifungals, INSTITUT PASTEUR

Olivier LORTHOLARY

Université Paris-Descartes – Hôpital Necker – Enfants Malades
Molecular Mycology Unit, French National Reference Centre for Invasive Mycoses and Antifungals, INSTITUT PASTEUR

Head of studies

Dea GARCIA HERMOSO

Molecular Mycology Unit, French National Reference Centre for Invasive Mycoses and Antifungals, INSTITUT PASTEUR

This four-week course is intended for microbiologists (MD, PhD, VetD) already practicing medical mycology in hospital laboratories to catch up with the most recent advances in diagnosis, identification procedures and principles of therapy for fungal infections.

Training is provided in English through lectures, bench sessions and informal panel discussions and will cover :

Technical aspects : choice of media, slide cultures, storage of isolates, molecular diagnosis and identification (PCR, qPCR, sequencing, MALDI-TOF), typing techniques (microsatellite, MLST), antifungal susceptibility testing (CLSI/EUCAST microbroth dilution methods, commercially available tests), antigen/antibody detection, histopathology.

Practical aspects : spectrum of action and pharmacokinetics/dynamics of antifungal drugs, role of the laboratory in the diagnosis and monitoring of patients (direct examination, histopathology, antigen detection, antifungal susceptibility testing results, qPCR ...), limitation and use of public and specific databases for molecular identification, discussion of clinical cases.

Fungal aspects : sexual and asexual reproduction, phylogeny, species identification, resistance mechanisms.

Medical aspects : Pathogenic concepts, epidemiology, diagnosis criteria for infections due to common and emerging yeasts or filamentous fungi (including invasive and mucocutaneous infections, endemic mycoses), principles of therapeutic management, practical guidelines.

see more at:

www.pasteur.fr/course/mycology

Closing date for application :
Nov 15th, 2014

www.pasteur.fr/inscription/

25-28 RUE DU DOCTEUR ROUX
75015 PARIS
FRANCE



Institut Pasteur
centre d'enseignement



Tuition fees
Students 675€
Self financing 1349€
Continuing education 2700€



ACADEMIA MEXICANA DE DERMATOLOGÍA, A.C.

A G E N D A 2 0 1 4

10-13

SEP

XXI Congreso-Jornadas
en Provincia
Sede: Centro de
Convenciones del
Complejo Cultural
Universitario de la BUAP,
Puebla, Puebla

8

NOV

Sesión a cargo del
Hospital General de
México "Eduardo
Liceaga"
Sede: Hotel Marquis
Reforma, México, DF

18

OCT

Foro de Residentes
Sede: Hotel Marquis
Reforma, México, DF

6

DIC

Sesión cultural y bien-
venida a miembros de
nuevo ingreso
Sede: México, DF

Dermatología

R e v i s t a m e x i c a n a

Fundada en 1956

Registrada en:

- Excerpta Médica
- Index Medicus Latinoamericano (IMLA)
- Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología (CONACYT)
- Centro Nacional de Información y Documentación en Salud (CENIDS-SSA)
- Bibliomex Salud
- Periódica (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

Ulrich's International Periodicals Directory, NJ
National Library of Medicine, Bethesda
CAB International, UK

Base de Datos sobre Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS)
Centro Internacional ISDS (International Serial Data System)
Periódica-Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias-CICH-UNAM
Biological Abstracts
EBSCO

5

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 58

SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2014

Órgano de la Sociedad Mexicana de Dermatología y de la Academia Mexicana de Dermatología



SOCIEDAD MEXICANA DE DERMATOLOGÍA

Fundada en 1936

Editora: Dra. María de Lourdes Alonzo-Romero Pareyón

Mesa directiva 2012-2014

Presidente Dra. Rosa María Gutiérrez Vidrio
Vicepresidente Dra. Aurora Elizondo Rodríguez
Secretaria Dra. María del Carmen Padilla Desgarenes
Tesorera Dra. Susana Mercedes Canalizo Almeida
Vocales en el DF Dra. Amparo Guevara Flores
Dr. Sergio Eugenio de Jesús Masse Ebrard
Vocales en provincia Dr. Juan José Salazar del Valle
Dra. Marina Morales Doria

Comité de Honor y Justicia

Dra. Rosa María Gutiérrez Vidrio,
Dr. Pedro Lavalle Aguilar, Dr. Amado Saúl Cano,
Dra. Gisela Navarrete Franco, Dra. Alicia Venegas Rodríguez

Comité de Educación Médica Continua

Dra. Rosa María Gutiérrez Vidrio, Dra. Susana Mercedes Canalizo Almeida,
Dra. Yolanda Ortiz Becerra, Dra. María Teresa Zambrano Díaz,
Dr. Julio Enríquez Merino

Comité de Finanzas

Dra. Susana Mercedes Canalizo Almeida, Dra. Nohemí Lozano Ferral,
Dr. Rossana Janina Llergo Valdez

Comité de Admisión

Dra. Aurora Elizondo Rodríguez,
Dra. Patricia Mercadillo Pérez, Dr. Fermín Jurado Santa Cruz,
Dr. Roberto Arenas Guzmán, Dr. Jesús Manuel Ruiz Rosillo



ACADEMIA MEXICANA DE DERMATOLOGÍA

Fundada en 1952

Editores Dr. Clemente A. Moreno Collado
Dr. Roberto Estrada Castañón
Co-editor Dr./MC Alexandro Bonifaz Trujillo

Mesa directiva 2013-2015

Presidente Dra. Blanca Carlos Ortega
Vicepresidente Dra. Ma. Emilia Del Pino Flores
Secretaria Dra. Alba T. Hernández Guerrero
Tesorera Dra. Heidi Larisa Muñoz Hink
Prosecretario Dr. José A. Seijo Cortés

Consejeros

Dr. Roberto Arenas Guzmán, Dr. Francisco Pérez Atamoros,
Dr. Jaime Ferrer Bernat, Dra. Rosa Elba Benuto Aguilar

Comisión de Honor y Justicia

Dr. Atalo Alanís Ortega, Dr. Fernando Montes de Oca Monroy,
Dr. Jorge Ocampo Candiani, Dr. Armando Vidal Lozano,
Dr. Oliverio Welsh Lozano

Comisión Científica

Dr. Edmundo Velázquez González, Dra. Mónica Ivette Rivera Gómez,
Dr. José Fernando Barba Gómez, Dra. María Elisa Vega Memije,
Dr. Jorge Lauro Moreno González, Dr. José Darío Martínez Villarreal,
Dra. Rosa María Ponce Olivera, Dra. Blanca Irene Madrigal Pichardo,
Dra. Marina Morales Doria, Dra. Zulema Olazarán Medrano,
Dra. Martha Ornelas Reynoso, Dr. José David Junco Coto

Comisión de Becas

Dra. Dulce María Ortiz Solís, Dr. León Neumann Scheffer,
Dra. Sagrario Hierro Orozco, Dra. María Irurita Tomasena

Comisión de Asuntos Internacionales

Dr. Vicente Torres Lozada, Dra. Minerva Gómez Flores,
Dr. Gilberto Adame Miranda, Dra. Angélica Beirana Palencia

Comisión de Ingreso

Dra. Ma. Bertha Torres Álvarez, Dra. Marcela Saeb Lima
Dra. Helena Vidaurri de la Cruz

Vocales

Dra. Verónica Ramírez Cisneros, Dra. María Eugenia Córdova Zavala,
Dr. José D. Cerón Espinosa, Dr. Francisco Javier Gil Beristáin,
Dra. Lucila Haro Anaya

Comisión de Avaluos

Dra. Laura Juárez Navarrete, Dr. Juan Pablo Castaneda Cazares,
Dra. Esperanza Avalos Díaz, Dr. Benjamín Moncada González
Dr. José Marcos Gutiérrez Audelo

COMITÉ EDITORIAL

Dr. Jesús Ruiz Rosillo
Dra. Josefa Novales
Dra. Carola Durán McKinster
Dr. Fernando de la Barreda

Dra. Ma. Elisa Vega Memije
Dra. Josefina Carbajosa Martínez
Dra. Blanca Carlos Ortega
Dra. María del Carmen Padilla Desgarenes

Dr. Armando Medina Bojórquez
Dra. Angélica Beirana Palencia
Dr. José A Seijo Cortés
Dra. Rosa María Ponce

Dra. Laura Juárez Navarrete
Dr. Eduardo Poletti
Dra. Minerva Gómez Flores

CONSEJO EDITORIAL

Dr. Raúl Aceves
Dr. Rafael Andrade
Dr. Roberto Arenas
Dra. Esperanza Ávalos
Dr. Antonio Barba Borrego
Dra. Rosa Elba Benuto Aguilar
Dr./MC Alexandro Bonifaz

Dr. Felipe de la Cruz
Dr. Luciano Domínguez
Dr. Roberto Estrada
Dr. Óscar Germes Leal
Dr. Amado González M.
Dra. Rosa María Gutiérrez Vidrio
Dra. Sagrario Hierro Orozco

Dr. Pedro Lavalle
Dr. Charles Meuregh Haik
Dr. Benjamín Moncada
Dr. Clemente Moreno C
Dra. Josefa Novales
Dra. Gisela Navarrete Franco
Dr. León Neumann Scheffer

Dr. Jorge Ocampo Candiani
Dra. Yolanda Ortiz Becerra
Dra. Obdulia Rodríguez
Dr. Ramón Ruiz Maldonado
Dr. Amado Saúl Cano
Dr. Edmundo Velázquez
Dr. Oliverio Welsh

CONSEJO EDITORIAL EXTRANJERO

Dra. Danielle Marcoux (Canadá), Dr. Javier Alonso (Estados Unidos), Dr. Ricardo Pérez Alfonso (Venezuela), Dra. Elda Giansante (Venezuela),
Dr. Luis Conde-Salazar (España), Dr. Carlos García (Estados Unidos), Dr. Juan Carlos López Alvarenga (Estados Unidos),
Dra. Patricia Chang (Guatemala), Dr. Carlos Fernando Gatti (Argentina)

Dermatología

Revista mexicana

Volumen 58, número 5, septiembre-octubre 2014

CONTENIDO

EDITORIAL

- 407 **Síndrome de Ulises dermatológico**
Eduardo David Poletti

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 411 **Dermatosis frecuentes en pacientes pediátricos y su relación con sobrepeso y obesidad en un área rural del sureste mexicano**
José Ramón Mena-Ramírez, Ana Cristina Franco-Marín, Héctor Proy-Trujillo, Nixma Eljure-López, María del Refugio González-Losa
- 417 **Tiña de pies hiperqueratósica en el sureste del estado de Tamaulipas**
Marina Morales-Doria, Ramón Felipe Fernández-Martínez, Gabriela Moreno-Coutiño, Roberto Arenas-Guzmán
- 423 **Frecuencia de eosinofilia periférica y tisular en pacientes mexicanos con diagnóstico de micosis fungoide**
Ely Cristina Cortés-Peralta, Rosa María Lacy-Niebla, Adriana Aguilar-Donis, María Elisa Vega-Memije

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 432 **Infecciones por *Fusarium***
Lucía Martínez-Hernández, Claudia Haydee Caro-Sánchez, Alexandro Bonifaz

CASOS CLÍNICOS

- 443 **Aftosis compleja**
Ely Cristina Cortés-Peralta, Rosa María Lacy-Niebla
- 453 **Carcinoma espinocelular metastásico de la región perianal en una paciente inmunodeprimida crónica**
Alejandra Olvera-Suárez, Aline Zamora-González, Judith Domínguez-Cherit, José Manuel Díaz-González
- 458 **Estomatitis por metotrexato y sus efectos orales a bajas dosis**
Adameck Abraham Hernández-Collazo, Adriana del Carmen Rodríguez-Mena, María del Rocío Ferrusco-Ontiveros, Eduardo David Poletti-Vázquez

CONTENTS

EDITORIAL

- 407 **Dermatological Ulises' Syndrome**
Eduardo David Poletti

ORIGINAL ARTICLES

- 411 **Frequent Dermatoses Observed in Pediatric Patients and its Relationship with Overweight and Obesity in a Rural Area of Southern of Mexico**
José Ramón Mena-Ramírez, Ana Cristina Franco-Marín, Héctor Proy-Trujillo, Nixma Eljure-López, María del Refugio González-Losa
- 417 **Hyperkeratotic Tinea Pedis in Tamaulipas, Mexico**
Marina Morales-Doria, Ramón Felipe Fernández-Martínez, Gabriela Moreno-Coutiño, Roberto Arenas-Guzmán
- 423 **Frequency of Blood and Tissue Eosinophilia in Mexican Patients with Mycosis Fungoides**
Ely Cristina Cortés-Peralta, Rosa María Lacy-Niebla, Adriana Aguilar-Donis, María Elisa Vega-Memije

REVIEW ARTICLE

- 432 ***Fusarium* Infections**
Lucía Martínez-Hernández, Claudia Haydee Caro-Sánchez, Alexandro Bonifaz

CLINICAL CASES

- 443 **Complex Aphthosis**
Ely Cristina Cortés-Peralta, Rosa María Lacy-Niebla
- 453 **Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Perianal Region in a Chronic Immunocompromised Patient**
Alejandra Olvera-Suárez, Aline Zamora-González, Judith Domínguez-Cherit, José Manuel Díaz-González
- 458 **Stomatitis Due to Methotrexate and Oral Effects at Low Doses**
Adameck Abraham Hernández-Collazo, Adriana del Carmen Rodríguez-Mena, María del Rocío Ferrusco-Ontiveros, Eduardo David Poletti-Vázquez

Dermatología Revista Mexicana es el órgano oficial de la Sociedad Mexicana de Dermatología y de la Academia Mexicana de Dermatología. Revista bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título número 04-2008-011713173700-102 de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP). Certificado de Licitud de Título número 11964 y Certificado de Licitud de Contenido número 8372 de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob). Autorizada por SEPOMEX como Publicación Periódica. Registro núm. PP09-1502. Publicación realizada, comercializada y distribuida por **EDICIÓN Y FARMACIA, SA de CV**. José Martí 55, colonia Escandón, México 11800, DF. Tel.: 5678-2811, fax: 5678-4947. Correo electrónico: articulos@nietoeditores.com.mx El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista puede ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas sin autorización escrita de sus editores.

La suscripción de esta revista forma parte de los servicios que la Sociedad Mexicana de Dermatología y la Academia Mexicana de Dermatología otorgan a los miembros que están al corriente del pago de sus correspondientes anualidades.

Impresa en: Roma Color, SA de CV. Pascual Orozco 70, colonia San Miguel Iztacalco, CP 08650, México, DF.

Consulte el contenido completo en: www.nietoeditores.com.mx

465 Folliculitis por *Malassezia globosa* en un paciente críticamente enfermo

Armando Lagos, Aline Armas, Rosa María Ponce-Olivera, Javier Araiza, Alexandro Bonifaz

471 Rosácea fulminante en una paciente con colitis ulcerativa

Francisco Simental-Lara, Rosa María Ponce-Olivera

476 RESÚMENES**CARTA AL EDITOR****482 Piedra negra, una curiosidad micológica**

Guadalupe Chávez-López, Roberto Estrada, Guadalupe Estrada, Alexandro Bonifaz

485 Blanca Carlos O

485 Ana Elena Domínguez Espinosa

465 Folliculitis Due to *Malassezia globosa* in a Critically Ill Patient

Armando Lagos, Aline Armas, Rosa María Ponce-Olivera, Javier Araiza, Alexandro Bonifaz

471 Rosacea Fulminans in a Patient with Ulcerative Colitis

Francisco Simental-Lara, Rosa María Ponce-Olivera

476 SUMMARIES**LETTER TO THE EDITOR****482 Black Piedra, a Mycological Curiosity**

Guadalupe Chávez-López, Roberto Estrada, Guadalupe Estrada, Alexandro Bonifaz

485 Blanca Carlos O

485 Ana Elena Domínguez Espinosa

Síndrome de Ulises dermatológico

Dermatological Ulises' Syndrome

Dr. Eduardo David Poletti

Consejero de la Academia Nacional de Medicina para
CONAMED/COESAMED
Expresidente de la Sociedad Mexicana de Cirugía
Dermatológica y Oncológica A.C.

*“No hay consejo más leal que aquél que se
da desde una nave en peligro”*

LEONARDO DA VINCI

En la auditoría normal que realizamos al final de la jornada clínica existe un peculiar momento donde verificamos los diagnósticos emitidos de cada paciente atendido. Recientemente atendí a una paciente que, teniendo historial clínico de nueve años con psoriasis en la piel cabelluda, regresaba ahora por recurrencia de la misma. Además, nuevas placas enrojecidas y descamativas hacían su debut en los codos y el dorso de las manos.

También se quejaba de dolores articulares difusos (codo, carpo), con predominio en la extremidad superior diestra. Algunas uñas aparecieron engrosadas, amarillentas y “picoteadas”.

Establecí el diagnóstico de artritis psoriásica como una faceta más de la historia natural de su padecimiento basal. Su hija acompañante (enfermera) me insistió que, como parte de su evaluación integral, considerase solicitar la determinación sérica de anticuerpos antipéptido citrulinado cíclico, porque ella sospechaba (¿internet, otro médico, informes de boca a boca en hospital, etc.?). Pensaba que ahí se dilucidaría buena parte de las molestias que aquejaban a su familiar, probablemente por artritis reumatoide. Debaté con ella el sustento clínico de mi diagnóstico y no vi mayores indicadores para pensar en lo que ella proponía.

A “vuelo de pájaro” hice un cálculo del costo de tal estudio y, conociendo sus limitantes financieras, les animé a que mejor invirtiesen en la compra de su medicamento (metotrexato), que resultaría en un costo equivalente a la tercera parte del que tiene

Este artículo debe citarse como

Poletti ED. Síndrome de Ulises dermatológico. Dermatol Rev Mex 2014;58:407-409.

el estudio. Por su lenguaje gestual, pude descifrar que mi osada propuesta no tuvo aprobación alguna en ambas y, sin otros argumentos, nos despedimos.

No sé si volveré a verles y, con el “sinsabor de boca” que esto deja, hube de asignar el diagnóstico a ese expediente clínico como *síndrome de Ulises dermatológico*.

En analogía, la acepción que describe el síndrome del emigrante con estrés crónico y múltiple se le conoce como síndrome de Ulises. Es la pléyade de manifestaciones clínicas que viven los migrantes al intentar residir en un nuevo entorno.

Hace referencia a Ulises u Odiseo, héroe mitológico que pasó durante 20 años incontables desavenencias antes de regresar a su tierra natal, Ítaca. Diversos factores vinculantes como miedo, soledad y lucha por la supervivencia se van entretejiendo y favorecen su establecimiento. Como toda situación de estrés, puede exaltar padecimientos previos que ya se encontraban latentes (depresión, neurosis de ansiedad, tanatofobia, por citar algunos).

El acto médico viene plagado de incertidumbres algofóbicas hoy como nunca, contra las que debemos construir nuevas “torres de tolerancia” ante probables síndromes de Ulises dermatológicos. Nuestra actividad profesional vive ahora, entre otras cosas, la “evidencia del rumor” a resultas de la perniciosa estrategia de mercado que en forma masiva se va aceptando como verdad. Es como poner en escenografía a los mismos actores pero con distinto argumento.

Evidente a todas luces la presión social, que surge de la complicidad de los crédulos abatidos por la hecatombe de la información desmedida y no depurada, la “tecnolatria” (tecnoidolatría), la judicialización, la escasa formación clínica

o la inadecuada crítica a los estudios paraclínicos (medicina a la defensiva) que no sean prioritarios.

El colmo es que, como en “piso de mármol jabonoso” los médicos lo alentemos (cumpliendo el adagio de “el que no cae, resbala”) y, a su vez, supliendo conclusiones de validez significativa por otras innecesarias que no mejoren ni calidad ni esperanza de vida.

Cierto es que la adaptación a un nuevo entorno nunca es una tarea fácil y que el lenguaje esotérico de esta conducta adictiva a la novedad podría abrumarnos, pero consideremos que muchas de las innovaciones en medicina deben ser sometidas al Dr. Tiempo (aproximadamente quince años antes de aplicarse en forma generalizada).

Asimismo, es importante considerar que la utilización desmesurada de recursos realmente es estimulada por la promoción industrial, la pseudoinformación de los medios de comunicación masiva en determinados círculos sociales (basural informático) y, a veces, como pronta salida alternativa cuando el médico concientiza que el tiempo dedicado a algún caso en particular ha sido exiguo. Es posible que el amable lector comparta conmigo la idea de que, aún sin conocer la prevalencia real del síndrome de Ulises dermatológico, sí debemos estar dispuestos a redefinir nuestro papel social como buenos conciliadores entre lo científico y lo humanístico. Ciertamente nos seduce la “evidencia demostrativa” y nos hace caer en la inopia de saber si es trascendente y, al mismo tiempo, resulte sensata la aplicación de ese conocimiento. Puede caer esto en un verdadero despilfarro médico, con gasto innecesario para cumplir objetivos sensatos.

Ante la creciente dupla de la perversa mescolanza que constituye la escasez de recursos y el desenfreno tecnológico, cumplamos con nuestro

cometido deontológico como buenos facilitadores de aprendizaje ante los enfermos. Y no es el caso discutir si los diagnósticos sean más precisos con métodos auxiliares (que ya puedan ser primordiales) sino saber si realmente se ganan más años de vida, si son necesarios para tomar decisiones o si los logros justifican los costos.

Nuestra empatía intelectual puede lograr que, caminando a diario esa ruta de dilemas clínicos, alcancemos lo necesario rebasando lo superfluo, evitándonos enfrentar interminables e insufribles recorridos cual Ulises despatriados.



DISTINGUIDOS MIEMBROS:

ACADEMIA MEXICANA DE DERMATOLOGÍA, A.C.

Nos complace informarles, que próximamente podrán visitar nuestra nueva página web, totalmente RE-DISEÑADA y que como miembros les ofrecerá grandes beneficios.

Asimismo, les invitamos a regularizar sus adeudos del pago de anualidad, comunicándose a nuestras oficinas administrativas con la Srita. Esperanza Cervantes y así mantenerse al corriente para continuar disfrutando de los beneficios actuales y otros que están en camino para todos ustedes.

Dermatosis frecuentes en pacientes pediátricos y su relación con sobrepeso y obesidad en un área rural del sureste mexicano

RESUMEN

Antecedentes: la obesidad infantil constituye un problema de salud pública en México y la enfermedad dermatológica que afecta a este grupo poblacional se ha descrito poco.

Objetivo: describir las dermatosis más frecuentes halladas en una población pediátrica y su relación con el sobrepeso y la obesidad.

Material y método: estudio observacional, descriptivo, transversal y prospectivo, realizado en una población de pacientes pediátricos que acudieron a la consulta externa de dos centros de salud rurales del estado de Yucatán, México. La valoración consistió en la realización de la historia clínica, mediciones antropométricas y exploración dermatológica completa. Para el análisis de las variables cuantitativas se obtuvieron medidas de tendencia central y se obtuvieron las proporciones correspondientes para las variables cualitativas. Se utilizó la prueba estadística de χ^2 para comparar las diferencias entre los grupos de pacientes sanos y con sobrepeso u obesidad.

Resultados: se encontró relación entre el grupo de pacientes con sobrepeso y obesidad con la cantidad de afecciones dermatológicas observadas en la población pediátrica. Se relacionó la aparición de acantosis nigricans, pitiriasis alba y verrugas víricas con este grupo de pacientes. La acantosis nigricans fue más frecuente en el sexo masculino.

Conclusión: se observó susceptibilidad a la enfermedad dermatológica en el grupo de pacientes con sobrepeso u obesidad, comparado con el grupo de pacientes sin obesidad. La acantosis nigricans fue la dermatosis más relacionada con obesidad infantil.

Palabras clave: sobrepeso infantil, obesidad infantil, acantosis nigricans.

Frequent Dermatoses Observed in Pediatric Patients and its Relationship with Overweight and Obesity in a Rural Area of Southern of Mexico

ABSTRACT

Background: Child obesity is a public health issue in Mexico, and dermatologic disease that affects this group has not yet been described.

José Ramón Mena-Ramírez¹
Ana Cristina Franco-Marín¹
Héctor Proy-Trujillo²
Nixma Eljure-López²
María del Refugio González-Losa³

¹ Médico cirujano, Universidad Autónoma de Yucatán.

² Médico dermatólogo, Centro Dermatológico de Yucatán.

³ Médico cirujano, Laboratorio de Inmunobiología, Centro de Investigación Regional Hídeyo Noguchi, Mérida, Yucatán, México.

Recibido: 29 de abril 2014

Aceptado: 27 de junio 2014

Correspondencia: Dr. José Ramón Mena Ramírez
Calle 38, 25-A^a
97120 Mérida, Yucatán
ramonmenar@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Mena-Ramírez JR, Franco-Marín AC, Proy-Trujillo H, Eljure-López N, González-Losa MR. Dermatosis frecuentes en pacientes pediátricos y su relación con sobrepeso y obesidad en un área rural del sureste mexicano. Dermatol Rev Mex 2014;58:411-416.

Objective: To describe the most frequent dermatoses in a pediatric group of patients and its relation to overweight and obesity.

Material and method: An observational, descriptive, transversal and prospective study was performed in a pediatric population who attended to external consultation of two rural health centers of Yucatan, Mexico. Assessment consisted of clinical history, anthropometric measurements and a complete dermatological exploration. To do the analysis of quantitative variables, central tendency measurements were obtained, as well as the proportions correspondent for qualitative variables. Statistical test χ^2 was used to compare the differences between groups of healthy patients and those with overweight or obesity.

Results: Overweight and obesity were found to be related with the amount of dermatologic disease in the pediatric population compared with the non-overweight/obese children. Acanthosis nigricans, pityriasis alba and common warts were found to be related as well. Acanthosis nigricans was found to be related with male patients.

Conclusion: Susceptibility for skin pathology was found among overweight and obese patients in this population. Acanthosis was the most related dermatosis with child overweight and obesity.

Key words: child overweight, obesity, acanthosis nigricans.

ANTECEDENTES

La obesidad es el incremento del peso corporal asociado con un desequilibrio en las proporciones de los diferentes componentes del organismo, en el que aumenta fundamentalmente la masa grasa con anormal distribución corporal. El índice de masa corporal (IMC) es una medida utilizada para conocer y clasificar el sobrepeso y la obesidad; se calcula mediante la división del peso en kilogramos entre el cuadrado de la altura en metros (kg/m^2). La Organización Mundial de la Salud define como sobrepeso al $\text{IMC} > 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ y a la obesidad como $\text{IMC} > 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ en la población adulta. En los pacientes en edad pediátrica esta clasificación no se considera útil, porque el proceso de crecimiento ocasiona constantes cambios en la composición corporal. Se considera so-

brepeso cuando el IMC es superior al percentil 85 y obesidad cuando rebasa el percentil 95, de acuerdo con la edad y el sexo.¹

En México, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) realizada en 2012, la prevalencia de sobrepeso y obesidad en preescolares fue de 9.7%; en escolares de 34.4% y en adolescentes de 34.9%. De acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), en 2013, México se convirtió en el país con más obesos en el mundo.² Esta característica pudiera ser consecuencia de los nuevos hábitos alimenticios propios de la población mexicana, en la que cada vez más se consumen dietas abundantes en carbohidratos complejos, azúcares refinados, ácidos grasos saturados y proteínas de bajo valor nutricional.

No existe duda de las consecuencias metabólicas, endocrinológicas, cardiovasculares, inmunológicas, físicas, psicológicas y fisiológicas de la obesidad; sin embargo, las enfermedades de la piel que afectan a este grupo poblacional se han estudiado poco.³ De acuerdo con un estudio publicado en *Journal of American Academy of Dermatology* en 2007, la obesidad se relaciona con una amplia variedad de trastornos en la fisiología de la piel, que incluyen cambios en la función de barrera, así como de sus glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas, vasos linfáticos, estructuras de colágeno, microcirculación, macrocirculación y grasa subcutánea.⁴

En México, las publicaciones realizadas relacionadas con este tema son escasas; en 1999 se efectuó un estudio en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán con el objetivo de determinar la prevalencia de las enfermedades de la piel en pacientes obesos. Se encontró que en un grupo de 156 pacientes adultos con obesidad, las dermatosis más frecuentes fueron: hiperqueratosis plantar, acantosis nigricans, estrías de distensión, acrocordones y queratosis pilaris.⁵ En otros estudios similares realizados en años recientes, los resultados encontrados han sido concordantes;^{6,7} sin embargo, la población pediátrica incluida ha conformado la minoría de la muestra.

A pesar de la importancia de este tema en el contexto de la magnitud del problema de salud pública que es la obesidad infantil, aún son muy limitadas las fuentes de información disponibles. Debido a ello surge la necesidad de realizar un estudio descriptivo con el objetivo de identificar cuáles son los padecimientos dermatológicos que comúnmente afectan a los pacientes pediátricos con sobrepeso u obesidad.

El objetivo de este estudio es identificar las dermatosis más frecuentes en una población de pacientes pediátricos que acudieron a la consulta

externa de dos centros de salud rurales del estado de Yucatán, México.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, transversal y prospectivo realizado de septiembre a mayo de 2014 en una población de pacientes pediátricos que compartían las mismas características sociodemográficas, culturales y dietéticas.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron: pacientes menores de 18 años que acudieron a consulta y cuyos representantes legales autorizaron la realización de un examen dermatológico integral, previa firma de consentimiento informado. La valoración consistió en la realización de la historia clínica, mediciones antropométricas y exploración dermatológica completa.

Para el análisis de las variables cuantitativas se obtuvieron medidas de tendencia central y se obtuvieron las proporciones correspondientes para las variables cualitativas. Se utilizó la prueba estadística de χ^2 para comparar las diferencias entre los grupos de pacientes sanos y con sobrepeso u obesidad. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 232 pacientes; 111 (47.8%) correspondieron al sexo masculino. Las edades variaron de 1 a 18 años, con media de 9.61 ± 4.97 años. La media del peso fue de 38.4 ± 19.8 kg y de la talla fue de 1.28 ± 0.26 m. La media del índice de masa corporal fue de 21.23 kg/m^2 . De los pacientes, en 103 (44.4%) el IMC estaba en los valores normales para la edad y el sexo; 59 (25.4%) pacientes correspondieron a la categoría de sobrepeso y 79 (30.2%) a la categoría de obesidad.

De los pacientes revisados, en 121 (52.1%) casos no se hallaron dermatosis al momento del examen clínico; en 73 (31.4%) pacientes se encontró una sola dermatosis y en 38 (16.4%) se encontró más de una dermatosis. De las afecciones dermatológicas encontradas, la más frecuente fue la acantosis nigricans, que se observó en 38 pacientes (16%), seguida por la pitiriasis alba ($n = 20$, 8.4%); acné ($n = 19$, 8%), verrugas virales ($n = 17$, 7.2%), dermatitis atópica ($n = 9$, 3.8%) y queratosis pilar ($n = 8$, 3.4%) casos. De las menos frecuentes se observaron prurigo por insectos, nevos atípicos, nevos de Becker, estrías, manchas café con leche, dermatitis por contacto, telangiectasias, queilitis angular, pitiriasis versicolor, eritema fijo pigmentado, alopecia androgenética, hiperplasia epitelial focal, anoniquia, eccema dishidrótico, uña en teja, foliculitis, miliaria, vitíligo, eccema folicular y mancha mongólica.

El número de dermatosis halladas durante la exploración física se relacionó con las categorías correspondientes al diagnóstico nutricional y se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la cantidad de dermatosis diagnosticadas y el sobrepeso y la obesidad ($p = 0.001$). Se realizaron comparaciones correspondientes a las dermatosis halladas y se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la acantosis nigricans ($p = 0.001$), la pitiriasis alba ($p = 0.046$), las verrugas víricas ($p = 0.039$) y el grado de sobrepeso y obesidad (Figura 1). Se encontró una relación significativa entre la acantosis y el sexo masculino ($p = 0.035$), no se encontró relación significativa entre alguna otra dermatosis observada con el grado de sobrepeso u obesidad o en la distribución del género. En cuanto a la topografía de la acantosis nigricans, en 60.5% de los casos se observó localización única en el cuello y en 39.5% en múltiples localizaciones, la más frecuente fue en la cara posterior del cuello, seguida de las axilas y las ingles. No se encontró asociación significativa

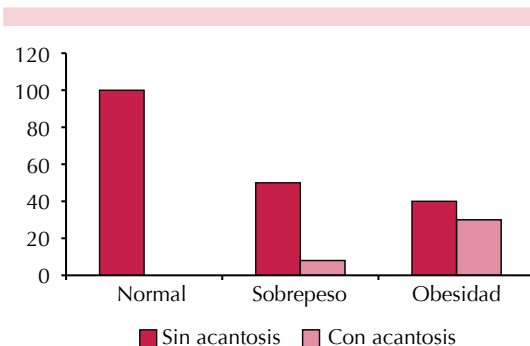


Figura 1. Relación del sobrepeso u obesidad con la acantosis nigricans.

entre el grado de sobrepeso u obesidad y la topografía de la acantosis nigricans.

DISCUSIÓN

Se ha descrito que la obesidad aumenta la incidencia de enfermedades cutáneas y las infecciones son la causa más frecuente de consulta dermatológica pediátrica. En la población estudiada se encontró una asociación significativa entre el sobrepeso y la obesidad y el número de dermatosis halladas al momento de la exploración física. Esta relación se ha descrito ampliamente en la bibliografía; sin embargo, aún no se ha determinado la causa de esta relación, atribuida quizá al deterioro de la inmunidad ocasionado por la obesidad.³⁻¹⁰

La dermatosis observada con más frecuencia en el estudio fue la acantosis nigricans, que se encontró exclusivamente en el grupo de pacientes con sobrepeso u obesidad y que coincidió con la mayor parte de la bibliografía disponible y artículos publicados acerca del tema.³⁻¹² Esta dermatosis es un marcador bien conocido de obesidad y resistencia a la insulina^{11,12} y su alta frecuencia observada en la población pediátrica alerta acerca de lo tempranos que pueden ser los cambios degenerativos endocrino-metabólicos

relacionados con la obesidad. Puesto en el contexto del problema de salud pública que es la obesidad infantil en nuestro país, debería considerarse un marcador de riesgo en el primer nivel de atención, con el objetivo de realizar detecciones e intervenciones tempranas en el estilo de vida, nutrición y actividad física que beneficien la salud de estas poblaciones. Al igual que la mayor parte de los estudios citados, la acantosis fue más frecuente en el sexo masculino, con una correlación estadísticamente significativa (Figura 2).



Figura 2. Acanthosis nigricans en un paciente con obesidad infantil.

La relación del acné con los hábitos alimenticios y la obesidad ha sido un tema discutido durante mucho tiempo. No queda claro aún si hay una relación entre el grado de sobrepeso u obesidad y el acné en las poblaciones escolares y adolescentes, porque no se encontró bibliografía disponible en nuestro medio.¹³ En la población estudiada no se halló una relación significativa entre acné y sobrepeso al intentar realizar esta asociación. Aún no se conoce la epidemiología del acné en los medios rurales de nuestro país y su conocimiento puede dar más información útil para conocer mejor la relación de la obesidad y el sobrepeso con el acné.

La frecuencia de la pitiriasis alba reportada en la población infantil es de 2 a 5%; en México, los estudios epidemiológicos indican una elevada frecuencia en pacientes pediátricos, especialmente en preescolares, y ocupa el tercer lugar en morbilidad dermatológica en unidades de segundo nivel. La frecuencia observada en nuestro estudio fue de 8.4%, que se encuentra en el intervalo reportado en la bibliografía. En esta población se halló una relación significativa entre esta dermatosis y el sobrepeso y la obesidad. A pesar de la ya conocida relación de la obesidad con las afecciones dermatológicas, no se encontró bibliografía disponible que apoyara la asociación entre la pitiriasis alba y el sobrepeso y la obesidad. Los factores de riesgo de esta dermatopatía descritos en la bibliografía giran en torno a ciertas características de la piel, como irritabilidad, humedad y atopia, factores que, se ha descrito, tienen relación con el sobrepeso y la obesidad.^{4,14,15}

La epidemiología de las verrugas víricas en la población pediátrica se ha estudiado poco en México; se han reportado frecuencias que varían de 7 a 30%; sin embargo, las poblaciones descritas en la bibliografía no son representativas de nuestros medios. En este estudio observamos una frecuencia de 7.2%, se encontró asociación estadísticamente significativa entre la población con sobrepeso u obesidad y la aparición de esta afección. Esta relación puede ponerse en contexto con la incidencia elevada ya descrita de infecciones dermatológicas relacionadas con la obesidad; sin embargo, esta asociación también podría deberse a las características intrínsecas de la población estudiada.^{16,17}

La queratosis pilar es extremadamente frecuente en adultos obesos;⁷ en la población pediátrica estudiada su frecuencia fue inferior (3.4%), sin encontrarse relacionada con el grado de sobrepeso u obesidad. Éste es el primer reporte de pacientes pediátricos en México.

La hiperqueratosis plantar frecuentemente se menciona en los estudios como marcador de obesidad;³⁻⁵ sin embargo, en la población infantil no se observó en esta dermatosis. Esta diferencia puede deberse a que este tipo de secuelas mecánicas de la obesidad no se establecen lo suficientemente rápido como para ser detectadas en la población pediátrica o, bien, todavía es muy poco frecuente en estas edades como para ser detectada en nuestra muestra.

El estudio se encuentra limitado para realizar correlaciones estadísticas de las dermatosis halladas con menor frecuencia. No obstante, queda claro que faltan estudios descriptivos dermatológicos realizados en poblaciones pediátricas representativas de nuestros medios rurales o urbanos, así como estudios comparativos de las dermatosis en poblaciones sanas y poblaciones con sobrepeso y obesidad. Nuestro estudio aporta una referencia para conocer la repercusión dermatológica del sobrepeso y la obesidad en la población pediátrica.

CONCLUSIÓN

La acantosis nigricans es la dermatosis más frecuente en niños con sobrepeso y obesidad; se relaciona de manera significativa con el grado de sobrepeso u obesidad y con el sexo masculino.

Se observó una susceptibilidad a la enfermedad dermatológica en el grupo de pacientes con sobrepeso u obesidad. Faltan estudios comparativos entre poblaciones obesas y sanas para comprender la relación de las dermatosis y la obesidad infantil.

REFERENCIAS

1. Barquera S, Campos I, Rojas R, Rivera J. Obesidad en México: epidemiología y políticas de salud para su control y prevención. *Gac Méd Méx* 2010;146:397-407.
2. Gutiérrez J, Rivera J, Shamah T, Villalpando S, y col. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2012.
3. Nawaf A. Associated cutaneous diseases in obese adult patients. *Med Princ Pract* 2011;20:248-252.
4. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin. *J Am Acad Derm* 2007;56:901-916.
5. Garcia HL, Orozco TR, Gonzalez BJ, Villa AR, et al. Dermatoses in 156 obese adults. *Obes Res* 1999;7:299-302.
6. García O, Medina E, Cruz J, Huerta S, y col. Obesidad y dermatosis. *Dermatol Rev Mex* 2010;54:3-9.
7. Plascencia A, Vega M, Torres M, Rodríguez A. Dermatitis en pacientes con sobrepeso y obesidad y su relación con la insulina. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:178-185.
8. Martínez J, Martínez D, Carapeto F. Manifestaciones cutáneas en la obesidad. *Rev Esp Nutr Hum Diet* 2011;15:56-61.
9. Krause W. Dermatoses in obesity: sick skin over the adipose tissue. *MMW Fortschr Med* 2008;150:45-47.
10. Sheinfeld NS, Parish DH, Parish LC. A primer of skin diseases associated with obesity. *Expert Rev Dermatol* 2007;2:409-415.
11. Barja S, Arteaga A, Acosta A. Resistencia insulínica y otras expresiones del síndrome metabólico en niños. *Rev Méd Chile* 2003;131:259-268.
12. Aranibar J. Acantosis nigricans e hiperinsulinemia en niños y adolescentes obesos del Instituto Nacional de Salud del Niño. *Paediatrica* 2006;8:64-67.
13. Bahte K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2013;168:474-485.
14. Moreno B, Castaneda J, Torres B, Moncada B. Pityriasis alba. *Dermatología Rev Mex* 2010;54:67-71.
15. Castillo M, Puescas P, Díaz V, Maldonado W, y col. Características clínico-epidemiológicas de pityriasis alba en población de 6 a 16 años. *Acta Med Per* 2011;28:2.
16. Arenas R. Verrugas virales. En: *Dermatología atlas. Diagnóstico y tratamiento*. 2ª ed. México: McGraw Hill-Interamericana Editores 1996;560-562.
17. Haalen F, Bruggink S, Gussekloo J, Assendelft W, et al. Warts in primary school children. *Br J Dermatol* 2009;161:148-152.

Tiña de pies hiperqueratósica en el sureste del estado de Tamaulipas

RESUMEN

Antecedentes: las tiñas de los pies se ven favorecidas por los materiales sintéticos del calzado, las actividades deportivas, la hiperhidrosis y por el clima húmedo. El diagnóstico de la tiña es clínico y se confirma mediante una prueba accesible y económica: el examen directo; mientras que su origen se determina mediante un cultivo. Los agentes etiológicos corresponden a tres géneros: *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*.

Objetivo: conocer la prevalencia de la tiña hiperqueratósica de los pies en una población determinada.

Material y método: estudio abierto, descriptivo, observacional, prospectivo y transversal, realizado en la costa del Golfo de México, que tiene condiciones propicias para el crecimiento de micosis superficiales. En los casos con sospecha clínica de tiña de los pies se tomó muestra de escama y a todas las muestras se les realizó examen directo con hidróxido de potasio y cultivo en medio de Sabouraud agar con antibióticos.

Resultados: se estudiaron 621 pacientes de primera vez. En 58 de éstos se encontraron datos sugerentes de tiña plantar; 18 tuvieron examen directo negativo. Los 40 pacientes restantes tuvieron cuadro clínico compatible con tiña hiperqueratósica de pies, por lo que fueron incluidos en el protocolo. En la mayoría de los pacientes el motivo de consulta fue probable tiña (65%) y el padecimiento asociado con más frecuencia fue onicomiosis. Sólo se obtuvieron cultivos positivos en 5 casos; en todos se aisló *Trichophyton rubrum*. Las enfermedades concomitantes más frecuentes fueron sobrepeso y obesidad (47.5%), seguidas por diabetes mellitus tipo 2 (15%). Del total de pacientes, 52.5% tuvo antecedentes personales de tiña de los pies, en su mayor parte intertriginosa.

Conclusiones: la variedad de tiña hiperqueratósica es la forma clínica menos diagnosticada y probablemente pasa inadvertida en muchos casos. A pesar del clima caluroso y con humedad elevada, no hubo relación evidente entre el tipo de calzado, el hábito de secado de los pies y el uso de talco con la aparición del padecimiento.

Palabras clave: tiña de los pies, hiperqueratosis, Tamaulipas, *Trichophyton rubrum*.

Hyperkeratotic Tinea Pedis in Tamaulipas, Mexico

ABSTRACT

Background: Tinea pedis is favored by occlusive shoes, sports and tropical climate that increases humidity and hyperhidrosis. The diagnosis is

Marina Morales-Doria¹
Ramón Felipe Fernández-Martínez²
Gabriela Moreno-Coutiño²
Roberto Arenas-Guzmán³

¹ Consultorio comunitario, Facultad de Medicina Dr. Alberto Romo Caballero, Universidad Autónoma de Tamaulipas. Hospital Cemain. Tampico, Tamaulipas, México.

² Médico adscrito al Servicio de Micología.

³ Jefe del Servicio de Micología. Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, DF.

Recibido: 20 de marzo 2014

Aceptado: 13 de junio 2014

Correspondencia: Dr. Roberto Arenas
Sección de Micología, servicio de Dermatología
Hospital General Dr. Manuel Gea González
Calzada de Tlalpan 4800
14080 México, DF
rarenas98@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Morales-Doria M, Fernández-Martínez RF, Moreno-Coutiño G, Arenas-Guzmán R. Tiña de pies hiperqueratósica en el sureste del estado de Tamaulipas. Dermatol Rev Mex 2014;58:417-422.

clinical and confirmed by KOH, an available and low cost test. The etiological agent is isolated by culture and usually belongs to three genders: Trichophyton, Microsporum and Epidermophyton.

Objective: To know the prevalence of hyperkeratotic tinea of feet in a determined population.

Material and method: An open, descriptive, observational, prospective and transversal study performed in the coast of the Gulf of Mexico, under predisposing conditions for the development of superficial mycoses. In the cases with clinical suspicion of tinea pedis a sample of squama was taken and all samples were submitted to the direct test with potassium hydroxide and culture on Sabouraud agar with antibiotics.

Results: 621 patients with the first consultation were studied. In 58 of them we observed suggestive data of tinea pedis, and in 18 cases the KOH was negative. The other 40 patients had clinical diagnosis of hyperkeratotic tinea pedis and were included in the study. Most of them reported that the lesions in the feet were the cause for their consultation, and the most frequent associated disease was onychomycosis. Cultures were positive in 5 cases, and Trichophyton rubrum was isolated in all of them. The most frequent concomitant diseases were overweight and obesity (47.5%), followed by diabetes mellitus type 2 (15%). Of the patients, 52.5% had personal history of tinea pedis, mostly intertriginous.

Conclusions: Hyperkeratotic tinea pedis is the least diagnosed variety, probably because it is under reported. Despite the hot and humid weather in the studied area, we could not find a significant relationship between the disease and the type of shoes, the method usually employed to dry their feet was the use of talc.

Key words: tinea pedis, hyperkeratosis, Tamaulipas, Trichophyton rubrum.

ANTECEDENTES

Las dermatofitosis están ampliamente reconocidas como problemas de salud pública.¹⁻⁴ Los materiales del calzado (principalmente sintéticos), así como las actividades deportivas, la hiperhidrosis y el clima son factores que explican la mayor prevalencia de las tiñas de los pies con respecto de las demás micosis superficiales.⁵⁻¹²

En el caso particular de las tiñas de los pies,^{9,10,13,14} su curso asintomático puede mantener al pacien-

te como portador, lo que perpetúa el problema y lo convierte en foco de contagio para la familia y los convivientes,^{3,15-20} lo que, aunado a la poca o nula repercusión en la calidad de vida, propicia que más de 50% de los pacientes no consulten, que consulten y no se traten, o incluso que se sometan a tratamientos de manera intermitente e incompleta.^{11,21-23}

El diagnóstico de la tiña es clínico y se confirma mediante una prueba accesible y económica: el examen directo con hidróxido de potasio;

mientras que su origen se determina mediante un cultivo. Los agentes etiológicos corresponden a tres géneros: *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*.^{5,8}

Los datos estadísticos de la epidemiología varían de acuerdo con las regiones donde se realizan los estudios y con la topografía de la dermatosis, pero la incidencia más alta en todo el mundo corresponde a *Trichophyton rubrum*, que ha mantenido esa prevalencia durante varias décadas.^{1,2,13,14,24-29}

Tanuma¹⁷ estimó que 50% de la población geriátrica hospitalizada padece tiña y encontró que incluso 10% de las tiñas diagnosticadas son hiperqueratósicas verdaderas. Esto lo realizó apegándose a los criterios diagnósticos: descamación e hiperqueratosis plantar, evolución crónica no estacional, casi o siempre asintomática y frecuentemente asociada con tiña ungueal. Su agente causal suele ser *Trichophyton rubrum*.¹⁷ El mismo autor propuso tres tipos de factores que permiten la aparición de esta forma clínica: factores de adherencia y producción de proteinasas por parte de los parásitos; alteraciones de la respuesta inmunológica innata y adaptativa por parte del huésped, que dan por resultado escasa transferencia de factores antifúngicos naturales hasta la capa córnea, y factores ambientales, como traumatismos y la humedad local.^{17,30,31}

Morishita y colaboradores²² corroboraron estos hallazgos de manera experimental modificando la temperatura y la humedad y midiendo el tiempo de penetración de los dermatofitos en el estrato córneo de acuerdo con esas características.²² Concluyeron que a 35°C y con 100% de humedad, la penetración demora un día en la capa córnea del talón; si se agrega abrasión, se reduce a 12 horas, lo que hace pensar que para prevenir la penetración basta con lavar (eliminar el parásito de la superficie).

La costa del Golfo de México, área geográfica donde se realizó este estudio, tiene una prolongada estación estival con temperaturas máximas entre 36 y 38°C y la humedad ambiente varía entre 60 y 80% de saturación durante la mayor parte del año. Éstas son condiciones propicias para la aparición de micosis superficiales; sin embargo, sólo hay un estudio previo formal acerca de la tiña de los pies, circunscrito a una población de la que se desconoce el motivo de consulta dermatológica, así como sus repercusiones.

El objetivo de este artículo es conocer la prevalencia con que ocurre la tiña hiperqueratósica de los pies en la población que acudió por cualquier dermatosis a la consulta externa dermatológica de la Clínica Hospital Cemain, entre el 1 de junio y el 30 de noviembre de 2010.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio abierto, descriptivo, observacional, prospectivo y transversal, efectuado en la población que acudió por primera vez a la consulta externa dermatológica de la Clínica Hospital Cemain, por cualquier dermatosis, entre el 1 de junio y el 30 de noviembre de 2010.

Se registraron datos como edad, sexo, ocupación, tipo de calzado, padecimientos intercurrentes (obesidad, diabetes, hipertensión arterial), actividades físicas, tipo de pie, antecedentes de tiña en cualquier topografía, así como tratamientos previos.

En casos con sospecha clínica de tiña de los pies se tomó muestra de escama y a todas las muestras se les realizó examen directo con hidróxido de potasio y cultivo en medio de Sabouraud agar con antibióticos.

RESULTADOS

Se atendieron 621 pacientes de primera vez. En 58 de ellos se encontraron datos sugerentes de

tiña plantar y se tomaron muestras de la escama. De estos 58 casos, 18 tuvieron examen directo negativo y el diagnóstico final fue de psoriasis, queratosis de apoyo, queratodermia palmoplantar y dermatitis por contacto. Los 40 pacientes restantes tuvieron cuadro clínico compatible con tiña hiperqueratósica de pies, por lo que fueron incluidos en el protocolo. El motivo de consulta fue, en su mayor parte, probable tiña (65%) y el padecimiento asociado con más frecuencia fue onicomycosis. En cuanto a la edad, el grupo predominante fue entre 21 y 40 años; 25 pacientes eran del género femenino (63.3%).

Respecto a la ocupación, 22.5% (9 pacientes) eran amas de casa; 15% (6 casos) eran profesores y 15% (6 casos) eran pacientes jubilados. Las enfermedades concomitantes más frecuentes fueron el sobrepeso y la obesidad (47.5%), seguidos por la diabetes mellitus tipo 2 (15%) Cuadro 1.

Cuadro 1. Enfermedades concomitantes

Enfermedades concomitantes	Masculino	Femenino	Porcentaje
Diabetes mellitus	4	2	15
Hipertensión arterial	2	1	7.5
Sobrepeso y obesidad	7	12	47.5
Otras	7	8	37.5

El calzado de uso regular más frecuente fue el calzado de calle (32.5%) y los tenis ocuparon el segundo lugar (17.5%). En cuanto a calzado de descanso, 70% usaba sandalias de hule o de plástico, 17.5% tenis y 12.5% pantuflas. El método de secado de los pies fue más a menudo con toalla de tela (52.5%), seguido por no realización de secado (27.5%) y mediante ventilador o papel (10% cada uno) Cuadros 2 y 3.

El tipo y complejión del pie no mostraron relación directa con los hallazgos, salvo por el hecho de que el pie de tipo cuadrado y de complejión

Cuadro 2. Tipo de calzado

Tipo de calzado	Masculino	Femenino	Porcentaje
Choclo	8	0	20
De calle	0	13	32.5
Bota de seguridad	6	0	15
Tenis	3	4	17.5
Sandalias	0	5	12.5
Calzado clínico	0	1	2.5

Cuadro 3. Método de secado de los pies

Tipo de secado	Núm.	%
Toalla de tela	21	52.5
Toalla de papel	4	10
Ventilador	4	10
Ninguno	11	27.5

ancha, así como el arco plantar bajo, fueron datos predominantes en la población motivo del estudio y en los pacientes restantes. El 52.5% de los pacientes tenía antecedentes personales de tiña de los pies, en su mayor parte intertriginosa. Se realizó toma de muestras para examen directo a los 40 pacientes, con resultados positivos en 33 (83%), 14 del sexo masculino y 19 del femenino. Sólo se obtuvieron cultivos positivos en cinco casos y en todos ellos se aisló *Trichophyton rubrum*.

DISCUSIÓN

De las tiñas de los pies, la variedad hiperqueratósica es la forma clínica menos diagnosticada. Los resultados obtenidos en esta muestra evidencian que probablemente ha pasado inadvertida en muchos casos, porque si se le busca de manera intencionada, muchos pacientes tienen datos sugerentes y el índice de positividad en los exámenes directos en este estudio apoya la conveniencia de investigar el problema de manera sistemática.

Las consideraciones epidemiológicas también son relevantes porque se trata de una forma asinto-

mática que bien podría constituir un reservorio permanente que en condiciones adecuadas de humedad y calor permita la colonización interdigital, ocasionando tiña intertriginosa o en los bordes de los pies, dando formas vesiculosas, ambas sintomáticas y a veces incapacitantes, y que finalmente también pueden ser la fuente de contagio de onicomicosis en los convivientes.^{16,17,22}

Los pocos cultivos positivos coinciden con las estadísticas actuales en las que la especie más frecuente es *Trichophyton rubrum*.^{2,26,32}

A pesar del clima caluroso y con humedad elevada, no hubo relación evidente entre el tipo de calzado, el hábito de secado de los pies y el uso de talco con el padecimiento. Es de hacer notar el alto porcentaje de pacientes con sobrepeso y algunos con obesidad, lo que nos lleva a considerar a la presión crónica sobre la planta factor etiopatogénico, referida por algunos autores como coadyuvante del padecimiento que, especialmente en las personas de mayor edad, podría asociarse con disminución en la eficacia de los factores inmunológicos locales.

El número de casos con tiña interdigital fue de 12 (1.93%) y de tiña vesiculosa de 8 (1.3%), lo que demuestra el franco predominio de la forma en estudio. El grupo de edad predominante fue el de 21 a 40 años, seguido por el de 41 a 60 años, lo que también coincide con comunicaciones previas.^{17,30,31}

Tanuma¹⁷ sugiere la siguiente posible explicación de la patogénesis de la tiña hiperqueratósica: la queratosis favorece al hongo porque reduce el contacto directo con las células viables (queratinocitos), encargadas de la producción de las citocinas reclutadoras de linfocitos¹² y enumera que otros factores colaterales, como la insuficiencia linfática resultante de las recidivas, la obesidad y la insuficiencia venosa periférica, prolongan la duración de la enfermedad.^{32,33}

CONCLUSIONES

En los pacientes con tiña hiperqueratósica es indispensable implementar medidas adicionales para lograr la remisión duradera. Además, se requiere prevenir la recaídas y considerar también los padecimientos concurrentes (diabetes, hipertensión arterial, síndrome metabólico, etcétera), que actúan en doble sentido: algunas aumentan la severidad del cuadro o propician las complicaciones (o ambas), mientras que otras obligan a la polifarmacia.

REFERENCIAS

1. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses* 2008;5:2-15.
2. Djeridane A, Djeridane Y, Ammar-Khodja A. Epidemiological and aetiological study of tinea pedis and onychomycosis in Algeria. *Mycoses* 2006;49:190-196.
3. Pau M, Atzori L, Aste N, Tamponi R, Aste N. Epidemiology of tinea pedis in Cagliari, Italy. *G Ital Dermatol Venereol* 2010;145:1-5.
4. Roldán YB, Mata-Essayag S, Hartung C. Erysipelas and tinea pedis. *Mycoses* 2000;43:181-183.
5. Arenas R, Bonifaz A, Padilla MC. Primer consenso de micosis superficiales. *Dermatol Rev Mex* 1999;43:80-88.
6. Arenas R. Dermatofitosis en México. *Rev Iberoam Micol* 2000;19:63-67.
7. Kasai T. Statistical study of dermatomycosis. Observations in Sendai National Hospital over a 30 year period. *Jap J Med Mycol* 2006;47:5-9.
8. Maraki S, Nioti E, Mantadakis E, Tselentis Y. A 7-year survey of dermatophytoses in Crete, Greece. *Mycoses* 2007;50:481-484.
9. Tan HH. Superficial fungal infections seen at the National Skin Centre, Singapore. *Jap J Med Mycol* 2005;46:77-80.
10. Tao-Xiang N, Zhi-Cheng L, Sao-Mao, Wen-Zhu L. Analysis of dermatomycoses in Lanzhou district of northwestern China. *Mycopathologia* 2005;160:281-284.
11. Nishimoto K. The control of dermatophytoses based on ecological aspects of causative fungi. *Jpn J Med Mycol* 2009;50:1-4.
12. López-Martínez R, Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, Bazán-Mora E, Méndez-Tovar LJ. Dynamics of dermatophytoses frequency in Mexico: Analysis of 2084 cases. *Med Mycol* 2010;48:476-479.
13. Welsh O, Welsh E, Ocampo-Candiani J, Gomez M, Vera-Cabrera L. Dermatophytoses in Monterrey, Mexico. *Mycoses* 2006;49:119-123.

14. Lupa S, Seneczko F, Jeske J, Głowacka A, Ochecka-Szymańska A. Epidemiology of dermatomycoses of humans in Central Poland part III: Tinea pedis. *Mycoses* 1999;42:563-565.
15. Cohen AD, Wolak A, Alkan M, Shalev R, Vardy DA. Prevalence and risk factor for tinea pedis in Israeli soldiers. *Int J Dermatol* 2005;44:1002-1005.
16. Ogasawara Y, Hiruma M, Muto M, Ogawa H. Clinical and mycological study of occult tinea pedis and tinea unguium in dermatological patients from Tokyo. *Mycoses* 2003;46:114-119.
17. Tanuma H. Pathogenesis and treatment of hyperkeratotic tinea pedis in Japan. *Mycoses* 1999;42:21-28.
18. Greer DL. Topical treatment for moccasin-type tinea pedis. *J Am Acad Dermatol* 1987;16:254-258.
19. Elewski BE, Haley HR, Robbins CM. The use of 40% urea cream in the treatment of moccasin tinea pedis. *Cutis* 2004;73:355-357.
20. Tanuma H, Tanuma M, Abe M, Kume H. Usefulness of lanocanazole cream in the treatment of hyperkeratotic type tinea pedis: comparative study of monotherapy and combination therapy with urea 10% ointment. *Mycoses* 2001;44:181-190.
21. Leyden JJ, Kligman AM. Interdigital athlete's foot: Interaction of dermatophytes and resident bacteria. *Arch Dermatol* 1978;114:1466-1472.
22. Morishita N, Ninomiya J, Sei Y, Takiuchi I. Effects of temperature, humidity and minor injury to the penetration of dermatophytes into human stratum corneum. *Japan J Med Mycol* 2003;44:269-271.
23. Leyden JJ, Kligman HM. Interdigitale athlete's foot: new concepts and pathogenesis. *Postgrad Med* 1977;61:113-116.
24. Sahin I, Kaya D, Parlak AH, Oksuz S, Behcet M. Dermatophytoses in forestry workers and farmers. *Mycoses* 2005;48:260-264.
25. Hernández-Salazar A, Carbajal-Pruneda P, Fernández Martínez R, Arenas R. Dermatofitosis por *Tricophyton rubrum*: experiencia de 10 años (1996-2005) en un Servicio de Dermatología de un Hospital General de la Cd. de México. *Rev Iberoam Micol* 2007;24:122-124.
26. Yehia MA, El-Ammawi TS, Al-Mazidi KM, Abu El-Ela MA, Al-Ajmi HS. The spectrum of fungal infections with special reference to dermatophytoses in the capital area of Kuwait During 2000-2005: a retrospective analysis. *Mycopathologia* 2010;169:241-246.
27. García Martos P, García Agudo L. Dermatofitosis por hongos antropofílicos en Cádiz, 1997-2008. *Actas Dermosifilográficas* 2010;10:242-247.
28. Del Palacio J, Cuétara MS, Valle A, González A, y col. Cambios epidemiológicos observados en un decenio en las dermatofitosis del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid: Nuevas especies emergentes. *Rev Iberoam Micol* 1999;16:101-106.
29. Larruskain J, Piñeiro L, Idígoras P, Pérez Traller E. Dermatofitosis con lesiones concurrentes a distancia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:191-193.
30. Tanuma H, Doi M, Ohta Y, Nishiyama S, et al. Usefulness of terbinafine HCL (lamisil) cream for hyperkeratotic tinea pedis and its transfer into the horny layer. *Mycoses* 2000;43:579-593.
31. Sandoni AJ. Dermatophyte growth and degradation of human stratum corneum *in vitro* (pathogenesis of dermatophytosis). *Jf Ayub Medl College* 2005;17:19-21.
32. Méndez-Tovar LJ, López-Martínez R, Macotela-Ruiz E, Manzano-Gayosso P, y col. Variación en la frecuencia de micosis en México. *Rev Arg Microbiol* 1999;31:107-113.
33. Weismann K, Hjorth N. Microbial eczema of the feet. *Br J Dermatol* 1982;107:333-337.

Frecuencia de eosinofilia periférica y tisular en pacientes mexicanos con diagnóstico de micosis fungoide

Ely Cristina Cortés-Peralta¹
Rosa María Lacy-Niebla²
Adriana Aguilar-Donis²
María Elisa Vega-Memije²

¹ Residente de Dermatología.

² Departamento de Dermatología.
Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, DF.

RESUMEN

Antecedentes: la micosis fungoide, que es el tipo más común de los linfomas cutáneos de células T, se asocia frecuentemente con eosinofilia, y ésta le confiere un peor pronóstico. La existencia de eosinófilos en tejido y la eosinofilia periférica en pacientes mexicanos con micosis fungoide no se ha estudiado.

Objetivo: determinar la frecuencia de eosinofilia tisular en la sangre periférica en pacientes mexicanos con micosis fungoide.

Material y método: estudio descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo y transversal efectuado con los expedientes clínicos de pacientes con micosis fungoide para determinar las características clínicas y los datos histopatológicos y demográficos, que se expresaron mediante estadística descriptiva. Se determinó la frecuencia de eosinofilia periférica y se revisaron las laminillas de los estudios histológicos de todos los pacientes para la cuantificación de eosinófilos en tejido.

Resultados: se encontraron 148 casos de pacientes con micosis fungoide en la base de datos del departamento de Dermatopatología de la División de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González; de ellos, 47 cumplieron con los criterios de inclusión. El 32% (15 de 47 casos) tenía eosinofilia periférica mayor a 300 células/mL. El estadio clínico con el valor de eosinofilia más alto fue el IIB. Tres casos mostraron densidad tisular mayor a 5 eosinófilos por campo, correspondientes a los estadios IIA y IIB.

Conclusiones: la población mexicana estudiada con micosis fungoide mostró una frecuencia alta de eosinofilia periférica y ausencia de eosinófilos en tejido para los estadios tempranos de la enfermedad.

Palabras clave: micosis fungoide, eosinofilia periférica, eosinofilia tisular, pacientes mexicanos con micosis fungoide, pronóstico.

Recibido: 19 de marzo 2014

Aceptado: 8 de mayo 2014

Correspondencia: Dra. Ely Cortés Peralta
Departamento de Dermatología
Hospital General Dr. Manuel Gea González
Calzada de Tlalpan 4800
14080 México, DF
elycortes@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Cortés-Peralta EC, Lacy-Niebla RM, Aguilar-Donis A, Vega-Memije ME. Frecuencia de eosinofilia periférica y tisular en pacientes mexicanos con diagnóstico de micosis fungoide. Dermatol Rev Mex 2014;58:423-431.

Frequency of Blood and Tissue Eosinophilia in Mexican Patients with Mycosis Fungoides

ABSTRACT

Background: Mycosis fungoides is the most common type of cutaneous T cell lymphomas and is frequently associated with eosinophilia, which implies a worse prognosis. On the other hand, the presence of tissue eosinophils in Mexican patients with mycosis fungoides has not been studied.

Objective: To determine the frequency of peripheral and tissue eosinophils in Mexican patients with mycosis fungoides.

Material and method: A descriptive, open, observational, retrospective and cross-sectional study was done with the records of patients with mycosis fungoides to collect clinical, histopathological and demographic data. Results were expressed through descriptive statistics. Biopsy specimens of all cases were reviewed to quantify the density of tissue eosinophils.

Results: 148 cases of patients with mycosis fungoides were found in the dermatopathology database of the Dermatology Department at General Hospital Dr. Manuel Gea Gonzalez, Mexico City. Of these, 47 met the inclusion criteria. Thirty-two percent (15 out of 47 cases) had blood eosinophilia greater than 300 cells/mL. The clinical stage with the highest value of eosinophilia was IIB. Three cases showed tissue density greater than 5 eosinophils/field, corresponding to stages IIA and IIB.

Conclusions: This Mexican population with mycosis fungoides showed a high frequency of blood eosinophilia and absence of tissue eosinophils in the early stages of the disease.

Key words: mycosis fungoides, blood eosinophilia, tissue eosinophilia, Mexican patients with mycosis fungoides, prognosis.

ANTECEDENTES

Los linfomas cutáneos de células T consisten en un grupo heterogéneo de neoplasias de células T que afectan principalmente la piel; en ocasiones pueden dañar los ganglios linfáticos, la sangre periférica y los órganos internos.¹ Este grupo tiene diversidad histológica, inmunohis-

toquímica molecular y clínica, que incluye la micosis fungoide, trastornos linfoproliferativos T CD30 positivos, así como linfomas primarios periféricos de células T que infiltran la piel de manera secundaria. La Organización Mundial de la Salud clasifica al síndrome de Sézary como fase leucémica, tardía de la micosis fungoide, diagnosticada por la existencia de células

neoplásicas en la sangre, lo que conlleva un curso clínico más agresivo.²

La micosis fungoide consiste en un linfoma cutáneo de células T epidermotrópico, que se distingue por proliferación de linfocitos T que tienen fenotipos CD3 y CD4 positivos, de tamaño pequeño a mediano, con núcleo cerebriforme. Constituye el tipo más común de los linfomas cutáneos de células T y abarca 50% de éstos. Afecta principalmente a adultos entre 55 y 60 años de edad, con predominio del sexo masculino, a razón de 1.6 a 2.0:1, aunque también puede afectar a niños y adolescentes.^{3,4}

La Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) complementaron la estadificación del sistema TNMB, desarrollado por el Grupo Cooperativo de la Micosis Fungoides (MFCCG), al tomar en cuenta la inmunohistoquímica, biología y pronóstico del padecimiento. En este sistema, el estadio T1 comprende la enfermedad que afecta menos de 10% de la superficie corporal, compuesta por máculas o placas; mientras que el estadio T4 se define por eritrodermia con al menos 80% de la superficie corporal afectada de manera difusa. Para determinar la afección en los ganglios (N) se recomienda realizar la biopsia de éstos en lesiones mayores a 1.5 cm de diámetro. Las metástasis (M) deben tener confirmación histológica. La afección en la sangre se clasifica en tres grupos: B0, con ausencia de afección sanguínea (5% o menos de células de Sézary), B1 (más de 5% de células de Sézary) y B2 para tumores con más de 1,000 células/mL o incremento en las células CD4+ con fenotipo anormal. Con lo anterior se realiza la estadificación clínica, que toma en cuenta los hallazgos del sistema TNMB y se divide en cuatro estadios: del I al IV, donde los estadios tempranos comprenden del IA al IIA y los avanzados del IIB al IV.⁵

Diversos reportes han identificado los factores pronóstico de supervivencia en pacientes con micosis fungoide: edad de aparición, extensión y tipo de afección cutánea, estadio, enfermedad extracutánea y afectación sanguínea periférica.⁶⁻⁸

Uno de los parámetros observados como factor pronóstico en la micosis fungoide es la existencia de eosinófilos en la sangre y los tejidos de pacientes con esta enfermedad. En estudios ultraestructurales y de inmunohistoquímica se ha encontrado la expresión de IL-5 en células linfoides y en eosinófilos bilobulados en pacientes con linfomas cutáneos de células T primarios con eosinofilia periférica.⁹ Esta última se define como absoluta de 600 células/mL, cifra inicial que conlleva la sospecha de un trastorno asociado. El grado de eosinofilia periférica, en ausencia de tratamiento modificador, se puede categorizar en leve (600-1500 células/mL), moderado (1,500-5,000 células/mL) o severo (más de 5,000 células/mL).¹⁰

La infiltración de eosinófilos en los tejidos ocurre de manera independiente de la infiltración de otras células sanguíneas y sugiere un mecanismo que incluya la extravasación de los eosinófilos, en probable asociación con la migración de los eosinófilos a tejidos donde se expresa la IL-5. Se ha reportado que la IL-5 es quimiotáctica para eosinófilos. La activación de las células T, como parte de una respuesta inmunológica en los tejidos, lleva a la producción de la IL-5 y de una o más de las citocinas que influyen en la expresión de moléculas de adhesión endotelial. Se cree que el efecto final es el incremento de la adhesión de eosinófilos en los vasos sanguíneos del tejido inflamado.¹¹

La prevalencia de eosinofilia periférica y densidad tisular de eosinófilos en pacientes mexicanos con micosis fungoide no se ha estudiado. Con este estudio se pretende determinar la existencia de este marcador en la sangre periférica y

en tejidos, así como observar su valor en cada estadio de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, abierto, observacional, retrospectivo y transversal efectuado con pacientes con diagnóstico confirmado clínica e histopatológicamente de micosis fungoide, atendidos en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, de 1980 a 2013. Se identificaron los casos por medio de la base de datos del servicio de Dermatopatología y se realizó una revisión de los expedientes clínicos.

Se incluyeron los casos que contaban con biometría hemática y estudio histopatológico de la piel. Se excluyeron los pacientes con enfermedades concomitantes conocidas causales de eosinofilia periférica: atopia, parasitosis, alergias alimentarias y síndrome hipereosinofílico, entre otras.

La edad al diagnóstico se determinó utilizando la fecha en la que se realizó el diagnóstico clínico o patológico. Se documentaron las enfermedades concomitantes que se expresaron específicamente en la historia clínica. El estadio al momento del diagnóstico se tomó directamente de las notas del expediente o se infirió con el sistema de estadificación TNMB. El estadio histopatológico se recabó de la biopsia diagnóstica antes de que los pacientes recibieran tratamiento. El conteo absoluto de eosinófilos en sangre se obtuvo de la primera biometría hemática tomada a los pacientes antes del inicio de cualquier tratamiento. Se consideró eosinofilia un valor en la biometría hemática superior a 300 eosinófilos/mL.

Para el conteo de eosinófilos en tejido se colocaron cortes histológicos de la piel en el sistema de proceso y análisis de proyección de imagen NIS-Elements F 3.0, ajustado a la escala micrométrica (mcm) en un microscopio óptico

Nikon Eclipse E600 a un aumento de 40x. De cada muestra se tomaron fotografías de 1,280 × 960 píxeles con cámara Nikon Digital Sight Fi1 incorporada al microscopio. La cuantificación de eosinófilos se realizó de manera cuantitativa en formato digital y por análisis de imagen por computadora mediante el programa ImageJ, para obtener el número de eosinófilos por cada campo microfotografiado. Se obtuvo el promedio de la cuenta de eosinófilos de tres campos distintos. El análisis estadístico se realizó mediante medidas de tendencia central y se expresó por medio de gráficas y tablas.

RESULTADOS

Entre 1980 y 2014 se encontraron 148 casos con diagnóstico de micosis fungoide, de los que 61 expedientes ya no estaban accesibles y 40 no cumplían con los criterios de inclusión.

De los 47 casos incluidos en el estudio, 28 correspondieron al sexo femenino (59.5%). El promedio de edad de todos los pacientes al momento del diagnóstico fue de 39.7 años, con límites de 7 y 73 años, con predominio en la quinta y sexta décadas de la vida. El promedio de edad al diagnóstico fue de 41.1 y 38.5 años en hombres y mujeres, respectivamente.

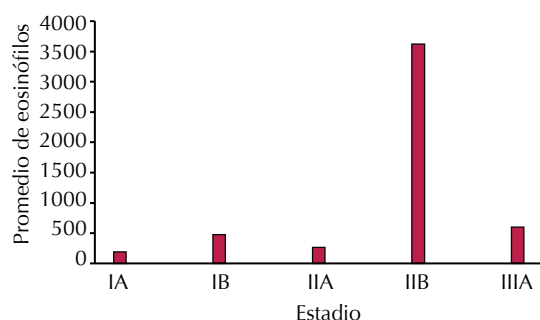
El promedio del tiempo de evolución de todos los pacientes fue de 8.2 años, con límites de 15 días y 40 años. El estadio TNM con el promedio de tiempo de evolución más largo fue el IIB, con 24 años (Cuadro 1).

La mayoría de los pacientes se encontraba en los estadios IA y IB, con 15 y 25 casos, respectivamente; mientras que únicamente se encontraron cuatro pacientes en el estadio IIA, dos en el IIB y uno en el estadio IIIA. El estadio histopatológico más frecuente correspondió al de mancha, con 34 casos, seguido del de placa, con 12, y un caso clasificado como estadio tumoral.

Cuadro 1. Características clínicas y paraclínicas por estadio

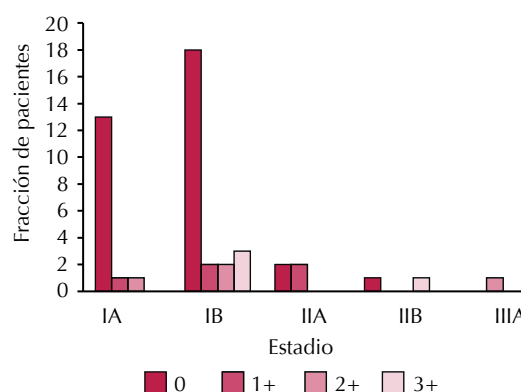
Estadio clínico	Hombres	Mujeres	Promedio de edad (años)	Tiempo de evolución (años)	Porcentaje con eosinofilia periférica	Promedio de eosinófilos por campo en tejido
IA	9	6	36.7	4.4	13.3	0.21
IB	6	19	37.2	9.4	36	0.32
IIA	3	1	57.7	16	50	6.97
IIB	1	1	58.5	24	50	5.81
IIIA	0	1	40	5	100	1.6
Total-promedio	19	28	39.7	8.2	32	1.11

De los 47 casos incluidos, 15 (32%) tuvieron eosinofilia periférica; de éstos, el valor más alto fue de 7,100/mL. El estadio con promedio de eosinófilos en la sangre por encima del resto correspondió al IIB, con valor de 3,620/mL (Figura 1).

**Figura 1.** Promedio de eosinófilos en sangre periférica por estadio TNMB.

La fracción de pacientes con eosinofilia periférica se observó principalmente en el estadio IB (Figura 2), en el que 8 de los 25 pacientes tuvieron eosinofilia mayor a 300/mL. Los estadios en los que se observó mayor porcentaje de pacientes con eosinofilia periférica fueron IIA, IIB y IIIA, con 50% para los dos primeros y 100% para el tercero.

En la mayoría de los casos se observó una cantidad de 5 o menos eosinófilos por campo (43 de

**Figura 2.** Fracción de pacientes con la escala de eosinófilos en sangre por estadio clínico TNMB. El estadio IB mostró la mayor fracción de pacientes con eosinofilia superior a la escala 1+. 0: 0 a 300 eosinófilos/mL; 1+: 301-500; 2+: 501-700; 3+: mayor a 700.

los 47 casos); 27 casos no tuvieron eosinófilos en el estudio histopatológico (57.4%). El promedio de eosinófilos por campo en todos los casos fue de 1.11; sólo tres casos manifestaron densidad de eosinófilos de 5 o más por campo. El promedio más alto de eosinofilia tisular se encontró en los estadios IIA y IIB, con 6.97 y 5.81 eosinófilos por campo, respectivamente (Figuras 3 y 4). De los 15 pacientes con eosinofilia periférica, dos casos tuvieron más de cinco eosinófilos por campo en tejido, que correspondieron a un valor de eosinofilia periférica de 7,100 y 308 células/mL, respectivamente; cinco casos tuvieron menos de

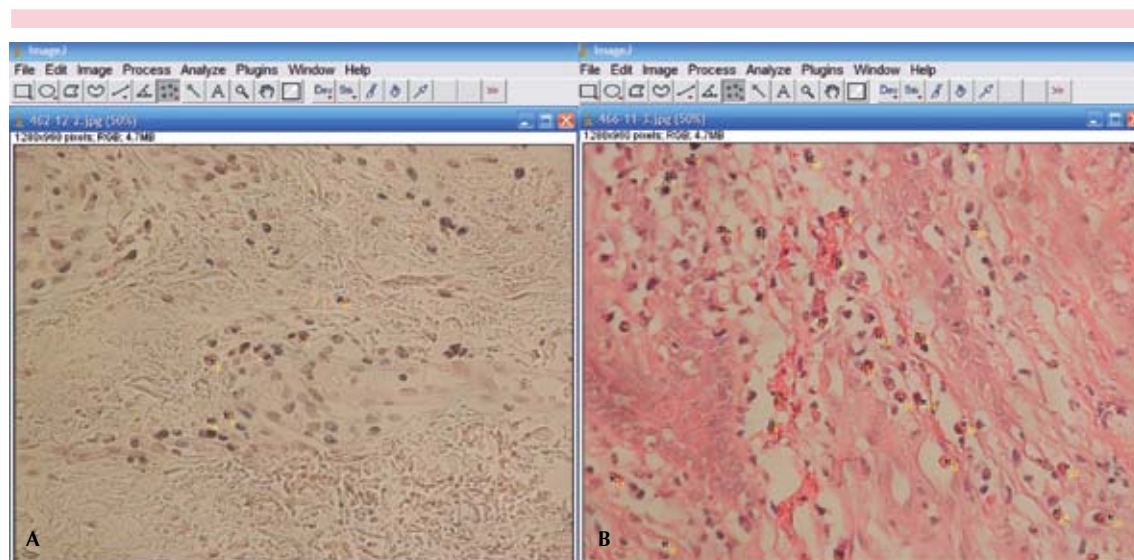


Figura 3. Conteo de eosinófilos en tejido (HE 40x) por medio de la herramienta “multiselección” en el programa ImageJ. **A.** Marcaje de 6 eosinófilos/campo (micosis fungoide en fase de mancha). **B.** Marcaje en un campo (micosis fungoide en fase tumoral) (señas en amarillo).

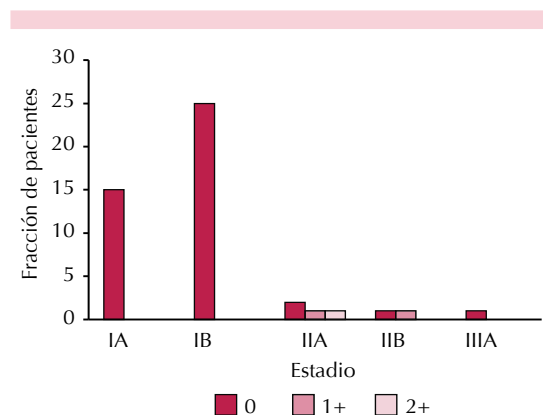


Figura 4. Fracción de pacientes con la escala de eosinófilos en tejido por estadio clínico TNM. Se encontraron eosinófilos en tejido en una escala superior a 1+ a partir del estadio IIA. 0: 0 a 5 eosinófilos/mL; 1+: 6 a 15; 2+: mayor a 15.

cinco eosinófilos por campo y ocho no tuvieron eosinófilos en tejido.

Las enfermedades concomitantes más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica en seis ca-

sos y diabetes mellitus tipo 2 en cinco casos; 29 casos no padecían enfermedades concomitantes.

DISCUSIÓN

La prevalencia de micosis fungoide en los servicios mexicanos de Dermatología se desconoce y no se ha establecido si pertenecer a esta población representa un factor de riesgo de padecerla. En un estudio demográfico realizado por Weinstock y colaboradores en 1999, en Estados Unidos, que incluyó a 1,042 pacientes con micosis fungoide, 4% (59 pacientes) correspondió a sujetos hispanos, lo que no representó un factor de riesgo, aunque sí se reportó peor pronóstico en estos pacientes en comparación con el grupo de pacientes caucásicos.¹²

En la población hispana con micosis fungoide ya se han encontrado factores pronóstico. En un estudio realizado por Gómez y su grupo, en 2003, en una población española con diagnóstico de micosis fungoide, la mortalidad y supervivencia

se vieron afectadas por las siguientes variables: progresión de la enfermedad, adenopatías afectadas histológicamente, conteo de células de Sézary circulantes mayor a 10%, eosinofilia mayor a 600 células/mL y edad mayor a 60 años.¹³

En este estudio, el promedio de edad de aparición de la micosis fungoide en mujeres fue de 38.5 años. Esto coincide con el estudio de Sun y colaboradores, quienes observaron que las mujeres hispanas con micosis fungoide eran diagnosticadas a una edad menor de 40 años con más frecuencia que los hombres; a su vez, los autores determinaron que la micosis fungoide de inicio temprano era más frecuente en mujeres hispanas que en caucásicas.¹⁴ Además, en 1987, Koch y su grupo revisaron a 12 pacientes con diagnóstico de micosis fungoide con edad de inicio antes de los 20 años y encontraron que la micosis fungoide de inicio temprano es más común en mujeres afroamericanas e hispanas.¹⁵

El porcentaje de pacientes que tuvieron eosinofilia en sangre periférica en este estudio fue de 32%; valor similar al encontrado por Zampella y colaboradores, quienes realizaron un estudio que incluyó 345 expedientes clínicos de pacientes con micosis fungoide y eosinofilia y reportaron una prevalencia de 26.2% en pacientes caucásicos y de 35.3% en afroamericanos.¹⁶

El promedio de eosinófilos en sangre periférica más alto correspondió al estadio IIB (3,620 eosinófilos/mL); sin embargo, la fracción de pacientes más alta con valor mayor a 300/mL se ubicó en el estadio IB (seis pacientes). En el estudio de Zampella y su grupo, la eosinofilia periférica definida con un valor superior a 300/mL como factor independiente fue predictor de enfermedad más avanzada (estadio IIB vs IB),¹⁶ lo que parecería coincidente con la frecuencia encontrada en nuestro estudio, a pesar de no ser un estudio de correlación. Tancrede observó en su estudio —efectuado en 2004, que incluyó 104

pacientes con linfomas cutáneos de células T, en el que predominó el diagnóstico de micosis fungoide (64/104 pacientes)— que en los pacientes con linfomas cutáneos primarios de células T con eosinofilia basal mayor a 700/mL tuvieron mayor progresión de la enfermedad.⁹ Estos hallazgos concuerdan con un estudio anterior de Sausville y colaboradores, realizado en 1988, que incluyó 93 casos de micosis fungoide, en los que la supervivencia media fue de dos años con eosinofilia periférica y de cinco años sin ella ($p=.003$).¹⁷

En este estudio, la densidad de eosinófilos por campo mayor a 5 se encontró únicamente en tres pacientes; éstos pertenecieron a los estadios IIA y IIB, la eosinofilia periférica de estos casos fue de 200 y 7,100 eosinófilos/mL, respectivamente. Asimismo, de los 15 pacientes con eosinofilia periférica mayor a 300/mL, únicamente dos casos tuvieron densidad de eosinófilos en tejido mayor a 5 por campo; el resto tuvo un valor menor. En un estudio realizado por Ionescu y su grupo en una población francesa, en el que estudiaron casos de linfomas cutáneos de células T con eosinofilia periférica mayor a 700/mL, 86% de los casos (22/26) tuvo eosinófilos en biopsias de tejido, definido como escala mayor a 5 eosinófilos por campo, lo que contrasta ampliamente con nuestra población, en la que no se encontraron casos de síndrome de Sézary, que representó 8 de los 26 casos estudiados por Ionescu.¹⁸

El estadio histopatológico de mayor prevalencia fue el de mancha, con 34 casos, seguido de placa, con 12, y un caso clasificado como estadio tumoral. Los pacientes diagnosticados con enfermedad limitada, constituida por máculas o placas, tienen un excelente pronóstico; mientras que los pacientes que padecen un estadio de tumor o eritrodermia tienen un pronóstico menos favorable; en tanto que los sujetos con enfermedad extracutánea tienen mal pronóstico.⁶

En el grupo de casos estudiados se encontró que la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus representaron las enfermedades sistémicas concomitantes más frecuentes, en 11 de los 47 casos. La asociación entre micosis fungoide y otras enfermedades crónico-degenerativas no se ha estudiado. La edad de aparición de la micosis fungoide en nuestro grupo de pacientes fue entre la quinta y sexta décadas de la vida, lo que puede explicar la asociación de estas enfermedades crónico-degenerativas concomitantes con el linfoma cutáneo primario de células T.

La eosinofilia periférica puede, además, representar un marcador pronóstico de respuesta al tratamiento. En 2010 McGirt y colaboradores observaron que en 8 de 21 pacientes con diagnóstico de síndrome de Sézary y en uno con micosis fungoide el conteo absoluto de eosinófilos más alto y el porcentaje más bajo de células de Sézary en especímenes sanguíneos pretratamiento para fotoféresis extracorpórea se asoció con respuesta clínica favorable al tratamiento con esta modalidad como monoterapia, en comparación con sujetos sin eosinofilia periférica; encontraron, además, incremento en el factor de necrosis tumoral alfa.¹⁹

CONCLUSIONES

Encontramos que la edad de aparición más común de micosis fungoide fue entre 40 y 60 años de edad, con ligero predominio en el sexo femenino. En términos histológicos la mayoría de los casos correspondió a micosis fungoide en fase de mancha y de placa, y solamente un caso correspondió a la fase tumoral. Éste es el primer estudio que determina la prevalencia de eosinofilia tisular y periférica en pacientes mexicanos con micosis fungoide. Aunque éste no fue un estudio de correlación, encontramos mayor prevalencia de estos parámetros a partir del estadio IB en este grupo de pacientes mexicanos.

La existencia de eosinófilos en tejido se observó únicamente en los estadios más avanzados.

Casi todos los pacientes estudiados estaban en estadios tempranos de micosis fungoide debido a que el departamento de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González ofrece el servicio de fototerapia para los pacientes con esta enfermedad en fases tempranas y, por tanto, los casos con estadios más avanzados son referidos a centros oncológicos para su tratamiento. Esta razón explica el contraste de este estudio con otros predecesores, que incluyeron estadios avanzados de micosis fungoide y síndrome de Sézary, que tuvieron valores de eosinofilia más altos, así como la existencia de eosinófilos en tejido en un alto porcentaje de los casos estudiados.

La principal limitación de este estudio fue su naturaleza retrospectiva y el bajo número de pacientes estudiados. Se necesitan más estudios que determinen la prevalencia de eosinofilia en sangre y tejido en un mayor número de pacientes para establecer su correlación con el estadio clínico de la enfermedad, con su evolución y como predictores de respuesta al tratamiento. También es necesaria la determinación de perfiles de citocinas en los pacientes con micosis fungoide y exponer las diferencias de manifestación de micosis fungoide, si las hay, entre los diferentes grupos poblacionales.

El incremento en la frecuencia de eosinofilia en estadios más avanzados de la micosis fungoide sugiere que éste debe ser un dato importante a recabarse en los pacientes con esta enfermedad y que debe usarse como factor pronóstico de micosis fungoide en los pacientes mexicanos.

REFERENCIAS

1. Bradford PT, Devesa SS, Anderson WF, Toro JR. Cutaneous lymphoma incidence patterns in the United States: a population-based study of 3884 cases. *Blood* 2009;113:5064-5073.

2. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005;105:3768-3785.
3. Van Doorn R, van Haselen CW, van Voorst PC, Geerts ML, et al. Mycosis fungoides: disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol* 2000;136:504-510.
4. Zackheim H, Amin S, Kashani-Sabet M, McMillan A. Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage: long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:418-425.
5. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 1, 2014: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nhl.pdf
6. Kim YH, Liu H, Mraz-Gernhard S, Varghese A, et al. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003;139:857-866.
7. Kim YH, Bishop K, Varghese A, Hoppe RT. Prognostic factors in erythrodermic mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 1995;131:1003.
8. Kim YH, Chow S, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with generalized patch and/or plaque (T2) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1999;135:26.
9. Tancredi-Bohin E, Ionescu MA, de La Salmonière P, Dupuy A, et al. Prognostic value of blood eosinophilia in primary cutaneous T-cell lymphomas. *Arch Dermatol* 2004;140:1057-1061.
10. Tefferi A. Blood eosinophilia: A new paradigm in disease classification, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005;80:75-83.
11. Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood* 1992;79:3101-3109.
12. Weinstock MA, Reynes JF. The changing survival of patients with mycosis fungoides. *Cancer* 1999;85:208-212.
13. Gómez de la Fuente E, Ortiz P, Vanaclocha F, Rodríguez-Vázquez M, y col. Factores clínicos y analíticos de progresión y supervivencia en linfomas cutáneos de células T (micosis fungoide/síndrome de Sézary). *Actas Dermosifiliogr* 2003;94:356-367.
14. Sun G, Berthelot C, Li Y, Glass II DA, et al. Poor prognosis in non-Caucasian patients with early-onset mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:231-235.
15. Koch SE, Zackheim HS, Williams ML, Fletcher V, et al. Mycosis fungoides beginning in childhood and adolescence. *J Am Acad Dermatol* 1987;17:563-570.
16. Zampella JG, Hinds GA. Racial differences in mycosis fungoides: retrospective study with a focus on eosinophilia. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:967-971.
17. Sausville EA, Eddy JL, Mackuch RW, Fischmann AB, et al. Histopathologic staging at initial diagnosis of mycosis fungoides and the Sézary syndrome. *Ann Intern Med* 1988;109:372-382.
18. Ionescu MA, Rivet J, Daneshpouy M, Briere J. *In situ* eosinophil activation in 26 primary cutaneous T-cell lymphomas with blood eosinophilia. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:32-39.
19. McGirt LY, Thoburn C, Hess A, Vonderheid EC. Predictors of response to extracorporeal photopheresis in advanced mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010;26:182-191.

Infecciones por *Fusarium*

RESUMEN

Las especies de *Fusarium* están ampliamente distribuidas en el suelo y materia orgánica. Son importantes patógenos de plantas y causan diversas enfermedades en los granos de cereal. Ocasionalmente causan enfermedades en humanos, que pueden ser superficiales (onicomicosis) o limitarse a un solo órgano (queratitis). Aunque se han identificado más de 100 especies, *Fusarium solani* es el causante más frecuente de enfermedad invasiva (en 50% de los casos), seguido por *Fusarium oxysporum* y *Fusarium proliferatum*. Éstos se distinguen por hifas septadas, sin color, por lo que se les denomina hialohifomicosis. En pacientes inmunocompetentes estas infecciones son poco frecuentes y por lo general responden adecuadamente al tratamiento. Por el contrario, la enfermedad diseminada por *Fusarium* ha emergido como una infección importante y generalmente fatal en el paciente inmunodeprimido, sobre todo en pacientes con neutropenias prolongadas y profundas, como los que padecen neoplasias hematológicas. La mortalidad reportada es de 60 a 80%. La estrategia óptima de tratamiento permace poco clara. Las especies de *Fusarium* son relativamente resistentes *in vitro* a la mayor parte de los agentes antifúngicos. Los pacientes con enfermedad superficial pueden ser tratados con antimicóticos tópicos, pero los pacientes con fusariosis diseminada requieren tratamiento antifúngico agresivo.

Palabras clave: *Fusarium* spp, queratitis, onicomicosis, fusariosis, hialohifomicosis.

Lucía Martínez-Hernández¹
Claudia Haydee Caro-Sánchez²
Alexandro Bonifaz³

¹ Infectóloga egresada.

² Patóloga adscrita al Servicio de Patología.
Instituto Nacional de Cancerología.

³ Departamento de Micología, Servicio de Dermatología, Hospital General de México.

Fusarium Infections

ABSTRACT

Fusarium species (spp) are widely distributed in soil, and organic matter. They are important plant pathogens, causing various diseases in cereal grains. Occasionally they cause disease in humans, which can be superficial (onychomycosis), or limited to a single organ (keratitis). Although we have identified over 100 species, *Fusarium solani* is the most common cause of invasive disease (50% of cases), followed by *Fusarium oxysporum* and *Fusarium proliferatum*. These are characterized by the presence of septate hyphae, without color, they are called hialohyphomycosis. In immunocompetent patients, these infections are

Recibido: 19 de marzo 2014

Aceptado: 4 de junio 2014

Correspondencia: Dr. Alexandro Bonifaz
Departamento de Micología
Servicio de Dermatología
Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga
Dr. Balmis 148
06726 México, DF
a_bonifaz@yahoo.com.mx
luciamh82@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Martínez-Hernández L, Caro-Sánchez CH, Bonifaz A. Infecciones por *Fusarium*. Dermatol Rev Mex 2014;58:432-442.

rare and usually respond well to treatment. Conversely disseminated *Fusarium* disease has emerged as an important and often fatal infection in immunocompromised patients, particularly in patients with prolonged and profound neutropenia, as those with hematologic malignancies. The mortality is 60 to 80%. The optimal treatment strategy its unclear. *Fusarium* spp are relatively resistant to most antifungal agents in vitro. Patients with superficial disease can be treated with topical antifungals; however, patients with disseminated fusariosis require aggressive anti-fungal treatment.

Key words: *Fusarium* spp, keratitis, onychomycosis, fusariosis, hialohyphomycosis.

ANTECEDENTES

Las especies de *Fusarium* están distribuidas en todo el mundo y pueden recuperarse de diversos sustratos, como granos de cereales (arroz), plantas subterráneas y muchas sustancias orgánicas. Estos microorganismos son fitopatógenos y pueden ser patógenos oportunistas en el humano¹ causando un espectro amplio de enfermedades que incluyen infecciones superficiales (queratitis, onicomicosis), enfermedad localizada (sinusitis) o diseminada.²

Existen más de 50 especies identificadas, pero pocas causan infecciones en humanos. En una revisión de la bibliografía de 259 casos de fusariosis (que excluían queratitis o úlceras corneales) las especies infectantes se reportaron en 124 casos; *Fusarium solani* fue la especie más identificada en 50%, seguida de *Fusarium oxysporum* en 20%, esta última fue la principal causante de onicomicosis.³

Epidemiología

Las especies de *Fusarium* causan un espectro importante de infecciones en humanos. En los pacientes inmunocompetentes la queratitis y la onicomicosis son las infecciones más comunes. Puede existir infección en pacientes con

pérdida de la barrera cutánea, como los sujetos quemados o en los que tienen cuerpos extraños como lentes de contacto. Otras infecciones en pacientes inmunocompetentes incluyen sinusitis, neumonía y fungemia.^{4,5}

En Estados Unidos se describieron dos brotes de queratitis por *Fusarium* spp que incluyeron 164 casos.⁶ Los pacientes inmunodeprimidos tienen mayor riesgo de enfermedad diseminada, sobre todo los que padecen neutropenia profunda y deficiencia celular; en estos pacientes la fusariosis es típicamente una enfermedad diseminada e invasiva.⁷

Patogenia

La fusariosis invasiva, llamada también hialohifomicosis por *Fusarium*, comparte muchas características con la aspergilosis diseminada y otras infecciones fúngicas invasivas por hifomicetos, así como los factores de riesgo de la enfermedad, como la existencia y duración de la neutropenia y la administración previa de esteroides.

La inmunidad innata juega un papel primordial en la defensa contra infecciones fúngicas.⁸ Los

macrófagos y los neutrófilos causan daño directo a las hifas mediante la producción de citocinas, como el interferón gamma y la interleucina 15 (IL-15).⁹

En modelos animales, la mortalidad correlaciona con el tamaño del inóculo. En ratones inmunocompetentes la infección se distingue por abscesos necrotizantes, con hifas e infiltrado inflamatorio.¹⁰

La importancia de los linfocitos T contra *Fusarium* sp está ilustrada por la ocurrencia de infección diseminada en pacientes no neutropénicos sometidos a trasplante de células hematopoyéticas. Estos pacientes cursan con inmunodeficiencia T grave, causada por múltiples tratamientos contra la enfermedad de base. Asimismo, la administración de esteroides correlaciona con la mortalidad en pacientes con fusariosis diseminada.¹¹

Las especies de *Fusarium* poseen varios factores de virulencia, entre ellos se incluyen las micotoxinas (fusarinas), mismas que suprimen la inmunidad celular y pueden causar daño tisular. Además, tienen la capacidad de adherirse a material prostético y producen proteasas y colagenasas.¹² De acuerdo con lo descrito en la bibliografía, *F. solani* es la especie más virulenta, seguida por *F. oxysporum*.¹

Micología

El término hialohifomicosis se ha utilizado para describir infecciones tisulares por hongos filamentosos tabicados y hialinos, como *Fusarium*, *Acremonium*, *Pseudallescheria* y *Paecilomyces*, entre otros. Las ocasionadas por *Fusarium* son principalmente por tres especies oportunistas: *F. solani*, *F. oxysporum* y *F. verticillioides*; todos estos son habitantes normales del suelo y las plantas (fitopatógenos). El crecimiento en medios de cultivos habituales de Sabouraud dextrosa

agar y otros sin actidione (ciclohexamida) ocurre entre tres y cinco días. Las colonias son de color blanco, vellosas, con diversos pigmentos según la especie aislada (naranja, violeta, amarillo). Figura 1

En términos microscópicos, se reproduce por microconidios y macroconidios fusiformes que varían en forma y número según la especie aislada (Figura 2). Las hifas hialinas de *Fusarium* varían en diámetro, generalmente en angulaciones de 45 y 90°.¹³



Figura 1. Colonia de *Fusarium solani*.



Figura 2. Macro y microconidios fusiformes de *Fusarium solani*.

En las infecciones por *Fusarium* los especímenes de biopsia demuestran los organismos fúngicos alrededor y dentro de los vasos sanguíneos, esto resulta en trombosis y necrosis del tejido. *Fusarium* se visualiza mejor en cortes de tejido teñidos con plata (Grocott, Figura 3) y también pueden observarse en tinciones con hematoxilina y eosina. Las hifas pueden identificarse también mediante la tinción de ácido peryódico (PAS).¹³

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la fusariosis dependen de la vía de entrada y de la intensidad y

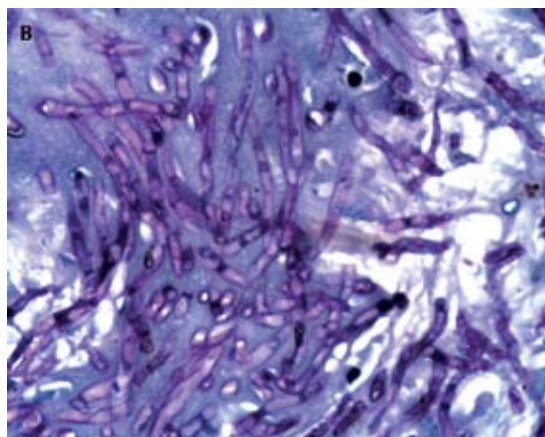
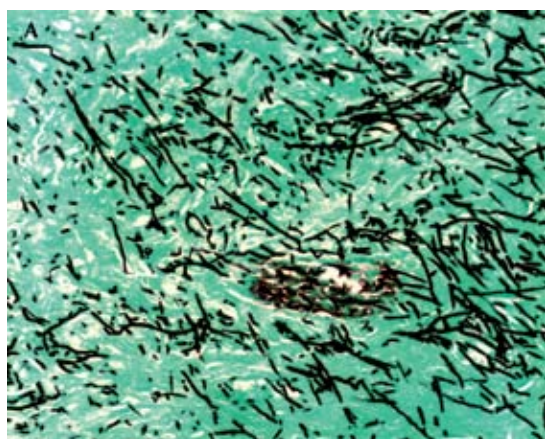


Figura 3. A. Biopsia con múltiples hifas de *Fusarium* en tinción de Grocott (10x). **B.** Biopsia con múltiples hifas de *Fusarium* en tinción de PAS (40x).

dirección de la inmunosupresión. Las infecciones diseminadas ocurren de manera característica en pacientes gravemente inmunosuprimidos; por el contrario, cuando la función inmunitaria está preservada, la infección es más localizada.^{13,14}

Queratitis y endoftalmitis

La queratitis micótica por *Fusarium* afecta a pacientes inmunocompetentes y es el agente etiológico más aislado, generalmente por traumatismos o procesos quirúrgicos que rompen la integridad del epitelio corneal, lo que permite la implantación del hongo. En días el paciente manifiesta eritema conjuntival, inflamación local con formación de una úlcera (central en 80% de los casos), blanca, amarillenta o grisácea, de bordes elevados, que con el tiempo crece en extensión y profundidad. En casos crónicos puede ocasionar hipopion (pus en la cámara anterior) y endoftalmitis (Figura 4).⁶ Por el contrario, en pacientes inmunodeprimidos la endoftalmitis es por diseminación hematógena.¹⁵

Formas cutáneas

En los casos donde existe afectación a la piel, se debe asegurar que en verdad el hongo esté



Figura 4. Queratitis micótica por *Fusarium verticillioides*.

actuando como patógeno (evidencia histológica de penetración a los tejidos). Las formas cutáneas ocasionadas por *Fusarium* incluyen: onicomycosis, infección superficial (similar a tiña de pies), abscesos localizados o lesiones diseminadas posteriores a la diseminación hematológica.¹⁶

Onicomycosis: las infecciones en la uña causadas por las especies de *Fusarium* son relativamente poco comunes, generalmente dañan uñas distróficas, que han sido traumatizadas o que estén infectadas por dermatofitos. A pesar de que las especies de *Fusarium* son bastante comunes en el suelo, existen pocos reportes de onicomycosis en la bibliografía.¹⁷ La infección de las uñas de las manos por *Fusarium* spp es poco frecuente.¹⁸

Las especies más reportadas son *F. oxysporum* y *F. solani*. La onicomycosis puede ser de diversos tipos: distal y lateral subungueal, blanca superficial y proximal superficial. En la onicomycosis distal y lateral subungueal generalmente está implicada la lámina ungueal del primer dedo del pie; en la onicomycosis blanca superficial están afectadas la tercera y cuarta uñas, y en la onicomycosis proximal superficial la invasión de la uña por *F. oxysporum* puede estar asociada con leuconiquia de la uña afectada e inflamación periungueal aguda. De acuerdo con Baran y su grupo, la combinación del tipo proximal superficial con paroniquia subaguda o aguda en un individuo inmunocompetente es característica de invasión por *Fusarium* spp;¹⁹ también hay reportes de casos de paroniquia similares a los ocasionados por *Candida* sp.^{20,21} En los pacientes inmunodeprimidos la onicomycosis puede ser un portal de entrada a la enfermedad diseminada (Figura 5).²²

Cuando se sospecha un hongo no dermatofito debe utilizarse el medio de cultivo adecuado. El aislamiento debe realizarse en un medio que contenga ciclohexamida.³



Figura 5. Onicomycosis subungueal distal e infección cutánea superficial por *F. oxysporum*.

La infección superficial de los pies es indistinguible de la tiña de los pies, causa una infección interdigital, con maceración de la piel interdigital, ocasionalmente mezclada con otras micosis.³ Este padecimiento es más frecuente en ambientes tropicales, en donde se puede confundir con una infección por dermatofitos (tiña de los pies), aunque existen cambios erosivos que por tinción de Gram sugieren infección bacteriana por microorganismos gramnegativos. Además, se ha encontrado que la infección por *Fusarium* spp causa una infección plantar hiperqueratósica grave.⁴ *Fusarium* puede invadir áreas ulceradas de la piel, que incluyen úlceras arteriales o diabéticas,⁵ esto se observa en pacientes inmunocompetentes. En pacientes con quemaduras graves, *Fusarium* puede invadir las heridas por quemadura y de ahí causar una infección sistémica.^{6,23-27}

El exantema de la fusariosis diseminada es muy característico, con lesiones anulares diseminadas, con centro hemorrágico.⁷ Las lesiones se encuentran dispersas en el tronco y las extremidades con diámetro de 1 a 2 cm (Figura 6).²⁸



Figura 6. A. Fusariosis cutánea en paciente con neutropenia, lesiones pápulo-costrosas. **B.** Lesión nodular en el tronco.

Sinusitis

En el huésped inmunocompetente, las especies de *Fusarium* pueden causar sinusitis alérgica o sinusitis crónica invasiva o no invasiva.⁹ En contraste, la sinusitis siempre es invasiva en el paciente inmunodeprimido. En un estudio, 54 de 294 casos reportados (18%) tenían daño de los senos paranasales, lo que es más común en pacientes con leucemias agudas y neutropenias prolongadas en el contexto de fusariosis diseminada. Esto sugiere que los senos paranasales pueden servir como sitio de diseminación.^{11,29}

Las manifestaciones clínicas son indistinguibles de las causadas por *Aspergillus* spp. La necrosis de la mucosa es característica y es consecuencia

de la naturaleza angioinvasiva de esta infección.¹¹

Neumonía

La afectación pulmonar es común en la fusariosis diseminada casi siempre en pacientes inmunodeprimidos, generalmente se manifiesta como lesiones nodulares o cavidades.³⁰ Se asocia con mayor mortalidad, aunque se controle el estado inmunológico.

En una serie de 84 pacientes con fusariosis (probada o probable) y neoplasias hematológicas, se encontraron infiltrados pulmonares en 54% de los pacientes. Estos hallazgos consistieron en infiltrados intersticiales o alveolares, nódulos y cavitaciones. La manifestación clínica es poco específica, con tos seca, dolor pleurítico y disnea.¹⁴

Infección diseminada

La enfermedad diseminada afecta incluso a 70% de los pacientes inmunodeprimidos, quienes tienen mayor riesgo son los pacientes con neoplasias hematológicas con neutropenias profundas y prolongadas, como leucemias y pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas. Aunque se han identificado más de 100 especies, *F. solani* es el causante más frecuente de enfermedad invasiva (en 50% de los casos), seguido por *F. oxysporum* y *F. proliferatum*.

De manera característica, en pacientes inmunodeprimidos, la fusariosis cursa con hemocultivos positivos incluso en 41% de los pacientes, a diferencia de la infección por *Aspergillus* spp. De manera ocasional la fungemia es la única manifestación de la fusariosis diseminada.³¹

El patrón más frecuente de diseminación es la combinación de manifestaciones cutáneas

y hemocultivos positivos, con daño de otros órganos, como los senos paranasales y el pulmón. La manifestación típica es un paciente con neutropenia profunda ($<100/\text{mm}^3$) mayor a 10 días, que persiste febril, con lesiones cutáneas características y hemocultivos positivos para hongos miceliales (Figura 7).¹³

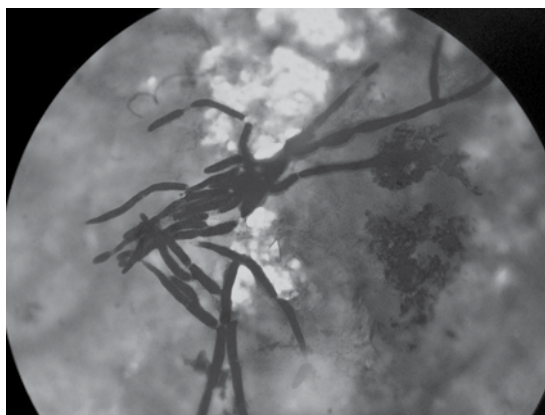


Figura 7. Hifas septadas de hemocultivo.

La mortalidad es mayor en pacientes con enfermedad diseminada comparada con enfermedad localizada (75 vs 36%, $p < 0.001$) y esa asociación continúa, incluso, al remitir la neutropenia.

Tratamiento

El tratamiento de las infecciones por *Fusarium* spp representa un reto debido, en parte, a que no se ha establecido la estrategia óptima de tratamiento porque existen pocos estudios clínicos. Además, los pacientes con fusariosis diseminada generalmente están críticamente enfermos y la infección tiene elevadas tasas de mortalidad.^{2,3}

En general, los pacientes con infecciones localizadas pueden beneficiarse del tratamiento quirúrgico, mientras que las infecciones diseminadas requieren la administración de agentes sistémicos e inmunoterapia (Cuadro 1).³²

Cuadro 1. Recomendaciones de tratamiento de infecciones invasivas por *Fusarium*

Estrategia	Recomendación
Antifúngicos	<i>F. solani</i> y <i>F. verticillioides</i> , dosis altas de anfotericina B; ante otras especies de <i>Fusarium</i> dar dosis altas de anfotericina B o voriconazol; realizar prueba de susceptibilidad
Inmunoterapia	Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o trasfusión de granulocitos en pacientes neutropénicos, interferón gamma para pacientes con adecuadas cuentas de neutrófilos
Cirugía	Desbridar tejido necrótico
Catéter venoso central	Retirar catéter venoso central en fungemia central

Modificado de la referencia 31.

Infección localizada: el tratamiento de la queratitis generalmente es con agentes tópicos, la natamicina es el fármaco de elección.⁴

En los pacientes inmunodeprimidos las infecciones localizadas pueden ser la fuente de una infección diseminada con alta mortalidad. La desbridación quirúrgica debe realizarse en conjunto con la aplicación de antifúngicos tópicos (natamicina o anfotericina B).³⁵⁻³⁷

En la infección diseminada debe estudiarse la susceptibilidad antifúngica porque *Fusarium* tiene relativa resistencia a la mayor parte de los antifúngicos y porque diferentes especies pueden tener diversos patrones de susceptibilidad.^{38,39}

F. solani y *F. verticaloides* generalmente son resistentes a los azoles y tienen concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) más altas que otras especies de *Fusarium*. Por el contrario, *F. oxysporum* puede ser susceptible al posaconazol y voriconazol.^{35,37}

El tratamiento combinado de la fusariosis se limita a algunos reportes de caso en los que se han administrado las combinaciones de

caspofungina y voriconazol,³³ anfotericina B y voriconazol⁶ y voriconazol con terbinafina.⁷ Sin embargo, debido a la falta de evidencia, no existen recomendaciones sólidas al respecto del tratamiento combinado.³⁵

Además del tratamiento antifúngico, el tratamiento de los pacientes debe incluir la citorreducción de los tejidos infectados,⁸ así como el retiro de los catéteres venosos centrales en los pacientes con fusariosis confirmada.⁹ El papel de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) y de la administración de interferón gamma como tratamiento coadyuvante aún no se ha establecido; sin embargo, debido a que la neutropenia prolongada es un factor predisponente, éstos se administran con frecuencia.^{9,40}

Pronóstico

El pronóstico de los pacientes está directamente relacionado con el estado inmunológico y con la forma clínica de que se trate.¹⁴ Las tasas más elevadas de mortalidad se reportan en pacientes con inmunodeficiencias persistentes. Un análisis de 84 pacientes con neoplasias hematológicas demostró tasas de supervivencia a 30 y 60 días de 50 y 21%, respectivamente. En el análisis de regresión logística los factores de mal pronóstico fueron: la neutropenia persistente (HR: 5.43, IC 95%: 2.64-11.11) y la administración previa de esteroides (HR: 2.18, IC 95%: 1.98-3.96, $p < 0.0001$). En los pacientes con trasplante de células hematopoyéticas la supervivencia a 90 días posterior al diagnóstico fue de 13%, la neutropenia fue el mayor predictor de desenlaces adversos.^{11,40}

CONCLUSIONES

En los pacientes inmunocompetentes las infecciones por *Fusarium* spp pueden ser superficiales o limitadas a un solo órgano, son poco frecuentes y tienden a responder bien al tratamiento.

Por el contrario, la fusariosis diseminada afecta más comúnmente a pacientes inmunodeprimidos, especialmente los sometidos a trasplante de células hematopoyéticas y en los que padecen neutropenias graves. La infección en este escenario clínico generalmente es fatal. Estas infecciones pueden sospecharse con base en la combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio, mismos que deben encaminar al tratamiento temprano.

REFERENCIAS

1. Nelson PE, Dignani MC, Anaissie EJ. Taxonomy, biology, and clinical aspects of *Fusarium* species. Clin Microbiol Rev 1994;7:479-504.
2. Anaissie E, Nelson P, Beremand M, Kontoyiannis D, Rinaldi M. *Fusarium*-caused hyalohyphomycosis: an overview. Current Topics in Medical Mycology 1992;4:231-249.
3. Gupta AK, Baran R, Summerbell RC. *Fusarium* infections of the skin. Curr Opin Infec Dis 2000;13:121-128.
4. Kurien M, Anandi V, Raman R, Brahmadathan KN. Maxillary sinus fusariosis in immunocompetent hosts. J Laryngol Otol 1992;106:733-736.
5. Madhavan M, Ratnakar C, Veliath AJ, Kanungo R, et al. Primary disseminated fusarial infection. Postgrad Med J 1992;68:143-144.
6. Oechsler RA, Feilmeier MR, Miller D, Shi W, et al. *Fusarium* keratitis: genotyping, *in vitro* susceptibility and clinical outcomes. Cornea 2013;32:667-673.
7. Nucci M, Anaissie E. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. Clin Infect Dis 2002;35:909-920.
8. Shoham S, Levitz SM. The immune response to fungal infections. Br J Haematol 2005;129:569-582.
9. Winn RM, Gil-Lamaignere C, Roilides E, Simitsopoulou M, et al. Effects of interleukin-15 on antifungal responses of human polymorphonuclear leukocytes against *Fusarium* spp and *Scedosporium* spp. Cytokine 2005;31:1-8.
10. Legrand C, Anaissie E, Hashem R, Nelson P, et al. Experimental fusarial hyalohyphomycosis in a murine model. J Infec Dis 1991;164:944-948.
11. Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, Martins CA, et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. Cancer 2003;98:315-319.
12. Langseth W, Bernhoft A, Rundberget T, Kosiak B, Gareis M. Mycotoxin production and cytotoxicity of *Fusarium* strains isolated from Norwegian cereals. Mycopathologia 1998;144:103-113.

13. Bushelman SJ, Callen JP, Roth DN, Cohen LM. Disseminated *Fusarium solani* infection. J Amer Acad Dermatol 1995;32:346-351.
14. Gamis AS, Gudnason T, Giebink GS, Ramsay NK. Disseminated infection with *Fusarium* in recipients of bone marrow transplants. Rev of Infect Dis 1991;13:1077-1088.
15. Tiribelli C. The spectrum of the liver disease in the general population: lesson from the Dionysos Study. Med Arh 2002;56:29-30.
16. Piraccini BM, Tosti A. White superficial onychomycosis: epidemiological, clinical, and pathological study of 79 patients. Arch Dermatol 2004;140:696-701.
17. Calado NB, Sousa F Jr, Gomes NO, Cardoso FR, et al. *Fusarium* nail and skin infection: a report of eight cases from Natal, Brazil. Mycopathologia 2006;161:27-31.
18. Gianni C, Cerri A, Crosti C. Unusual clinical features of fingernail infection by *Fusarium oxysporum*. Mycoses 1997;40:455-459.
19. Baran R, Tosti A, Piraccini BM. Uncommon clinical patterns of *Fusarium* nail infection: report of three cases. Br J Dermatol 1997;136:424-427.
20. Bonifaz A, Cruz-Aguilar P, Ponce RM. Onychomycosis by molds. Report of 78 cases. Eur J Dermatol 2007;17:70-72.
21. Bonifaz A, Paredes V, Fierro L, López-Lozano H, et al. Paronychia. Skinmed 2013;11:14-16.
22. Girmenia C, Arcese W, Micozzi A, Martino P, et al. Onychomycosis as a possible origin of disseminated *Fusarium solani* infection in a patient with severe aplastic anemia. Clin Infect Dis 1992;14:1167.
23. Romano C, Gianni C. Tinea pedis resulting from *Fusarium* spp. Int J Dermatol 2002;41:360-362.
24. Pereiro M Jr, Labandeira J, Toribio J. Plantar hyperkeratosis due to *Fusarium verticillioides* in a patient with malignancy. Clin Exp Dermatol 1999;24:175-178.
25. Willemsen MJ, De Coninck AL, Coremans-Pelseneer JE, Marichal-Pipeleers MA, Roseeuw DI. Parasitic invasion of *Fusarium oxysporum* in an arterial ulcer in an otherwise healthy patient. Mykosen 1986;29:248-252.
26. Latenser BA. *Fusarium* infections in burn patients: a case report and review of the literature. J Burn Care Rehabil 2003;24:285-288.
27. Hennequin C, Lavarde V, Poirot JL, Rabodonirina M, et al. Invasive *Fusarium* infections: a retrospective survey of 31 cases. The French 'Groupe d'Etudes des Mycoses Opportunistes' GEMO. J Med Veterinary Mycol 1997;35:107-114.
28. Raad I, Tarrand J, Hanna H, Albitar M, et al. Epidemiology, molecular mycology, and environmental sources of *Fusarium* infection in patients with cancer. Infect Control Hosp Epidemiol 2002;23:532-537.
29. Stammberger H. Endoscopic surgery for mycotic and chronic recurring sinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 1985;119:1-11.
30. Sunshine JL, Gentili A. Imaging of disseminated infection by a rare fungal pathogen, *Fusarium*. Clin Nucl Med 1994;19:435-437.
31. Ammari LK, Puck JM, McGowan KL. Catheter-related *Fusarium solani* fungemia and pulmonary infection in a patient with leukemia in remission. Clin Infect Dis 1993;16:148-150.
32. Chen SC, Playford EG, Sorrell TC. Antifungal therapy in invasive fungal infections. Curr Opin Pharmacol 2010;10:522-530.
33. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev 2007;20:695-704.
34. Doczi I, Gyetvai T, Kredics L, Nagy E. Involvement of *Fusarium* spp in fungal keratitis. Clin Microbiol Infect 2004;10:773-776.
35. Rothe A, Seibold M, Hoppe T, Seifert H, et al. Combination therapy of disseminated *Fusarium oxysporum* infection with terbinafine and amphotericin B. Ann Hematol 2004;83:394-397.
36. Guzman-Cottrill JA, Zheng X, Chadwick EG. *Fusarium solani* endocarditis successfully treated with liposomal amphotericin B and voriconazole. Ped Infect Dis J 2004;23:1059-1061.
37. Howden BP, Slavin MA, Schwarer AP, Mijch AM. Successful control of disseminated *Scedosporium prolificans* infection with a combination of voriconazole and terbinafine. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003;22:111-113.
38. Lupinetti FM, Giller RH, Trigg ME. Operative treatment of *Fusarium* fungal infection of the lung. Ann Thorac Surg 1990;49:991-992.
39. Velasco E, Martins CA, Nucci M. Successful treatment of catheter-related fusarial infection in immunocompromised children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:697-699.
40. Perusquía-Ortiz AM, Vázquez-González D, Bonifaz A. Opportunistic filamentous mycoses: aspergillosis, mucormycosis, phaeohyphomycosis and hyalohyphomycosis. J Dtsch Dermatol Ges 2012;10:611-621.

EVALUACIÓN

1. Término utilizado para describir infecciones tisulares por hongos filamentosos tabicados y hialinos:
 - a) feohifomicosis
 - b) hialohifomicosis
 - c) zigomicosis
 - d) actinomicosis
2. Son características micológicas de las especies de *Fusarium*:
 - a) las colonias son de color oscuro, vellosas, con diversos pigmentos según la especie aislada (naranja, violeta, amarillo)
 - b) se distingue por macroconidios septados, cónicos, que varían en número según la especie aislada
 - c) los especímenes de biopsia demuestran los organismos fúngicos alrededor y dentro de los vasos sanguíneos, esto resulta en trombosis y necrosis del tejido
 - d) el crecimiento en medios de cultivos habituales es entre dos y tres semanas
3. Lo siguiente es cierto con respecto a las infecciones por *Fusarium* spp:
 - a) las enfermedades en humanos son frecuentes
 - b) las manifestaciones clínicas de la fusariosis dependen de la vía de entrada y de la existencia, intensidad y duración de la inmunosupresión
 - c) los pacientes inmunocompetentes tienen poca respuesta al tratamiento
 - d) rara vez se encuentran en el suelo y materia orgánica
4. En cuanto a la queratitis micótica por *Fusarium* spp:
 - a) la infección por *Fusarium* spp es causa poco frecuente de queratitis micótica
 - b) afecta a pacientes inmunocompetentes, generalmente por traumatismos o procesos quirúrgicos que rompen la integridad del epitelio corneal
 - c) en meses el paciente manifiesta eritema conjuntival, inflamación local con formación de una úlcera corneal
 - d) en casos agudos puede ocasionar hipopion (pus en la cámara anterior) y endoftalmitis
5. En la patogenia de las infecciones fúngicas es cierto:
 - a) la inmunidad innata no juega un papel primordial en la defensa contra infecciones fúngicas
 - b) los macrófagos y los neutrófilos causan daño directo a las hifas mediante la producción de citocinas, como interferón gamma e interleucina 15
 - c) en modelos animales, la mortalidad no correlaciona con el tamaño del inóculo
 - d) las especies de *Fusarium* poseen pocos factores de virulencia, entre los que se incluyen las micotoxinas, mismas que no suprimen la inmunidad celular
6. En pacientes inmunodeprimidos:
 - a) los pacientes con neoplasias hematológicas con neutropenias profundas y prolongadas tienen mayor riesgo
 - b) la endoftalmitis es por traumatismo directo
 - c) es poco frecuente la enfermedad diseminada
 - d) los hemocultivos tienen poco valor diagnóstico

7. En las infecciones cutáneas por *Fusarium* spp:
- a) debe existir evidencia histológica de penetración a los tejidos
 - b) incluyen: onicomycosis, infección superficial, abscesos localizados o lesiones diseminadas posteriores a la diseminación hematológica
 - c) las infecciones invasivas en la uña por las especies de *Fusarium* son poco comunes
 - d) todas las anteriores
8. Señale la opción correcta:
- a) en el huésped inmunocompetente la sinusitis siempre es invasiva.
 - b) la infección en los senos paranasales, la necrosis de la mucosa es poco común.
 - c) el daño pulmonar es poco común en la fusariosis diseminada
 - d) el exantema de la fusariosis diseminada es muy característico, con lesiones anulares diseminadas, con centro hemorrágico y diámetro de 1 a 2 cm
9. En cuanto a la fusariosis diseminada elija la opción más adecuada:
- a) el patrón más frecuente de diseminación es la combinación de manifestaciones cutáneas y hemocultivos positivos, con afectación de otros órganos, como los senos paranasales y los pulmones
 - b) afecta incluso a 10% de los pacientes inmunodeprimidos
 - c) *F. oxysporum* es el causante más frecuente de enfermedad invasiva
 - d) la mortalidad no es mayor en pacientes con enfermedad diseminada
10. En el tratamiento de las infecciones por *Fusarium* spp:
- a) el tratamiento de la queratitis generalmente es con agentes sistémicos
 - b) en los pacientes inmunodeprimidos la desbridación quirúrgica debe realizarse en conjunto con la aplicación de antifúngicos tópicos
 - c) en la infección diseminada no se requiere el estudio de la susceptibilidad antifúngica porque *Fusarium* es sensible a la mayor parte de los antifúngicos
 - d) la respuesta al tratamiento en pacientes inmunodeprimidos es alta, con baja mortalidad

El Consejo Mexicano de Dermatología, A.C. otorgará dos puntos con validez para la recertificación a quienes envíen correctamente contestadas las evaluaciones que aparecen en cada número de *Dermatología Revista Mexicana*.

El lector deberá enviar todas las evaluaciones de 2014, una por una o todas juntas, a la siguiente dirección:

Dermatología Revista Mexicana
José Martí 55, colonia Escandón, CP 11800, México, DF.

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 30 de enero de 2015.

Aftosis compleja

RESUMEN

La aftosis compleja o bipolar comprende la manifestación conjunta de úlceras orales y genitales. Se comunican dos casos: el primero corresponde a una mujer de 29 años de edad con antecedente de úlceras orales y genitales recurrentes, dolorosas, sin comorbilidades asociadas, quien mostró alivio importante con corticoesteroides tópicos y sistémicos. El segundo caso corresponde a otra mujer de 47 años de edad, con antecedente de úlceras en la mucosa oral y genital, dolorosas e incapacitantes, quien había sido sometida a trasplante renal por insuficiencia renal terminal secundaria a síndrome de Goodpasture, con tratamiento inmunosupresor con prednisona, micofenolato de mofetilo y tacrolimus. Este artículo discute las causas, el origen probable y la labor diagnóstica enfocada en descartar enfermedades predisponentes a la aparición de aftas bipolares.

Palabras clave: aftosis compleja, aftosis bipolar, estomatitis aftosa recurrente, tacrolimus, úlceras orales, úlceras vulvares, úlceras genitales.

Ely Cristina Cortés-Peralta¹
Rosa María Lacy-Niebla²

¹ Residente de Dermatología.

² Médica adscrita al Departamento de Dermatología.
Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, DF.

Complex Aphthosis

ABSTRACT

Complex aphthosis or bipolar aphthosis implies simultaneous presentation of oral and genital ulcers. We present two cases. The first one corresponds to a 29 year-old female who presented with recurrent and painful oral and vulvar ulcers. She had no other known comorbidities and showed marked improvement with topical and systemic steroid treatment. The second case refers to a 47 year-old female with history of bipolar aphthosis that was also incapacitating. She had undergone renal transplantation because of renal failure due to Goodpasture syndrome and was on immunosuppressive medication including prednisone, mycophenolate mofetil and tacrolimus. On this report we emphasize the causes, probable etiologies and diagnostic workup in search of predisposing factors of this disease.

Key words: complex aphthosis, bipolar aphthosis, recurrent aphthous stomatitis, tacrolimus, oral ulcers, vulvar ulcers, genital ulcers.

Recibido: 21 de febrero 2014

Aceptado: 30 de mayo 2014

Correspondencia: Dra. Ely Cortés Peralta
Departamento de Dermatología
Hospital General Dr. Manuel Gea González
Calzada de Tlalpan 4800
14080 México, DF
elycortes@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Cortés-Peralta EC, Lacy-Niebla RM. Aftosis compleja.
Dermatol Rev Mex 2014;58:443-452.

ANTECEDENTES

El término aftosis compleja se usa cuando las úlceras vulvares ocurren sincrónica o meta-crónicamente con úlceras orales.¹ El término lo introdujo Jorizzo en 1984 para describir la manifestación de úlceras aftosas orales y genitales recurrentes sin enfermedad sistémica.² El padecimiento se distingue por úlceras dolorosas y profundas, de tamaño que varía de escasos milímetros hasta un centímetro, de borde delgado y eritematoso que se relacionan con antecedente de recurrencia. La topografía en la boca incluye la mucosa bucal y labial, la lengua en sus caras ventrolaterales, el piso de la boca y el paladar blando, principalmente. En la región genital, las úlceras característicamente afectan los labios mayores y menores con predominio en estos últimos. La histología de estas lesiones no es específica, con infiltrado inflamatorio linfocitario en fases tempranas, mientras que las tardías se distinguen por infiltrado neutrofílico con destrucción de los vasos sanguíneos y necrosis del tejido. Debe descartarse la asociación con la enfermedad de Behçet, cuyos criterios incluyen aftas orales y úlceras genitales. El tratamiento incluye la administración de esteroides tópicos, intralesionales o sistémicos durante corto plazo. Puede considerarse tratamiento con dapsona, colchicina o talidomida en casos resistentes.¹ Este artículo se enfoca en el informe de dos casos de aftosis compleja en mujeres entre la tercera y quinta décadas de la vida, con signos y síntomas característicos y en contextos clínicos distintos.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente femenina de 29 años de edad, empleada de mostrador, quien acudió al servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González por padecer una dermatosis de nueve meses de evolución, diseminada, que afectaba

la cavidad oral con úlceras aftosas menores a 1 cm de diámetro en la encía marginal superior a nivel del incisivo central derecho y del tercer molar superior derecho, así como la región vulvar con úlceras de 1 x 1.5 cm de diámetro, con lecho cubierto por fibrina, de bordes socavados en la mitad superior, irregulares, ligeramente elevados, con halo eritematoso, muy dolorosas a la palpación (Figura 1).



Figura 1. Úlceras en la mucosa oral y genital de la paciente 1 antes del tratamiento.

Las lesiones habían sido de aparición intermitente y de alivio espontáneo, con duración aproximada de cada episodio de tres semanas, llegaban a ser incapacitantes provocando odinofagia importante y dolor al masticar los alimentos, lo que dificultaba su ingestión. En la región vulvar, las úlceras provocaban disuria, dispareunia y dolor a la deambulación. Recibió tratamiento previo con aciclovir y antiinflamatorios no esteroides sin mejoría. Como síntomas acompañantes refirió escalofríos, malestar general, artralgias y debilidad, así como dolor torácico a la inspiración. Entre sus antecedentes heredofamiliares reportó que su abuelo materno padeció linfoma tipo Hodgkin y su madre, cáncer cervicouterino.

Se le indicaron estudios paraclínicos en búsqueda de enfermedad reumatológica y exámenes generales, concentraciones de folatos y complejo B (Cuadros 1, 2 y 3), que estuvieron en límites normales. El examen general de orina no reveló sedimento urinario activo ni proteinuria.

La biopsia incisional de una de las úlceras en la mucosa vulvar mostró un epitelio escamoso

Cuadro 1. Panel reumatológico de la paciente 1

Parámetro	Resultado	Valor de referencia
Anticuerpos antinucleares	1:80 patrón moteado grueso	
Anticuerpos antipéptidos cítricos citrulinados (U/mL)	0	< 20
Anticuerpos anti ADN de doble cadena (U/mL)	9.1	≤ 9.6
Anticuerpos anti Smith (U/mL)	3.2	≤ 7.6
Factor reumatoide (U/mL)	< 10	≤ 14
Concentraciones de complemento C3 (mg/dL)	142	79-152
Concentraciones de complemento C4 (mg/dL)	38	16-38

Cuadro 2. Resultados de química sanguínea, biometría hemática y parámetros inflamatorios de la paciente 1

Parámetro	Resultado	Valor de referencia
Glucosa (mg/dL)	94	74-118
Nitrógeno de la urea (mg/dL)	8.7	8 -20
Creatinina (mg/dL)	0.61	0.4-1.0
Hemoglobina (g/dL)	12.0	12-15
Hematócrito (%)	42.6	42-48
Plaquetas	271x10 ³ /mL	150-450x10 ³ /mL
Leucocitos	10.7x10 ³ /mL	4.5-11x10 ³ /mL
VSG	15 mm/1 h	0-15 mm/1 h
Proteína C reactiva	0.67 mm/1 h	0.0-15 mm/1 h

Cuadro 3. Concentraciones de folatos y vitaminas B₁₂ y B₆ de la paciente 1

Parámetro	Resultado	Valor de referencia
Folatos (ng/mL)	16.23	2-20
Vitamina B ₁₂ (pg/mL)	398.00	180-914
Vitamina B ₆ (ng/mL)	33.0	34-74

estratificado cubierto por plasma, neutrófilos y restos celulares, acantosis irregular con espongirosis y exocitosis de linfocitos y neutrófilos. En el corion se observó un infiltrado inflamatorio difuso constituido por numerosos neutrófilos, linfocitos, histiocitos, células plasmáticas y polvo nuclear con edema de las paredes vasculares y extravasación de eritrocitos, compatible con un afta inespecífica (Figura 2).

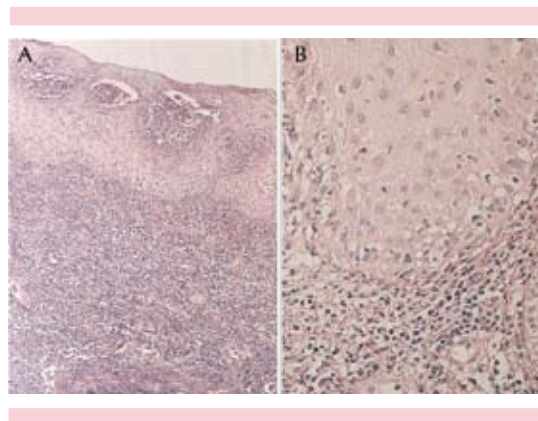


Figura 2. Imagen histológica de una úlcera vulvar de la paciente 1. Se observa infiltrado inflamatorio difuso mixto. **A.** HE 10x. **B.** HE 40x.

Tratamiento. Se estableció el diagnóstico de aftosis compleja y se prescribió prednisona a dosis de 0.5 mg/kg/día durante un mes con esquema de reducción posterior, así como clobetasol ungüento cada 12 h sobre las lesiones inicialmente y mometasona en solución posteriormente, con lo que la paciente tuvo mejoría significativa a las dos semanas, con desaparición de las lesiones en la región vulvar y acortamiento en la cantidad y duración de las aftas en la mucosa oral de un máximo de cinco días, sin recurrencia de las mismas (Figura 3). Se continuó el esquema de reducción de esteroide hasta comprobar la estabilidad clínica durante los siguientes cuatro meses.

Caso 2

Paciente femenina de 47 años de edad, ama de casa, que fue valorada en el Instituto Nacional



Figura 3. Mucosa oral y genital. Mejoría clínica de la paciente 1 después de la administración de esteroide sistémico.

de Cardiología Ignacio Chávez por padecer una dermatosis de 18 meses de evolución diseminada, que afectaba la mucosa oral y vaginal; se distinguía por úlceras de tamaño variable, la más grande era de 1.5 cm en su diámetro mayor, de bordes regulares y elevados, de lecho con fibrina en toda su superficie. En la cavidad oral tenía úlceras en el dorso y la cara lateral derecha de la lengua, así como cicatrices por úlceras previas. Tenía úlceras de mayor tamaño en la mucosa vaginal y el periné con predominio en la región perianal, con diámetro aproximado de 4 x 2 cm en sus diámetros mayores, con lecho cubierto por fibrina en 90% y el resto con tejido de granulación, de bordes socavados en su porción superior, muy dolorosas a la palpación (Figura 4). La paciente refirió sus cuadros como intermitentes e incapacitantes debido al dolor, en una ocasión requirió alimentación por sonda orogástrica.

Como antecedentes de importancia, la paciente se sometió a trasplante renal de donador cadavérico dos años previos por insuficiencia renal en fase terminal secundaria a síndrome de Goodpasture; al momento de la atención la paciente recibía tratamiento inmunosupresor con prednisona, tacrolimus y micofenolato de mofetilo. Además, tenía antecedente de mielosupresión por fármacos, trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar, hipotiroidi-



Figura 4. Apariencia clínica previa al tratamiento de las aftas orales y úlceras vulvares en la paciente 2.

dismo en tratamiento sustitutivo con levotiroxina, antecedente de sangrado de tubo digestivo alto secundario a gastritis erosiva y úlcera gástrica, así como antecedente de cuadro de celulitis del miembro pélvico derecho que fue tratado con tigeciclina que posteriormente dio origen a un cuadro de pancreatitis. Además, la paciente recibía en ese momento tratamiento profiláctico con trimetoprim-sulfametoxazol y valganciclovir.

Los estudios de laboratorio mostraron negatividad en los parámetros reumatológicos (Cuadro 4). La biometría hemática mostró pancitopenia asociada con el síndrome de mielosupresión por fármacos y con enfermedad renal crónica, además de hiperglucemia (Cuadro 5).

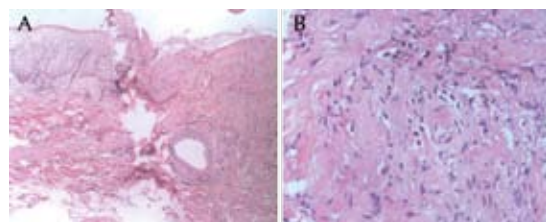
La biopsia translesional (Figura 5) de la mucosa oral mostró una úlcera epitelial cubierta por fibrina, restos celulares y escasos neutrófilos. Se observó discreto infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, histiocitos y algunas células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño. Había numerosos vasos sanguíneos congestivos. Los haces de colágena se encontraron gruesos y compactos. Focalmente había áreas de necrosis grasa. La tinción de Grocott

Cuadro 4. Panel reumatológico de la paciente 2

Parámetro	Resultado	Valor de referencia
Anticuerpos anti SSA	Negativo	Negativo
Anticuerpos anti SSB	Negativo	Negativo
Anticuerpos anti Sm/RNP	Negativo	Negativo
Anticuerpos anti Scl-70	31 mmHg	Negativo
Anticuerpos anti-centrómero	0.7	Negativo
VDRL	Negativo	Negativo

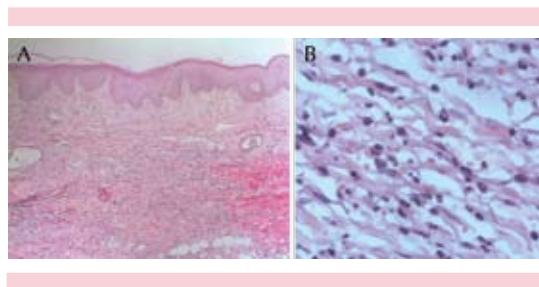
Cuadro 5. Resultados de química sanguínea y biometría hemática de la paciente 2

Parámetro	Resultado	Valor de referencia
Glucosa (mg/dL)	162	74-118
Nitrógeno de la urea (mg/dL)	21.2	8-20
Creatinina (mg/dL)	0.98	0.4-1
Hemoglobina (g/dL)	6.6	12-15
Hematócrito (%)	19.8	42-48
Plaquetas	67x10 ³ /mL	150-450x10 ³ /mL
Leucocitos	2.2x10 ³ /mL	4.5-11.0x10 ³ /mL

**Figura 5.** Imagen histológica de un afta de la mucosa oral de la paciente 2. Se observa un intenso infiltrado por neutrófilos. **A.** HE 10x. **B.** HE 40x.

resaltó en la dermis reticular profunda escasas levaduras, las tinciones de Gram y PAS fueron negativas a agentes infecciosos. El diagnóstico histológico fue úlcera superficial de la mucosa oral con infiltrado linfocitario.

También se realizó una biopsia translesional de la mucosa de vulva (Figura 6), que en un extremo mostró epitelio plano estratificado paraquerati-

**Figura 6.** Imagen histológica de una úlcera vulvar de la paciente 2. Nótese la úlcera central y el daño de interfaz vacuolar de la capa basal. **A.** HE 10x. **B.** HE 40x.

nizado, con focos de espongirosis, exocitosis de neutrófilos y áreas de vacuolización de la capa basal. Del corion superficial al tejido celular subcutáneo se observó un denso infiltrado inflamatorio difuso compuesto por neutrófilos y escasos linfocitos, áreas con necrobiosis de las fibras de colágena y de glándulas. Al centro se apreció una pequeña úlcera epitelial cubierta por fibrina, restos celulares y neutrófilos. Las tinciones de PAS, Grocott y Gram fueron negativas a agentes infecciosos.

Se hizo el diagnóstico de aftosis bipolar, se prescribió tratamiento tópico con mometasona en la mucosa oral y colutorios con difenhidramina e hidróxido de aluminio y clobetasol tópico en la mucosa vulvar. Después de un mes de tratamiento se logró la reducción de 60% en las dimensiones de las úlceras con alivio de los síntomas; sin embargo, se desconoce la evolución posterior.

DISCUSIÓN

Algunos autores consideran que la estomatitis aftosa recurrente es la condición inflamatoria ulcerativa más común de la mucosa oral.³ Se le conoce con muchos sinónimos, entre ellos, aftosis, úlceras aftosas, úlceras orales recurrentes y estomatitis aftosa.⁴ Su origen y patogenia no están completamente determinados. Se distin-

que por episodios intermitentes de aftas orales dolorosas, puede ser simple o compleja. La primera corresponde a la mayoría de los casos, se manifiesta con episodios intermitentes de aftas orales dolorosas con periodos libres de enfermedad. La aftosis compleja, motivo de este trabajo, incluye la existencia casi constante de úlceras o aftas orales y genitales recurrentes, una vez excluida la enfermedad de Behçet, que incluye la manifestación de úlceras orales y genitales, así como afección ocular, neurológica y cutánea, de origen autoinmunitario.

Los casos comunicados corresponden al sexo femenino. La paciente del caso 1 exhibía úlceras en la cavidad oral de tamaño menor a 10 mm y la paciente del segundo caso tenía úlceras en esta topografía que en su mayor parte excedían esta dimensión. En diversos estudios efectuados en poblaciones occidentales la prevalencia de úlceras aftosas es de 1 a 2% y la incidencia durante la vida es de 60%.¹ El subtipo más frecuente de estomatitis incluye las úlceras aftosas menores, con predominio en el sexo femenino en 56%, con pico de aparición entre 10 y 19 años, menores a 10 mm y localizadas en la región anterior de la cavidad oral.⁴

Ambas pacientes superaban la segunda década de la vida y es característica la duración prolongada con periodos cortos libres de síntomas. La variedad simple es más común, episódica, con lesiones de corta duración, en número escaso, de rápida curación, levemente sintomáticas y limitadas a la cavidad oral, mientras que la aftosis compleja se manifiesta con menos frecuencia, de forma episódica o continua, de duración persistente y en mayor cantidad que la simple, de curación lenta, asociada con dolor marcado, incapacitante y concomitante con lesiones en el área genital.⁴ La variedad simple afecta a 20-50% de la población joven.^{5,6}

Los factores de riesgo identificados de padecer úlceras aftosas son: antecedente familiar, raza

blanca, estado socioeconómico alto y factores de estrés psicológico;¹ de los anteriores, una de las pacientes era de raza blanca y en ambos casos el antecedente familiar de este padecimiento fue negativo.

Cuadro clínico

En ambos casos las lesiones eran sumamente sintomáticas, las de la cavidad oral restringían la alimentación y las genitales provocaban gran dolor. En la paciente 1 había afectación de las encías y ambas pacientes tenían lesiones en la lengua. Las lesiones compartían de manera característica un lecho fibromembranoso con halo eritematoso periférico. En la mucosa oral las lesiones individuales inician como úlceras redondas u ovales, pero la coalescencia de lesiones vecinas puede formar úlceras de mayor tamaño con bordes serpinginosos. Se observa un halo de eritema de 2-3 mm, cubierto por una capa fibromembranosa grisácea y en la base de las úlceras hay tejido necrótico. Las úlceras son muy dolorosas y se acompañan de adenopatía regional, la curación requiere dos a tres semanas. Puede ocurrir cicatrización, pero aparece con menor severidad de lo esperado para el tamaño y profundidad de las lesiones. Los sitios de predilección incluyen la mucosa bucal y labial, la cara lateral y ventral de la lengua, el piso de la boca y el paladar blando. Las lesiones de la mucosa masticatoria del paladar duro y las encías mandibular y maxilar son poco frecuentes.^{1,4}

Las úlceras en la región genital en ambos casos se localizaban de manera predominante en los labios mayores y menores. Similar a las orales, su lecho se cubre por una capa fibromembranosa con escaso exudado seroso, cuyos bordes se hallan bien delimitados con un halo eritematoso. En el caso de las aftas vulvares, hay daño de la piel queratinizada, vellosa y mucosa. Existe afección a la vagina, el introito, los labios menores y mayores y el cuerpo peri-

neal. La localización más común es la región medial de los labios menores, de manera bilateral en superficies opuestas en forma de "aftas besándose".⁷ Su profundidad es de 1 a 2 mm, de bordes bien definidos que pueden encontrarse elevados, con lecho que muestra tejido necrótico o exudado amarillo grisáceo. La piel perilesional se observa eritematosa, edematosa, con aumento de calor local e importante dolor y es frecuente la asociación con linfadenopatía regional o celulitis.⁸

En el primer caso, la paciente tuvo síntomas generales concomitantes: escalofríos, malestar general y artralgias, sin encontrarse una enfermedad sistémica asociada. En la aftosis bipolar, el cuadro clínico puede acompañarse de síntomas y signos sistémicos, como fiebre, malestar general, cefalea, molestias gastrointestinales, faringitis, mialgias y visión borrosa en muchas pacientes; sin embargo, generalmente son leves, limitados y no debilitantes.⁷

Patogénesis

La apariencia de estas úlceras aftosas en asociación con el antecedente de recurrencia en los casos comunicados hizo posible establecer el diagnóstico clínico. No se han determinado las características microscópicas o de laboratorio que identifiquen la enfermedad, la única forma de confirmar un diagnóstico clínico es descartar otras afecciones que la simulan, como herpes simple en pacientes inmunodeprimidos, enfermedad de Crohn y sífilis primaria.⁴ Las aftas orales pueden observarse en otras enfermedades, como aftosis idiopática familiar recurrente, lupus eritematoso sistémico, enfermedad asociada con VIH, erupciones por fármacos, herpangina y causas de lesiones de apariencia distinta, como liquen plano, eritema multiforme, pénfigoide ampoloso, pénfigo vulgar y trastornos hematológicos, entre otros.⁹ A diferencia de la aftosis compleja, el herpes simple muestra vesículas

confluentes que dejan grupos de úlceras pequeñas.¹⁰ La herpangina también se manifiesta como grupos de vesículas milimétricas que predominan en el paladar y los pilares amigdalinos. Asimismo, en el pénfigo vulgar las lesiones elementales son ampollas que se rompen dejando erosiones superficiales.¹¹ El liquen plano en su variedad erosiva tiene como distintivas lesiones eritematosas atróficas.¹² Las aftas orales persistentes durante más de tres semanas requieren biopsia para excluir las enfermedades de la cavidad oral mencionadas.

La búsqueda de la causa de la aftosis incluye la investigación de fármacos asociados. La paciente del caso 2 recibía un estricto régimen inmunosupresor después del trasplante renal con tacrolimus y prednisona. En diversos reportes se ha asociado la exacerbación de estomatitis aftosa recurrente o la aparición de una forma grave con la administración de tacrolimus, con tendencia al alivio de las úlceras orales tras la reducción de la dosis del fármaco.¹³⁻¹⁶ Se han reportado casos relacionados con la ingestión de corticoesteroides, antivirales, antifúngicos, nicorandil, inotrópicos y antituberculosos, entre otros.¹⁷ Se ha demostrado una clara asociación con piroxicam en el caso de antiinflamatorios no esteroides y con beta-bloqueadores en el grupo de antihipertensivos.¹⁸ Aunque inicialmente se consideró que la ingestión de fármacos era la causa de la aftosis bipolar en el segundo caso, se descartó al observar que la paciente mostró mejoría clínica sin haber suspendido los fármacos inmunosupresores.

Los parámetros del estado inmunológico de los pacientes durante los periodos de exacerbación muestran disminución en la cantidad y actividad de CD3, CD4 y en la actividad citofagocítica, con concentraciones normales de CD8, CD72 e IgA, mientras que después del tratamiento hay incremento en CD3, CD4, NK y parámetros de fagocitosis.¹⁹ Estudios recientes resaltan la

importancia de las células dendríticas, T reguladoras CD4 y CD5 como árbitros de la respuesta inmunitaria de esta enfermedad, que se encuentran afectados funcional y cuantitativamente.²⁰ También se han hallado alteraciones similares al comparar los tipos de estomatitis recurrente, con incremento en las concentraciones de CD8 en las aftas mayores y disminución en la relación CD4/CD8 en las aftas menores.²¹

Se ha propuesto que el factor hereditario implica la predisposición a padecer una respuesta inmunológica mediada por células más enérgica a antígenos no reconocidos; estos antígenos pueden corresponder a proteínas microbianas a través de mimetismo molecular, lo que inicia una respuesta autoinmunitaria.⁴

La aftosis compleja puede ser vista en casos de deficiencia de vitamina B₁, B₂, B₆, B₁₂, folatos, hierro y cinc que responden a terapia de reemplazo. Otras anormalidades hematológicas incluyen neutropenia cíclica y agranulocitosis. Las alergias a alimentos, como leche de vaca, gluten y preservadores se han implicado en lesiones de pacientes con aftas recurrentes, así como la reacción a antiinflamatorios no esteroides.²² En el caso 1, las concentraciones de complejo vitamínico B y folatos estaban en límites normales. En el segundo caso, la pancitopenia inducida por fármacos en asociación con enfermedad renal avanzada pudo ser un factor determinante en la génesis de la enfermedad estudiada.

Las lesiones de aftosis recurrente son decisivas para el diagnóstico de la enfermedad de Behçet porque ésta se manifiesta típicamente con aftosis compleja. Varios autores han denominado a la aftosis bipolar como una forma frustrada de la enfermedad de Behçet o como una forma de seudoenfermedad de Behçet. La manifestación intermitente de estas dos entidades y su falta de respuesta al tratamiento implica

dificultades en la determinación etiológica. La patogénesis de la enfermedad de Behçet incluye la combinación de factores genéticos, de alteraciones inmunológicas, mediadores inflamatorios y respuesta inmunológica a agentes infecciosos, como herpes simple y especies de estreptococo.²³ Por su parte, la aftosis bipolar es de carácter multifactorial y relacionada con factores predisponentes. Puede ser desencadenada por factores genéticos, traumatismo, estrés emocional, factores hormonales, virus, bacterias, hipersensibilidad a alimentos e irregularidades inmunológicas.²²

Los criterios para diagnosticar enfermedad de Behçet propuestos por O'Duffy y Goldstein requieren la existencia de aftas orales recurrentes más al menos dos de los siguientes signos: aftas genitales, sinovitis, uveítis posterior, vasculitis pustular cutánea o meningoencefalitis.²⁴ En 1990 el Grupo de Estudio Internacional de la Enfermedad de Behçet publicó criterios que requieren la existencia de aftas orales más dos de los siguientes signos: aftas genitales recurrentes, lesiones oculares, lesiones cutáneas o prueba de patergia positiva. Entre los criterios anteriores, se requiere la confirmación histológica de que las lesiones pustulares cutáneas muestran daño cutáneo e infiltrado neutrofílico, así como la exclusión de enfermedad intestinal inflamatoria.²⁵ Estos últimos omiten sinovitis y meningoencefalitis, la mayor parte de los criterios restantes involucran variaciones de lesiones mucocutáneas similares. Los pacientes con ausencia de manifestaciones sistémicas del síndrome de Behçet, con recurrencia de aftas orales y genitales o con manifestación casi constante de aftas orales múltiples (más de tres) se sitúan en un espectro intermedio, conocido como aftosis bipolar.²⁶ En las pacientes estudiadas en este trabajo, los criterios clínicos correspondientes a la enfermedad de Behçet fueron las aftas orales y genitales. En ningún caso hubo daño ocular, neurológico o cutáneo.

Diagnóstico

La aftosis puede ser resultado de la complicación de enfermedades sistémicas, entre las que se encuentran la enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de Sweet e infección por VIH,²² lo que hace necesaria la evaluación compleja en búsqueda de síntomas gastrointestinales, oculares, neurológicos y reumatológicos. Ninguna paciente tenía factores de riesgo o síntomas asociados con las enfermedades mencionadas.

En el abordaje de aftosis bipolar, deben descartarse entidades como sífilis, infección por citomegalovirus, virus de herpes simple y de Epstein-Barr, infección fúngica, bacteriana o viral, infección por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* en mujeres sexualmente activas. En un reporte de 10 pacientes con edad promedio de 14 años, con úlceras vulvares dolorosas, se evidenció negatividad en cultivos virales, bacterianos y fúngicos tomados de las úlceras; también se descartaron: infección por virus de herpes simple y de Epstein-Barr, sífilis y citomegalovirus. Dos hermanas de las pacientes revisadas tuvieron síntomas similares, lo que sugirió el origen genético de trasfondo.²⁷

Con base en lo anterior, la evaluación de la aftosis compleja, de acuerdo con varios autores, debe incluir: cultivo para virus de herpes simple, biometría hemática completa, concentraciones séricas de B₁₂ y folatos, examen general de orina, concentraciones de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en pacientes que requieren tratamiento con dapsona, examen dermatológico completo con biopsia de las lesiones apropiadas, determinación de HLA-B27 y referencia a oftalmología, gastroenterología, neurología y reumatología, según el caso. Puede ser útil la toma de placas simples de rayos X para excluir artritis erosiva en pacientes con molestias articulares específicas. Debe considerarse también la evaluación del síndrome de Reiter.²²

Los hallazgos histopatológicos en la mucosa vulvar del caso 1 y en la mucosa oral y vulvar del caso 2 comparten la manifestación de úlceras inespecíficas con infiltrado inflamatorio en el corion predominante por linfocitos y neutrófilos, edema vascular, áreas de necrosis de la colágena y ausencia de elementos infecciosos. El estudio histopatológico es decisivo para la exclusión de otras enfermedades. Las lesiones tempranas muestran infiltrado inflamatorio linfocitario predominantemente por linfocitos, mientras que lesiones de mayor antigüedad exhiben infiltrado linfocitario y área central de inflamación intensa por neutrófilos con destrucción de los vasos sanguíneos y necrosis del tejido implicado.⁴ Asimismo, los hallazgos por microscopía electrónica han mostrado al menos un vaso sanguíneo trombosado sin evidencia de vasculitis, lo que puede sugerir lesiones isquémicas localizadas probablemente asociadas con microtrombos de vasos sanguíneos locales, sin lograr explicar el mecanismo etiológico de este fenómeno.⁷ En la bibliografía no se reportan hallazgos histopatológicos característicos de aftosis asociada con fármacos.

Tratamiento

El tratamiento con esteroide tópico y sistémico logró la remisión en el caso 1 y mejoría importante en el caso 2, aunque de este último se desconoce la evolución posterior. No hay un consenso del tratamiento de la aftosis bipolar y la respuesta en cada paciente es variable. Puede administrarse lidocaína o nitrato de plata para el tratamiento sintomático del dolor. Los esteroides tópicos o intralesionales son efectivos, la administración de esteroides sistémicos debe ser por tiempo corto. Pueden considerarse opciones alternas: dapsona, colchicina y talidomida.¹ Un estudio demostró que la colchicina es un ahorrador de corticosteroides de primera línea; en 30 de 50 pacientes se logró alivio del cuadro e, incluso, una respuesta de 71% en los pacientes

que recibían tratamiento combinado con colchicina y dapsona.³

REFERENCIAS

- Ambros-Rudolph C, Edwards L, Lynch P. Obstetric and gynecologic dermatology. 3rd ed. EUA: Elsevier, 2008;241-256.
- Jorizzo JL, Taylor RS, Schmalstieg FC, et al. Complex aphthosis: a form fruste of Behçet's syndrome? *J Am Acad Dermatol* 1985;13:80-84.
- Lynde CB, Bruce AJ, Rogers RS. Successful treatment of complex aphthosis with colchicine and dapsona. *Arch Dermatol* 2009;145:273-276.
- Rogers RS. Pseudo-Behçet's disease. *Dermatol Clin* 2003;21:49-61.
- Rogers RS. Recurrent aphthous stomatitis in the diagnosis of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 1997;38:370-379.
- Rogers III RS. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and evidence for an immunopathogenesis. *J Invest Dermatol* 1977;69:499-509.
- Huppert JS, Gerber MA, Mortensen JE, Staat MA, et al. Vulvar ulcers in young females: a manifestation of aphthosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006;19:195-204.
- Bandow GD. Diagnosis and management of vulvar ulcers. *Dermatol Clin* 2010;28:753-763.
- International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-1178.
- Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. Patología oral y maxilofacial contemporánea. 2^a ed. España: Mosby, 2004;211.
- Neville BW. Oral and Maxillofacial Pathology. 3^a ed. St Louis Missouri: Saunders, 2009;765-769.
- Scully C. Handbook of oral diseases. Diagnosis and management. London: The Livery House, 2001;171-173.
- Macario-Barrel A, Tanasescu S, Courville P, et al. Mouth ulcers in patients receiving tacrolimus. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:1327-1329.
- Hernandez G, Jimenez C, Arriba L, et al. Resolution of oral ulcerations after decreasing the dosage of tacrolimus in a liver transplantation recipient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:526-531.
- Habib N, Salaro C, Al-Ghaithi K, et al. Severe aphthous stomatitis associated with oral calcineurin and mTOR inhibitors. *Int J Dermatol* 2010;49:91-94.
- Nico MM, Brito AE, Martins LE, Boggio P, Lourenço SV. Oral ulcers in an immunosuppressed 5-year-old boy. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:367-368.
- Boulinguez S, Reix S, Bedane C, Debrock C, et al. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. *Br J Dermatol* 2000;143:1261-1265.
- Siegel MA, Balciunas BA. Medication can induce severe ulcerations. *J Am Dent Assoc* 1991;122:75-77.
- Koridze KH, Ladashvili L, Taboridze I, Bakradze M. Immunological aspects of aphthous stomatitis. *Georgian Med News* 2007;151:37-39.
- Lewkowicz N, Lewkowicz P, Dzitko K, Kur B, et al. Dysfunction of CD4+CD25 high T regulatory cells in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2008;37:454-461.
- Bachtar EW, Cornain S, Siregar B, Raharjo TW. Decreased CD4+/CD8+ ratio in major type of recurrent aphthous ulcers comparing major to minor types of ulcers. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998;16:75-79.
- Ghate JV, Jorizzo JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:1-18.
- Jorizzo JL. Behçet's disease. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff AZ, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, et al, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill, 1999;2161-2165.
- O'Duffy JD, Goldstein NP. Neurologic involvement in seven patients with Behçet's disease. *Am J Med* 1976;61:170-178.
- International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-1178.
- Letsinger JA, McCarthy MA, Jorizzo JL. Complex aphthosis: a large case series with evaluation algorithm and therapeutic ladder from topicals to thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:500-508.
- Lai K, Lambert E, Mercurio MG. Aphthous vulvar ulcers in adolescent girls: case report and review of the literature. *J Cutan Med Surg* 2010;14:33-37.

Carcinoma espinocelular metastásico de la región perianal en una paciente inmunodeprimida crónica

Alejandra Olvera-Suárez¹
Aline Zamora-González¹
Judith Domínguez-Cherit²
José Manuel Díaz-González³

¹ Médico pasante del servicio social.

² Jefe del Departamento.

³ Médico adscrito.

Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

RESUMEN

Se comunica el caso clínico de una paciente con múltiples enfermedades sistémicas y crónicas, con carcinoma espinocelular metastásico en la región perianal. La localización poco frecuente de esta neoplasia, el tamaño de la lesión inicial y el estado de inmunosupresión crónica representan un reto terapéutico y se requiere un abordaje multidisciplinario.

Palabras clave: carcinoma espinocelular metastásico, inmunosupresión crónica.

Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Perianal Region in a Chronic Immunocompromised Patient

ABSTRACT

This paper reports the case of a female patient with multiple and chronic diseases with a metastatic squamous cell carcinoma in the perianal region. This kind of tumor represents a therapeutic challenge and requires a multidisciplinary approach due to the location, size of the initial lesion and chronic immunosuppression.

Key words: metastatic squamous cell carcinoma, chronic immunosuppression.

Recibido: 11 de marzo 2014

Aceptado: 18 de junio 2014

Correspondencia: Dr. José Manuel Díaz

Departamento de Dermatología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga 15

14000 México, DF

dr_jd_derma@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Olvera-Suárez A, Zamora-González A, Domínguez-Cherit J, Díaz-González JM. Carcinoma espinocelular metastásico de la región perianal en una paciente inmunodeprimida crónica. Dermatol Rev Mex 2014;58:453-457.

ANTECEDENTES

El carcinoma espinocelular es la segunda neoplasia más frecuente de cáncer cutáneo no melanoma, con incidencia de 20% en la población general.^{1,2} Predomina en zonas fotoexpuestas, afecta predominantemente la cara, el labio inferior, las mejillas, los pabellones auriculares, las extremidades superiores, el dorso de las manos y las piernas y la piel cabelluda. También se observa en las mucosas genital, bucal y anal, aunque la manifestación en este sitio anatómico es inusual. Es más común en hombres, con proporción 3:1. La incidencia aumenta significativamente después de los 50 a 60 años de edad.³

Uno de los factores predisponentes de la aparición del cáncer de piel es el fototipo tipo I y II asociado con la exposición prolongada a la luz solar (rayos UV). Otros factores de riesgo son: ocupacionales, exposición a rayos X, tratamiento con fototerapia, exposición a hidrocarburos y arsénico, agentes infecciosos (en especial virus del papiloma humano), tabaquismo, cicatrices y úlceras crónicas, así como trastornos genéticos (xeroderma pigmentoso, epidermodisplasia verruciforme, albinismo oculocutáneo, disqueratosis congénita y epidermólisis ampollosa distrófica).²⁻⁵

Un factor de riesgo importante es la inmunosupresión, sobre todo en pacientes trasplantados; en estos pacientes la incidencia es 40 a 250 veces más que en la población general. La recurrencia, las metástasis locorregionales y la supervivencia asociada con el carcinoma espinocelular dependen del órgano trasplantado, el trasplante de corazón implica mayor riesgo de incidencia. La recurrencia del carcinoma espinocelular es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos en comparación con inmunocompetentes (39 vs 15% a cinco años de seguimiento); asimismo, tienen mortalidad más

elevada (5% en pacientes postrasplantados vs 1% en inmunocompetentes).^{3,4}

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 51 años de edad, que acudió al servicio de Dermatología por padecer una dermatosis localizada en la región perianal del lado izquierdo, que se distinguía por una neoformación bien delimitada de bordes regulares y elevados, de 3 cm de diámetro y úlcera central. La lesión tenía seis meses de evolución y era dolorosa a la palpación (Figura 1). A la exploración física se palparon ganglios inguinales bilaterales aumentados de volumen, aproximadamente de 1 a 1.5 cm de diámetro.

La paciente tenía el antecedente de síndrome de Evans de 20 años de evolución y púrpura trombocitopénica idiopática de 18 años de evolución en tratamiento con prednisona 40 mg/día y azatropina 100 mg/día, así como ciclofosfamida, vincristina y rituximab en eventos agudos. Además, la paciente tenía lupus eritematoso



Figura 1. Aspecto clínico del carcinoma espinocelular perianal.

generalizado con actividad hematológica, en peritoneo visceral (serosa) y serológico.

El cepillado de la lesión fue positivo para células malignas, por lo que se procedió a tomar biopsia incisional, que reportó un carcinoma epidermoide invasor moderadamente diferenciado. La resonancia magnética pélvica documentó múltiples adenopatías inguinales bilaterales sin infiltración de esfínteres, con lo que el tumor de la paciente se estadificó en T2 N2 M0 EC III (Figuras 2 y 3).

Se inició tratamiento con seis ciclos de quimioterapia con 5-fluorouracilo (5FU) y radioterapia coadyuvante.

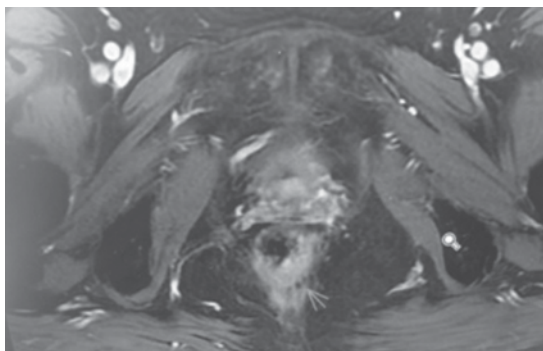


Figura 2. Invasión de la mucosa rectal demostrada por tomografía axial computada.

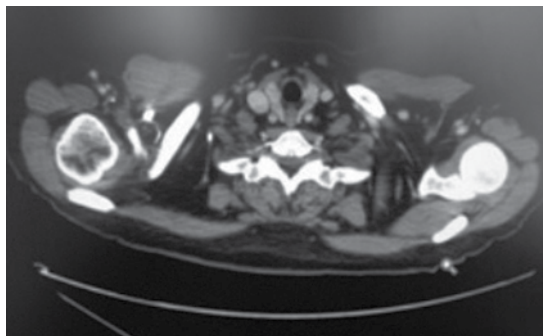


Figura 3. Adenopatías múltiples en la tomografía axial computada pélvica.

Dos años después del tratamiento la paciente se encontraba sin evidencia clínica o radiológica de actividad oncológica (Figura 4).

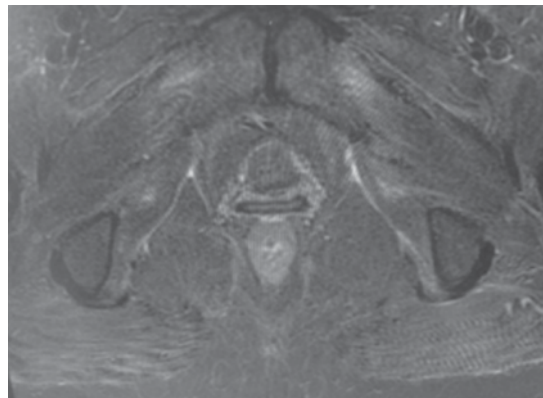


Figura 4. Control radiológico donde ya no se demuestra la invasión perirrectal.

DISCUSIÓN

El carcinoma espinocelular es la segunda neoplasia más frecuente de cáncer de piel no melanoma, afecta predominantemente las áreas fotoexpuestas y la localización perianal es infrecuente; uno de los principales factores de riesgo es la infección por el virus del papiloma humano subtipos 16, 18, 31 y 33 en 70 a 90% de los casos. Sin embargo, se le ha relacionado con el origen y patogenia, pero no con la diseminación metastásica, por lo que no se considera un factor pronóstico.⁶⁻⁸

El carcinoma espinocelular en pacientes con enfermedades crónicas, así como en pacientes inmunosuprimidos, se asocia en más de 40% con riesgo de metástasis. El grosor tumoral es el factor predictor más importante independiente de metástasis en el carcinoma espinocelular: a mayor grosor, mayor riesgo de metástasis.

Las metástasis pueden ser por infiltración local, a través de la fascia o el músculo, o invadir el

perineuro y el espacio perivascular. Ocurren metástasis ganglionares en 0.5 a 10%, que aparecen en meses o años, la frecuencia es más alta en las lesiones de la mucosas labial y genital. La diseminación hematógena y las metástasis viscerales son excepcionales. Tiene un riesgo de 33% de metástasis lesiones escasamente diferenciadas, 45% de lesiones con grosor de más de 4 mm y 47% de lesiones con invasión perineural.^{1,3,4,9}

El tratamiento de elección es la escisión quirúrgica, que depende del tamaño, localización, evolución, edad del paciente, importancia estética y experiencia del cirujano. Tiene supervivencia a cinco años de 90% con mortalidad menor a 1%. Se sugiere margen de seguridad de 4 mm en tumores que midan 2 cm y un margen de seguridad de 6 mm en tumores mayores.^{3,10}

Diversos autores consideran a la radioterapia la primera línea de tratamiento, aunque se han visto recurrencias más agresivas. Por tanto, ésta debe reservarse en pacientes no aptos para intervención quirúrgica, en pacientes con mal estado de salud o ante la imposibilidad de resear la lesión con márgenes libres.^{3,4}

Con la quimioterapia se ha observado aumento en el grado de supervivencia en pacientes con carcinoma espinocelular de alto riesgo. El 5-fluorouracilo es un tratamiento efectivo en pacientes con carcinoma espinocelular de alto riesgo. Se ha obtenido buen resultado con 5-fluorouracilo en combinación con interferón alfa subcutáneo, así como con los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico expresado en carcinomas espinocelulares agresivos.^{4,10}

Con el tratamiento combinado con mitomicina y 5-fluorouracilo se obtiene mayor respuesta, pero en el caso comunicado se decidió tratarla sólo con 5-fluorouracilo debido al alto índice de toxicidad hematológica de la mitomicina,

lo que podría afectar a nuestra paciente por el antecedente de púrpura trombocitopénica idiopática.

CONCLUSIÓN

En relación con el caso descrito, la inmunosupresión crónica por su enfermedad de base fue el factor de riesgo más importante de padecer carcinoma espinocelular en la región perianal (un sitio poco frecuente de este cáncer) y con mayor riesgo de metástasis. A pesar de que la bibliografía reporta que el factor de riesgo más importante de padecer un carcinoma espinocelular en la región anal es la infección por virus del papiloma humano, en este caso no se pudo comprobar.

La estadificación de estos tumores y el tratamiento oportuno y adecuado aumentan la supervivencia de los pacientes con carcinoma espinocelular de alto riesgo.

REFERENCIAS

1. Arenas R. Atlas de Dermatología Diagnóstico y Tratamiento. 4ª ed. México: McGraw-Hill, 2009;730-734.
2. Bologna JL. Dermatology. 3ª ed. Glasgow: Elsevier Saunders, 2012;1773-1792.
3. Martorell-Calatayud A, Sanmartín Jiménez O, Cruz Mojarría J, Guillén Barona C. Cutaneous squamous cell carcinoma: defining the high risk variant. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:367-379.
4. Nuño-González A, Vicente-Martín FJ, Pinedo-Moraleda F, López-Esteban JL. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Actas Dermosifiliogr* 2012;103:567-578.
5. Díaz-González JM, Peniche-Castellanos A, Fierro-Arias L, Ponce-Olivera RM. Skin cancer in adults younger than 40 years at the General Hospital of Mexico. *Gac Méd Méx* 2011;147:17-21.
6. Corbalán-Vélez R, Ruiz-Maciá JA, Brufau C, Carapeto FJ. Cutaneous squamous cell carcinoma and human papilloma virus. *Actas Dermosifiliogr* 2007;98:583-593.
7. Bernat-García J, Morales Suárez-Varela M, Vilata-Corell JJ, Marquina-Vila A. Detection of human papilloma virus in nonmelanoma skin cancer lesions and healthy perilesional skin in kidney transplant recipients and immunocompetent patients. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:286-294.

8. Zakrzewska K, Regalbuto E, Pierucci F, Arvia R, et al. Pattern of HPV infection in basal cell carcinoma and in perilesional skin biopsies from immunocompetent patients. *Viol J* 2012;9:309.
9. Newlands C, Gurney B. Management of regional metastatic disease in head and neck cutaneous malignancy. 2. Cutaneous malignant melanoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;52:301-307.
10. Bonerandi JJ, Monestier S. Carcinoma epidermoide (espinocelular) y sus precursores. *EMC-Dermatología* 2011;45:1-190.

Fundación para la Dermatitis Atópica (FDA) en México

Siendo la dermatitis atópica uno de los padecimientos más prevalentes, crónicos en niños, y que requiere de explicaciones precisas, apoyo a la investigación, para todo eso se creó la Fundación México, tiene como sede al prestigiado Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, y lo lidera su jefa la Dra. Carola Durán McKinster, y está conformado por su selecto grupo de especialistas.

Sus objetivos son claros y precisos, afiliación de pacientes, dar información, conducir talleres, ayuda directa a los pacientes. Su página web es:

<http://www.fundacion-dermatitis-atopica.com.mx/>

Misión y Visión de la FDA

“Su misión. Poner al alcance de los niños mexicanos con Dermatitis Atópica y sus familiares información clara, precisa y profesional sobre qué es, cómo tratar y cómo superar la enfermedad, basados en un enfoque no sólo de salud clínica sino psicológica y social.”

“Su visión. Convertir a la Fundación para la Dermatitis Atópica en la entidad de referencia más relevante del país, para dirigir y orientar tanto a pacientes y familiares, como a otras entidades clínicas y sociales que puedan identificar esta enfermedad en su entorno, a fin de brindar los cuidados clínicos y emocionales de más niños con Dermatitis Atópica, para devolverles una mejor calidad de vida que redunde en una mejor integración y un mejor desempeño de estos pequeños en su entorno social.”

Estomatitis por metotrexato y sus efectos orales a bajas dosis

RESUMEN

La administración de regímenes de metotrexato a dosis bajas como inmunomodulador en el tratamiento de diversas alteraciones autoinmunitarias ha aumentado debido a su efectividad, su bajo costo y su esquema terapéutico sencillo de dosis única semanal. Sin embargo, recientemente se han reportado efectos adversos graves relacionados con su administración, entre ellos la estomatitis. Las úlceras bucales son el efecto adverso oral más frecuente y se relacionan con la falta de administración complementaria de ácido fólico, iatrogenias ocasionadas por errores en la ingestión o interacciones farmacológicas. Comunicamos el caso de una paciente con úlceras orales relacionadas con bicitopenia severa secundarias a toxicidad por metotrexato, que cedió ante la suspensión del tratamiento y la administración complementaria de ácido fólico y de factor estimulante de colonias de granulocitos.

Palabras clave: úlceras orales por metotrexato, mucositis, estomatitis medicamentosa, úlceras orales medicamentosas.

Adameck Abraham Hernández-Collazo¹
Adriana del Carmen Rodríguez-Mena²
María del Rocío Ferrusco-Ontiveros²
Eduardo David Poletti-Vázquez³

¹ Residente de Dermatología.

² Médico adscrito al servicio de Dermatología. Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Zapopan, Jalisco.

³ Profesor, Cátedras teórica y práctica de Medicina Interna y Dermatología. Universidad Autónoma de Aguascalientes y Universidad Cuauhtémoc, plantel Aguascalientes.

Stomatitis Due to Methotrexate and Oral Effects at Low Doses

ABSTRACT

The use of low-dose methotrexate regimens as an immunomodulator in various autoimmune disorders has increased due to its effectiveness, low cost and simple therapeutic scheme of single weekly dose. However, recently there have been reports of serious adverse effects related to their use, including stomatitis. Oral ulcers are the most common oral side effects and can be related to a lack of folic acid supplementation to iatrogenic caused by errors in the intake or drug interactions. We report the case of a patient with oral ulcers related to severe bicytopenia secondary to methotrexate toxicity yielded to treatment discontinuation, folic acid supplementation and granulocyte colony stimulating factor.

Key words: methotrexate oral ulceration, mucositis, drug-induced stomatitis, drug-induced oral ulceration.

Recibido: 27 de febrero 2014

Aceptado: 29 de mayo 2014

Correspondencia: Dr. Adameck Abraham Hernández Collazo
Federalismo norte 3102
45190 Zapopan, Jalisco, México
adam_ck11@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Hernández-Collazo AA, Rodríguez-Mena AC, Ferrusco-Ontiveros MR, Poletti-Vázquez ED. Estomatitis por metotrexato y sus efectos orales a bajas dosis. Dermatol Rev Mex 2014;58:458-464.

ANTECEDENTES

El metotrexato es un fármaco antimetabolito del ácido fólico, cuya prescripción en esquemas terapéuticos a dosis altas ha demostrado eficacia como agente quimioterapéutico en el tratamiento de algunas neoplasias que incluyen: leucemias, linfoma no Hodgkin y escasos tumores sólidos. Recientemente, su administración se ha incrementado en esquemas semanales a dosis bajas por su efecto inmunomodulador en el tratamiento de trastornos altamente inflamatorios, como artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad de Crohn.¹ Su introducción contra padecimientos autoinmunitarios conlleva el ahorro de esteroides y retrasa la administración de citomoduladores con efectos secundarios graves.² Sus beneficios terapéuticos, además de mejorar la supervivencia de los pacientes reduciendo la mortalidad cardiovascular,³ mejoran la calidad de vida y disminuyen la progresión de la enfermedad de manera importante.⁴ Estos éxitos de los esquemas de metotrexato en bajas dosis a largo plazo han incrementado la cantidad de pacientes tratados por médicos reumatólogos y dermatólogos; sin embargo, no están exentos de los efectos secundarios ya conocidos de este fármaco, lamentablemente algunos de ellos poco evaluados en la consulta de seguimiento.¹

Es evidente que su efecto inmunomodulador es inherente a otros efectos, por lo que es imprescindible la valoración clínica y de laboratorio de efectos citostáticos indeseables, principalmente en complejos celulares de rápida reproducción, como la médula ósea y la mucosa gastrointestinal.⁵ Hasta ahora es escasa la bibliografía que describe no sólo la fisiopatología, sino las características clínicas y la evolución de los efectos orales del metotrexato a dosis bajas.^{6,7} Los estudios recientes demuestran su capacidad competitiva al ácido fólico en la acumulación en forma de poliglutamatos, lo que incrementa

no sólo sus efectos terapéuticos, sino también sus efectos secundarios;^{8,9} asimismo, aún es una interrogante su relación permanente con la supresión medular y la temporalidad relacionada,⁵ al igual que la importancia de las infecciones virales y fúngicas oportunistas en la etiopatogenia y progresión de las úlceras orales.^{6,7,10} Otra interrogante se centra en la profilaxis con la administración de ácido fólico, cuya dosis y funcionalidad siguen siendo un dogma.^{11,12} Los efectos orales afectan notablemente la calidad de vida de los pacientes, con úlceras orales sumamente dolorosas que impiden la alimentación y pueden favorecer la progresión de su enfermedad subyacente.^{7,8}

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 76 años de edad, ama de casa, viuda, que vivía sola, que consultó por padecer úlceras orales de 30 días de evolución, con orodinia. Fue valorada por múltiples médicos que iniciaron tratamiento con aciclovir, nistatina y ampicilina sin mejoría, además de agentes oclusivos con ácido hialurónico (Gelclair®) en colutorios. Tenía el antecedente de múltiples enfermedades: hipertensión arterial sistémica de larga evolución, insuficiencia cardíaca secundaria clase funcional 2, artritis reumatoide clase funcional 2 (ACR 1991) en tratamiento con prednisona 20 mg/día, azatioprina 50 mg/día, metotrexato 10 mg en dosis única semanal, sin administración complementaria de ácido fólico y antiinflamatorios múltiples como diclofenaco, aspirina y paracetamol, osteoporosis, hipotiroidismo, depresión y epilepsia controlada con fenitoína desde hacía cinco años.

La exploración de la boca evidenció en el borde del labio inferior (Figura 1), los carrillos, la cara interna de los labios (Figura 2) y el paladar blando (Figura 3), seis úlceras irregulares, de bordes eritematosos, infiltradas en toda su extensión, cubiertas por una membrana blanco-grisácea



Figura 1. Úlceras orales en el bermellón inferior secundarias a estomatitis por metotrexato.



Figura 3. Úlceras con las mismas características de la Figura 2 en el paladar blando.



Figura 2. Úlceras de bordes irregulares, infiltradas y cubiertas por una membrana fibrinoide, nótese la mala higiene bucal y la extensión de las úlceras.

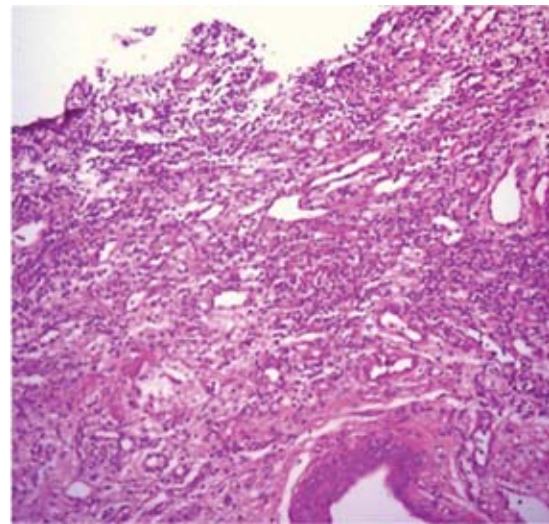


Figura 4. Tinción con hematoxilina y eosina de una úlcera con pérdida del corion e infiltrado liquenoide con dermatitis perivascular superficial y profunda.

(fibrinoidea) que se desprendía a la palpación y de dimensiones de 2 a 4 cm de longitud. La biopsia incisional en huso de una de las lesiones reveló una úlcera inespecífica, con patrón liquenoide, sin epitelio y por debajo del corion un intenso infiltrado inflamatorio de distribución en banda, constituido por numerosos linfocitos y moderados eosinófilos, se descartó acantosis y queratinocitos en hilera de lápidas (Figuras 4 y 5).

La paciente fue hospitalizada por agravamiento orodínico (orodinia) y descompensación de

la epilepsia, ocasionada por el abandono de todos sus tratamientos una semana previa. En sus exámenes de ingreso se encontró anemia macrocítica normocrómica (hemoglobina 8.3 g/dL, hematócrito 24.5%, VCM 101.3 fL, HCM 34.3 pg), leucopenia severa de 0.51 células a

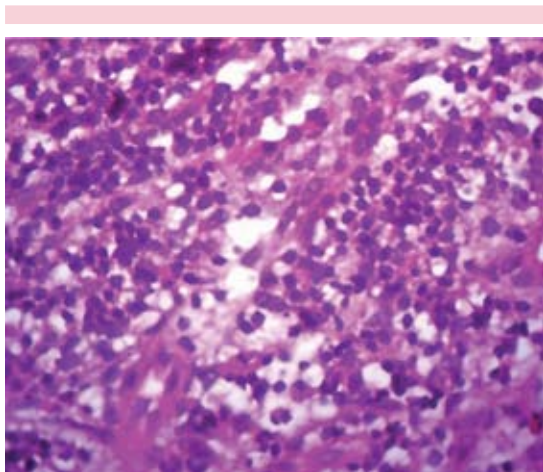


Figura 5. Infiltrado rico en linfocitos y eosinófilos en un patrón liquenoide.

filos 5.4%, linfocitos 69.7%, monocitos 16.6%, eosinófilos 6.7%, basófilos 1.6%), plaquetas 43 y al conteo de reticulocitos con índice corregido de 2% (anemia no regenerativa), pruebas de funcionamiento hepático y química sanguínea sin alteraciones. Se interconsultó al servicio de Hematología, en donde se realizó un aspirado de médula ósea debido a la bicitopenia, que demostró hipocelularidad y células maduras con núcleos alargados y lobulados, lo que llevó al diagnóstico de síndrome de detención medular secundario a mielotóxicos. El interrogatorio dirigido a la forma de ingestión de metotrexato, indicado en cuatro tabletas en dosis única semanal (10 mg), confirmó la administración de dos tabletas de 2.5 mg al día durante dos meses (35 mg semanales). Se continuó la suspensión de metotrexato y se inició tratamiento con ácido folínico a dosis de impregnación de 60 mg e infusión de 15 mg durante 6 horas, tres dosis; además, bolo subcutáneo de filgrastim (5 mcg/kg), dos dosis, con alivio de los síntomas y de las úlceras que desaparecieron en cinco días, y recuperación de las series sanguíneas (bicitopenia), por lo que se decidió su alta tras siete días de estancia hospitalaria.

DISCUSIÓN

El metotrexato es un inmunomodulador y antimetabolito antagonista competitivo del ácido fólico que reduce las concentraciones de tetrahidrofolato, su forma activa actúa por inhibición de las enzimas dihidrofolato reductasa y timidilato sintetasa, que son responsables de la síntesis de ácidos nucleicos, principalmente purinas, funcionando como citostático que inhibe la fase S del ciclo celular, y es justo este mecanismo al que se atribuye la mayor parte de sus efectos adversos. Su indicación oral en esquemas de dosis bajas (7.5 a 25 mg) provee una absorción intestinal de 70%, alcanzando el pico sérico en una hora. Su distribución es universal sin traspasar la barrera hematoencefálica y su excreción es renal, se altera muy levemente por acidificantes de la orina como antiinflamatorios no esteroides (AINEs), probenecid y sulfonamidas.¹ Sin embargo, el estudio de sus interacciones farmacológicas ha revelado la seguridad de su combinación con AINEs, incluidos el diclofenaco y ácido acetilsalicílico,¹³ no así en el caso del clotrimoxazol (trimetoprima y sulfametoxazol) que, debido a sus vías efectoras en las purinas, la combinación es fatal.¹⁴ Sus indicaciones como inmunomodulador en dermatología son vastas; sin embargo, sólo dos son aceptadas por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos: psoriasis y síndrome de Sezary.¹⁵

Los efectos adversos relacionados con metotrexato ocurren en 30 a 80% de los pacientes en cualquier estadio terapéutico, ocasionan que incluso 35% de los pacientes abandonen el tratamiento, tasa mayor de abandono que por ausencia de eficacia.⁶ En estudios prospectivos a largo plazo, los efectos gastrointestinales son los más frecuentes y entre ellos se encuentran: náusea, vómito, malestar abdominal, hipersensibilidad oral, úlceras orales, disgeusia, anorexia, pérdida de peso, dispepsia y diarrea.^{1,6} En 18 ensayos clínicos que evaluaron los efectos ad-

versos por metotrexato, 14% de los pacientes tuvieron efectos orales y de ellos en 3% fueron tan intensos que ocasionaron la suspensión del tratamiento. De estas lesiones, las más frecuentes son úlceras orales principalmente en mujeres, seguidas de candidosis oral e hiperplasia gingival.⁷

Las manifestaciones orales se relacionan con mielotoxicidad debido a que las células de la médula ósea y el aparato gastrointestinal, incluida la mucosa oral, tienen un ciclo celular rápido, lo que las hace especialmente sensibles a la eliminación de bases por la alta demanda de ácido fólico; por tanto, estos tejidos son afectados de manera temprana por fármacos citotóxicos como el metotrexato, que se acumula en el interior de las células en forma de poliglutamatos, lo que ocasiona un efecto citotóxico a largo plazo.^{5,8,9} Esto aumenta característicamente el riesgo en niños y adultos mayores con ciclos celulares irregulares; otros factores de riesgo son el sexo femenino, afecciones orales previas (candidiasis y herpes simple), administración de fármacos que ocasionan xerostomía (razón de momios 10), como los antidepresivos de todas las clases, calcioantagonistas, antihistamínicos y metildopa, conteo de neutrófilos menor a 4 mil células antes de iniciar el tratamiento (razón de momios 3.9) y los polimorfismos genéticos C677T y A1298C con frecuencia en la población mexicana de 44 y 58%, respectivamente; además de la ausencia de administración complementaria de ácido fólico.^{10,16}

Entre los factores de riesgo deben incluirse los sociales, como el apoyo familiar inadecuado o la limitación en la relación médico-paciente que pueden causar errores en la ingestión del tratamiento, el más común es la administración diaria (cuando la indicación es semanal), como lo ocurrido con nuestra paciente, que se expuso a bajas dosis de manera continua diaria y sin la administración complementaria de folatos.^{17,18}

Las características clínicas son inespecíficas; sin embargo, existen datos clínicos orientadores, como adelgazamiento temprano de la mucosa o acentuación de lesiones orales previas (herpes simple o candidiasis) en pacientes con el antecedente farmacológico y la existencia de úlceras crónicas inespecíficas y superficiales de evolución tórpida, muy dolorosas que dificultan la vía oral y que afectan característicamente el bermellón inferior, los bordes laterales de la lengua y el paladar blando.^{6,19} El diagnóstico diferencial debe incluir estomatitis aftosa recurrente, enfermedades autoinmunitarias, incluidas enfermedades ampollosas orales, reacción liquenoide oral, infecciones virales y bacterianas, enfermedad celiaca, agranulocitosis, entre otras.¹⁹ El examen histopatológico no es diagnóstico, porque puede mostrar diversos patrones histológicos poco específicos, como reacción liquenoide, displasia o pseudolinfoma. La biopsia es necesaria para descartar enfermedades inmunoampollosas, por lo que el examen por inmunofluorescencia es un complemento útil.⁶

En los casos de mucositis orales ocasionadas por metotrexato, la actitud terapéutica más eficaz es la suspensión de éste; sin embargo, se relaciona estrechamente con la regresión rápida de los síntomas de artropatía en caso de artritis reumatoide o artritis psoriásica, por tanto, la disminución paulatina del metotrexato es la actitud más aconsejable.⁶ En nuestra paciente la suspensión de este fármaco de manera aguda no causó recidiva de las artralgiás, porque su clase funcional era aceptable. La administración de ácido fólico a dosis de impregnación e infusión durante 48 horas ha revertido rápidamente los síntomas orales junto con la pancitopenia. Entre otros tratamientos administrados están los agentes tópicos conocidos, que únicamente se centran en aliviar los síntomas, como oclusivos (hialuronato de sodio, sucralfato e hidróxido de aluminio), esteroides tópicos, analgésicos orales (enjuagues orales con bencinamida, gel

acuoso de lidocaína, benzocaína o tetracaína) y finalmente los anisépticos tópicos que son poco prescritos debido a su alto efecto contactante.^{6,20}

Hace poco se inició la administración de palifermin, factor de crecimiento de queratinocitos, con buen efecto costo-beneficio, pero efectos secundarios de artralgias, que poco ayudan en estos pacientes con dolor articular crónico.²¹ En nuestra paciente se administró filgrastim, un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) para el tratamiento de los efectos por mielotoxicidad y mucositis, con buen resultado general. Un metanálisis reciente, realizado por la colaboración Cochrane, demostró que el factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con mucositis por citostáticos y el allopurinol son los únicos agentes sistémicos capaces de reducir el tiempo de recuperación de manifestaciones orales en pacientes con esquemas quimioterapéuticos (3.5 días menos que con la administración de agentes tópicos); actualmente se evalúa su administración como agentes tópicos para la prevención de mucositis.^{22,23}

Si bien una de las principales causas de estomatitis por metotrexato es iatrogénica, su abordaje debe centrarse en la prevención de alteraciones orales y mejorar el estado inmunológico previo al inicio del tratamiento, cuidados generales de higiene bucal, que incluyen el uso de cepillos de consistencia suave durante el tratamiento, disciplina en el aseo tres veces al día y antes de dormir, visitas frecuentes al estomatólogo, crioterapia con hielo molido o colutorios con agua fría, evitar la ingestión de alcohol y fumar (por adelgazamiento de la mucosa y xerosis)^{20,24} y finalmente la administración complementaria de ácido fólico, que a pesar de que en seguimientos clínicos su administración no es estadísticamente significativa para la prevención de estomatitis por metotrexato, se sigue prescribiendo en la práctica clínica con diversos esquemas terapéuticos que

van desde la administración de una dosis única semanal de 5 mg o dosis semanales divididas de la misma proporción de metotrexato o a tres veces su dosis, todas ellas con inicio 24 horas después de la administración de metotrexato, sin diferencias estadísticas en la respuesta entre los diversos regímenes.^{2,11,12} Asimismo, como parte de la prevención está mejorar el entendimiento en la relación médico-paciente, evaluar la relación costo-beneficio de los tratamientos de control estricto en pacientes con apoyo familiar deficiente o en pacientes ancianos que viven solos.¹⁸

De la misma manera, resalta el escaso interés en este efecto adverso, que si bien es el más común entre las manifestaciones gastrointestinales, no aparece en el seguimiento que debe realizarse en pacientes tratados con estos esquemas de citostáticos a cualquier temporalidad terapéutica.¹ Por tanto, una vez iniciado el tratamiento con metotrexato, el prescriptor indagará su forma de administración y factibles efectos adversos en pacientes a quienes indica esquemas terapéuticos a dosis bajas. Algunas preguntas intencionadamente dirigidas, como: “explíqueme la forma en que tomará el medicamento” o en pacientes ya tratados “¿en las últimas semanas ha tenido dolor en la boca o úlceras orales?” serán la clave preventiva de diversas desavenencias.

REFERENCIAS

1. Callen J, Kulp- Shorten C. Methotrexate. In: Wolverton SE. Comprehensive dermatologic drug therapy. Indianapolis: Expert consult, 2012;169-181.
2. Deeming GMJ, Colling Wood J, Pemberton MN. Methotrexate and oral ulceration. Br Dental J 2005;198:83-85.
3. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. Lancet 2002;359:1173-1177.
4. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, et al. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2014;10:CD000957.
5. Singh PY, Aggarwal A, Misra R, Argawal V. Low-dose methotrexate-induced pancytopenia. Clin Rheumatol 2007;26:84-87.

6. Kalantzis A, Mashman Z, Falconer DT, Morgan PR, Odell EW. "Oral effects of low-dose methotrexate treatment". *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2005;100:52-62.
7. Silva-Pedrazas CH, Leitao-de-Azevedo MN, Torres SR. Oral events related to low dose methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *Braz Oral Res* 2010;24:368-373.
8. Oliff A, Bleyerx WA, Poplack DG. Methotrexate-induced oral mucositis and salivary methotrexate concentrations. *Cancer Chemother Pharmacol* 1979;2:225-226.
9. Woolf RT, West SL, Arenas-Hernandez M, Hare N, et al. Methotrexate polyglutamates as a marker of patient compliance and clinical response in psoriasis: a single-centre prospective study. *Br J Dermatol* 2012;167:165-173.
10. Negrin RS. Oral toxicity associated with chemotherapy. In: UpToDate, Drews RE (ed). Waltham: UpToDate, 2013.
11. Endresen GK, Husby G. Folate supplementation during methotrexate treatment of patients with rheumatoid arthritis. An update and proposals for guidelines. *Scand J Rheumatol* 2001;30:129-134.
12. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, Austin JS, et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;121:833-841.
13. Colebatch AN, Marks JL, Edwards CJ. Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs including aspirin and paracetamol (acetaminophen) in people receiving methotrexate for inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD008872.
14. Al-Quteimat OM, Al-Badaineh MA. Methotrexate and trimethoprim-sulphamethoxazole: extremely serious and life-threatening combination. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:203-205.
15. Shen S, O'Brien T, Yap LM, Prince HM, McCormack CJ. The use of methotrexate in dermatology: a review. *Australas J Dermatol* 2012;53:1-18.
16. Mena-Ramírez JP, Salazar-Páramo M, Dávalos-Rodríguez IP. Farmacogenómica del metotrexate: estrategia para una terapéutica más individualizada en pacientes con artritis reumatoide. *Gac Méd Méx* 2008;144:449-451.
17. Moisa A, Fritz P, Benz D, Wehner HD. Iatrogenically-related, fatal methotrexate intoxication: a series of four cases. *Forensic Sci Int* 2006;156:154-157.
18. Karch AM, Karch FE. A weekly dosage taken daily. *Am J Nurs* 2003;103:64.
19. Troeltzsch M, von-Blohn G, Kriegelstein S, Woodlock T, et al. Oral mucositis in patients receiving low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: report of 2 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:28-33.
20. Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21:261-265.
21. Schmitdt E, Thoenissen NH, Rudat A, Bieker R, et al. Use of palifermin for the prevention of high dose methotrexate-induced oral mucositis. *Ann Oncol* 2008;19:1644-1649.
22. Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, McCabe M, et al. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD001973.
23. Heina M, Köestler WJ, Raderer M, Steger GG, et al. Decrease of duration and symptoms in chemotherapy-induced oral mucositis by topical GM-CSF: results of a prospective randomised trial. *Eur J Cancer* 2001;37:1994-2002.
24. Gauray K, Goel RK, Shukla M, Pandey M. Glutamine: a novel approach to chemotherapy-induced toxicity. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2012;33:13-20.

Foliculitis por *Malassezia globosa* en un paciente críticamente enfermo

RESUMEN

La foliculitis por *Malassezia* es una entidad poco frecuente en adolescentes y adultos jóvenes inmunocompetentes, también puede afectar a pacientes inmunosuprimidos. Es un padecimiento que se puede confundir con acné vulgar y es clínicamente indistinguible de otras foliculitis, por lo que generalmente se subdiagnostica. Comunicamos el caso de un paciente de 26 años de edad, con antecedente de alcoholismo crónico, que ingresó a terapia intensiva con un cuadro de foliculitis por *Malassezia globosa* diagnosticada clínicamente y comprobada por tinción de Gram y cultivos.

Palabras clave: *Malassezia globosa*, foliculitis, encefalopatía alcohólica, fluconazol.

Armando Lagos¹
Aline Armas²
Rosa María Ponce-Olivera³
Javier Araiza⁴
Alexandro Bonifaz⁴

¹ Residente de Dermatología.

² Médico tutelar.

³ Jefe del Servicio de Dermatología.

⁴ Departamento de Micología.

Servicio de Dermatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Folliculitis Due to *Malassezia globosa* in a Critically Ill Patient

ABSTRACT

Malassezia folliculitis is an uncommon entity in immunocompetent adolescents and young adults, and may also affect immunosuppressed patients. It is an ailment that might be confused with acne vulgaris, and is clinically undistinguishable from other folliculitis, being generally underdiagnosed. We report the case of a 42-year-old male patient with a history of chronic alcoholism which was admitted to intensive care unit presenting a Malassezia globosa folliculitis clinically diagnosed and probed by Gram staining and culture.

Key words: *Malassezia globosa*, folliculitis, alcoholic encephalopathy, fluconazole.

Recibido: 19 de febrero 2014

Aceptado: 13 de junio 2014

Correspondencia: Dr. Alexandro Bonifaz
Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga
Dr. Balmis 148
06720 México, DF
a_bonifaz@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Lagos A, Armas A, Ponce-Olivera RM, Araiza J, Bonifaz A. Folliculitis por *Malassezia globosa* en un paciente críticamente enfermo. Dermatol Rev Mex 2014;58:465-470.

ANTECEDENTES

Las especies de *Malassezia* se asocian con infecciones cutáneas superficiales y sistémicas en pacientes inmunocompetentes e inmunosuprimidos.¹ Entre las condiciones más frecuentes ocasionadas por *Malassezia* spp están la foliculitis, pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica, dermatitis atópica y psoriasis.^{2,3} La foliculitis por *Malassezia* es una entidad subdiagnosticada que habitualmente se confunde con acné vulgar, reacción acneiforme y otras foliculitis bacterianas.^{1,4} Tiene varias complicaciones, entre ellas la más grave es la fungemia que puede relacionarse con infección de catéter y alimentación parenteral.⁵ El tratamiento es variable, pero se ha demostrado mejor respuesta con la combinación de medicamentos orales y sistémicos. Los derivados azólicos proporcionan buenos resultados, el ketoconazol e itraconazol causan buena respuesta; uno de los más prescritos en nuestro medio para el tratamiento de diversas micosis es el fluconazol, aunque comparado con los primeros no ha demostrado alta susceptibilidad *in vitro* ante *Malassezia* spp y su respuesta clínica es variable; sin embargo, tiene alta disponibilidad y se han demostrado resultados benéficos en algunos casos.⁵

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 42 años de edad, originario y residente del Distrito Federal, con antecedente de alcoholismo crónico de 30 años de evolución, diariamente hasta la embriaguez. Una semana previa a su ingreso, posterior a consumir alcohol durante 17 días consecutivos, sufrió caída de su propia altura con contusión directa sobre la región temporooccipital derecha, sin pérdida del estado de alerta. Cuatro días después tuvo fiebre y pérdida del estado de alerta con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. Una semana después fue trasladado a nuestra instancia hospitalaria,

ingresado en estado de coma, con escala de Glasgow de 7 puntos y afebril. Debido al cuadro se ingresó a terapia intensiva. Los resultados de los estudios de laboratorio fueron: triglicéridos 261 mg/dL, albúmina 2.7 g/dL, AST 96 UI/L, ALT 96 UI/L, GGT 100 UI/L, DHL 510 UI/L, amilasa 279 UI/L, lipasa 177 UI/L, sodio 152 mmol/L. Perfil toxicológico: etanol 8.5 mg/dL, tetrahidrocanabinoide positivo y VIH no reactivo. La TAC reportó imagen sin datos de traumatismo craneoencefálico; el electroencefalograma en estupor anormal, por severa disfunción generalizada sin actividad epiléptica, por lo que se diagnosticó coma secundario a encefalopatía alcohólica aguda. Durante su tercer día de estancia en terapia intensiva inició con fiebre de 38°C, sin predominio de horario, con resultados de hemocultivos y urocultivos negativos, y sin datos sugerentes de neumonía por radiografías, y se inició cobertura antibiótica con ceftriaxona y clindamicina. Después de seis días de estancia en terapia intensiva, pasó a cargo del servicio de Neurología, persistiendo febril. Fue valorado por el servicio de Dermatología por padecer una dermatosis diseminada al tronco que afectaba el tórax anterior y los brazos, constituida por pústulas y eritema perifolicular, de cuatro días de evolución (Figuras 1 y 2).

Se tomaron muestras de las pústulas para tinción de Gram, que mostró abundantes estructuras levaduriformes globosas sugerentes de *Malassezia* sp, fue identificada por pruebas bioquímicas y fue negativa para los tensoactivos Tween 20, 40, 60, 80, catalasa positiva y múltiples células globosas, por lo que se identificó a *M. globosa* (Figura 3).

Con este diagnóstico se inició tratamiento con fluconazol a dosis de 6 mg/kg/día (400 mg/día) durante cinco días. A los dos días de haber iniciado el tratamiento con fluconazol intravenoso tuvo remisión de la fiebre y a los cinco días de tratamiento desaparecieron las pústulas (Figura 4).



Figura 1. Foliculitis por *Malassezia*, vista panorámica del paciente.

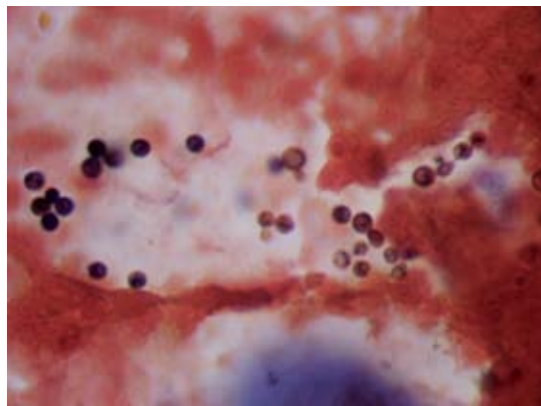


Figura 3. Múltiples levaduras de *Malassezia globosa* (tinción de Gram, 100X).



Figura 2. Acercamiento de las lesiones en el brazo de foliculitis por *Malassezia*.



Figura 4. Imagen postratamiento de las lesiones en el brazo.

DISCUSIÓN

Las especies de *Malassezia* se asocian con infecciones cutáneas superficiales y sistémicas en pacientes inmunocompetentes e inmunosuprimidos.¹ *Malassezia* sp es una levadura lipofílica

que forma parte de la flora normal de la piel del ser humano.^{3,4} La foliculitis por *Malassezia*,

anteriormente llamada foliculitis por *Pityrosporum*, la describieron por primera vez Weary y su grupo en 1969 como una erupción acneiforme secundaria a tratamiento con tetraciclinas.⁴ Es una entidad subdiagnosticada y generalmente confundida con foliculitis bacteriana, acné vulgar y reacción acneiforme;^{1,4} aunque se han observado cuadros de foliculitis por *Malassezia* que ocurren concomitantemente con las dos últimas.⁴ Desde el punto de vista clínico, puede distinguirse del acné y de la reacción acneiforme por la falta de comedones en la primera entidad y cuando ocurren al mismo tiempo, el acné generalmente afecta la cara, mientras la foliculitis afecta el tronco y las extremidades superiores.^{4,6} También se puede confundir con foliculitis por *Candida*, urticaria crónica y otros tipos de foliculitis bacterianas que se observan en pacientes inmunodeprimidos.¹

La foliculitis por *Malassezia* generalmente afecta a adolescentes y adultos jóvenes inmunocompetentes, aunque también se observa en ciertos estados de inmunosupresión, como diabetes mellitus, neoplasias hematológicas, trasplante de médula ósea y de órgano sólido, enfermedad de Hodgkin e infección por VIH,⁴ por ello se considera una infección oportunista.⁷ Algunos factores predisponentes que se asocian con este padecimiento son cirugía de intestino, enfermedad de Crohn, pancreatitis hemorrágica, cáncer y trasplante de médula ósea.^{1,6}

Entre las especies de *Malassezia*, las que producen con mayor frecuencia cuadros de foliculitis son: *Malassezia furfur*, *Malassezia pachydermatis* y *Malassezia globosa*.^{1,4,7} Jang y colaboradores refirieron a *M. restricta* y *M. globosa* como los agentes causales más frecuentes de foliculitis por *Malassezia*.⁸ Los estudios realizados⁹ en piel de personas sanas demostraron que el agente aislado con más frecuencia fue *M. globosa*, localizado principalmente en el tórax y la espalda.⁹ Una característica de *Malassezia* spp,

así como de muchos otros microorganismos, es su actividad hemolítica, que denota su grado de patogenicidad; por ejemplo, en un estudio realizado por Juntachai y su grupo¹⁰ se demostró la actividad hemolítica de *Malassezia* spp; *M. globosa* y *M. restricta* mostraron mayor grado entre las diferentes especies de *Malassezia*. La especie que tiene mayor capacidad hemolítica y, por ende, mayor grado de virulencia es *M. restricta*.¹⁰

En la piel, como parte de la flora normal, se demostró que el más frecuente fue *M. sympodialis*, seguido de *M. globosa* y *M. restricta*.¹¹ Jagielski y su grupo estudiaron los agentes más frecuentes en pacientes sanos, con dermatitis atópica y psoriasis: *M. sympodialis* fue más frecuente en pacientes sanos y con dermatitis atópica, mientras que *M. furfur* lo fue en pacientes con psoriasis. El menos frecuente fue *M. globosa* en los tres tipos de pacientes.¹²

Desde el punto de vista clínico, la topografía afectada más frecuente es la espalda, el tórax y las extremidades superiores (raíces de los brazos),^{1,4,7} zonas en donde predomina la actividad de las glándulas sebáceas.⁶ La morfología consiste en pápulas eritematosas, pequeñas y diseminadas en regiones perifoliculares, que finalmente se vuelven pústulas. Puede manifestarse de manera asintomática o cursar con prurito. La evolución es favorable si se diagnostica y se inicia el tratamiento de manera temprana.⁴

En los estudios de laboratorio podemos encontrar leucocitosis, leucopenia o trombocitopenia.¹³

Una de las complicaciones que puede generar la foliculitis por *Malassezia* es la fungemia o sepsis por *Malassezia*, las más descritas se relacionan con infección de catéteres,⁵ mismas que muestran signos y síntomas poco específicos; los más comunes son fiebre súbita y dificultad respiratoria; los menos frecuentes son bradicar-

dia, letargia, hepatomegalia, esplenomegalia, crisis convulsivas y cianosis.⁴ Puede ocasionar neumonía secundaria a disnea severa y peritonitis en pacientes que se encuentran en diálisis peritoneal.^{5,14} Una de las causas de la fungemia es la aparición de biopelículas o *biofilms*, situación que hace más difícil el tratamiento, se ha comprobado la aparición de éstas en algunas especies de *Malassezia*, pero en particular de *M. pachydermatis* (zoofílica de perros y gatos).¹⁵ Como se puede observar, todas estas complicaciones de las foliculitis por *Malassezia* son muy inespecíficas, con datos clínicos muy vagos y casi siempre se diagnostican fuera de tiempo, por lo que es importante el diagnóstico y tratamiento de esta infección en su fase temprana o de foliculitis.^{4,5}

El diagnóstico de la foliculitis por *Malassezia* debe ser clínico, pero es necesario comprobarlo micológicamente; el examen directo con KOH es de poca utilidad porque es difícil observar las levaduras; en cambio, las tinciones de Gram o Giemsa permiten visualizar con mayor claridad los elementos fúngicos. En los casos en que exista incertidumbre diagnóstica, se puede realizar biopsia en sacabocado, mediante tinciones especiales (PAS o Gram) se observan los cúmulos de levaduras.⁴ Los cultivos deben hacerse en medios micológicos con aceite de oliva o medios especiales, como el Dixon modificado;^{10,14} sin embargo, aportan pocos datos debido a que *Malassezia* spp es flora habitual de la piel grasa, por tanto, su aislamiento es normal.⁴ Otra herramienta de utilidad para diagnosticar foliculitis por *Malassezia* es la luz de Wood, con la que las lesiones se observan con fluorescencia blanca-azulada folicular.¹⁶

El tratamiento puede administrarse vía tópica o sistémica; sin embargo, se ha demostrado mayor efectividad con la segunda o con la combinación de ambas. El tratamiento tópico se administra en casos leves de pacientes inmunocompeten-

tes. Entre ellos está el sulfato de selenio a 2%, glicolato de propileno en agua a 50% y tiosulfato de sodio a 20%. El tratamiento sistémico generalmente está indicado en pacientes con inmunosupresión o con factores de riesgo de padecer alguna de las complicaciones de la foliculitis por *Malassezia*.⁴

Carrillo-Muñoz y su grupo⁵ estudiaron la susceptibilidad *in vitro* contra *Malassezia* spp de varios antimicóticos y demostraron que el fluconazol tiene menor efectividad con una concentración inhibitoria mínima (CIM) mayor a la de los demás; sin embargo, hay reportes de curación clínica. Con base en las concentraciones mínimas inhibitorias, los antimicóticos que demostraron mayor efectividad fueron los azoles, entre ellos: itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, ravuconazol y albaconazol.⁵ La CIM de la anfotericina B fue variable.¹⁷

Nuestro caso, un paciente con encefalopatía alcohólica que cursó con estancia en terapia intensiva, en la que el propio ambiente, la temperatura y la humedad son factores de riesgo de foliculitis por *Malassezia*, además de que recibió tratamiento con antibióticos de amplio espectro, se considera un paciente críticamente enfermo, con inmunosupresión transitoria, que cumplía todo el patrón clínico mencionado de foliculitis por *M. globosa* (pápulas y pústulas foliculares y la topografía clásica). Nuestro caso fue diagnosticado por los datos clínicos y se comprobó micológicamente con tinción Gram; realizamos el aislamiento e identificación del agente etiológico que fue *M. globosa*, que es uno de los principales agentes causales de foliculitis por *Malassezia*.^{1,4,7}

Se decidió la administración de fluconazol intravenoso tomando en cuenta todos los factores de riesgo y la posibilidad de cursar con fungemia o sepsis. A pesar de conocer la poca susceptibilidad de este medicamento contra *Malassezia*

spp, consideramos su inicio por la disponibilidad hospitalaria, a diferencia de otros antifúngicos.⁵ Además, en este paciente se observó adecuada respuesta al tratamiento, con el que desapareció el cuadro febril.

REFERENCIAS

1. Dokos C, Pana Z, Tragiannidis A. *Malassezia* species: A rare cause of invasive fungal infections in immunocompromised patients. *Curr Fungal Infect Rep* 2011;5:18-22.
2. Akaza N, Akamatsu H, Takeoka S, Sasaki Y, et al. *Malassezia globosa* tends to grow actively in summer conditions more than other cutaneous *Malassezia* species. *J Dermatol* 2012;39:613-616.
3. Medina-Castillo DE. Dermatitis seborreica: una revisión. *Dermatología CMQ* 2014;12:135-141.
4. Farris PK, Murina A. *Malassezia* folliculitis. In: Zeichner J. Acneiform eruptions in dermatology. A differential diagnosis. Nueva York: Springer, 2014;9:59-65.
5. Carrillo-Muñoz AJ, Rojas F, Tur-Tur C, De los Ángeles Sosa M, et al. *In vitro* antifungal activity of topical and systemic antifungal drugs against *Malassezia* species. *Mycoses* 2013;56:571-575.
6. Ko JH, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Epidemiologic study of *Malassezia* yeasts in patients with *Malassezia* folliculitis by 26S rDNA PCR-RFLP analysis. *Ann Dermatol* 2011;23:177-184.
7. Bonifaz A. *Micología médica básica*. 4ª ed. México: McGraw-Hill, 2012;366-372.
8. Jang SJ, Lim SH, Ko JH, Oh BH, et al. The investigation on the distribution of *Malassezia* yeasts on the normal Korean skin by 26S rDNA PCR-RFLP. *Ann Dermatol* 2009;21:18-26.
9. Aspiroz C, Moreno LA, Rezusta A, Rubio C. Differentiation of three biotypes of *Malassezia* species on human normal skin correspondence with *M. globosa*, *M. sympodialis* and *M. restricta*. *Mycopathologia* 1999;145:69-74.
10. Juntachai W, Kummasook A, Medapruteep M, Kajiwar S. Identification of the haemolytic activity of *Malassezia* species. *Mycoses* 2014;57:163-168.
11. Kindo AJ, Sophia SK, Kalyani J, Anandan S. Identification of *Malassezia* species. *Indian J Med Microbiol* 2004;22:179-181.
12. Jagielski T, Rup E, Ziolkowska A, Toeske K, et al. Distribution of *Malassezia* species on the skin of patients with atopic dermatitis, psoriasis, and healthy volunteers assessed by conventional and molecular identification methods. *BMC Dermatology* 2014;14:3.
13. Tragiannidis A, Bisping G, Koehler G, Groll AH. Minireview: *Malassezia* infections in immunocompromised patients. *Mycoses* 2010;53:187-195.
14. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:76-98.
15. Curvale-Fauchet N, Botterel F, Legrand P, Guillot J, Bretagne S. Frequency of intravascular catheter colonization by *Malassezia* spp. in adult patients. *Mycoses* 2004;47:491-494.
16. Ruocco E, Baroni A, Donnarumma G, Ruocco V. Diagnostic procedures in dermatology. *Clin Dermatol* 2011;29:548-556.
17. Miceli MH, Días JA, Lee SA. Emerging opportunistic yeasts infections. *Lancet Infect Dis* 2011;11:142-51.

Rosácea fulminante en una paciente con colitis ulcerativa

RESUMEN

La rosácea fulminante, anteriormente conocida como piodermia facial, es una dermatosis poco frecuente que afecta casi exclusivamente a mujeres jóvenes y que se distingue por la erupción repentina de pápulas y pústulas confluentes, así como nódulos y pseudoquistes localizados generalmente en la cara, aunque puede extenderse a otras regiones. La manifestación simultánea de rosácea fulminante y enfermedad inflamatoria intestinal es poco común, existen casos de esa asociación reportados en la bibliografía internacional, pero hasta nuestro conocimiento éste es el primero reportado en México. Se comunica el caso de una paciente con colitis ulcerativa en tratamiento con infliximab, que padeció rosácea fulminante y se describe una posible asociación entre ambas afecciones.

Palabras clave: rosácea fulminante, pioderma facial, colitis ulcerativa.

Francisco Simental-Lara¹
Rosa María Ponce-Olivera²

¹ Dermatólogo adscrito al Hospital General de Zona núm. 29, IMSS. México, DF.

² Jefa del Servicio de Dermatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, México, DF.

Rosacea Fulminans in a Patient with Ulcerative Colitis

ABSTRACT

Rosacea fulminans, formerly called pyoderma faciale, is a rare dermatosis that occurs almost exclusively in young women and is characterized by a sudden eruption of papules and confluent pustules and nodules and pseudocysts usually located on the face, but it can spread to other regions. The simultaneous presentation of rosacea fulminans and inflammatory bowel disease is rare, there are cases of this association reported in the world literature, but to our knowledge it is the first reported in Mexico. We describe a case of rosacea fulminans in a patient with ulcerative colitis treated with infliximab and discuss a possible association between the two conditions.

Key words: rosacea fulminans, pyoderma faciale, ulcerative colitis.

Recibido: 14 de mayo 2014

Aceptado: 5 de agosto 2014

Correspondencia: Dra. Rosa María Ponce Olivera
Servicio de Dermatología
Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga
Dr. Balmis 148
06726 México, DF
doctoraponce@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Simental-Lara F, Ponce-Olivera RM. Rosácea fulminante en una paciente con colitis ulcerativa. Dermatol Rev Mex 2014;58:471-475.

ANTECEDENTES

La rosácea fulminante es una enfermedad poco frecuente de origen desconocido que afecta principalmente a mujeres después de la adolescencia. Se distingue por un brote abrupto y sin pródromos, que consiste en pápulas, pústulas, nódulos confluentes con trayectos fistulosos drenantes en la cara.¹ Se acompaña de eritema y edema pronunciado. Puede decirse que no es una variante de acné conglobata; no obstante, tampoco es una piodermitis, sino que representa una forma extrema de rosácea conglobata de comienzo súbito. Por su analogía con el acné fulminante se le ha llamado rosácea fulminante. La causa de este trastorno aún se desconoce; sin embargo, se han considerado factores vasculares, hormonales e inmunológicos.² Se comunica el caso de una mujer con colitis ulcerativa, sin antecedentes de acné, que padeció un cuadro súbito de rosácea fulminante.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 34 años de edad, soltera, estudiante de inglés, originaria y residente de la Ciudad de México, con diagnóstico de colitis ulcerativa desde 2012. Tenía el antecedente de haber sido tratada con mesalazina oral, 4.5 g diarios, y supositorios de mesalazina cada 12 horas, prednisona a diferentes dosis, que se mantenía en 10 mg/día desde hacía seis meses con control subóptimo, por lo que se agregaron cinco infusiones intravenosas de infliximab, una cada mes; desde hacía dos años recibía complementos de vitaminas B₁, B₂ y B₆.

Acudió a consulta de dermatología por padecer una dermatosis diseminada que afectaba la cabeza en la zona de la frente, la región periocular, las mejillas, el mentón, la región mandibular y el cuello en caras laterales. Se distinguía por pápulas, pústulas, nódulos, trayectos fistulosos, escama, edema y eritema bipalpebral; se observa-

ron algunas telangiectasias en las mejillas y cuatro comedones abiertos en la frente (Figuras 1 y 2).



Figura 1. Pápulas, pústulas y nódulos en la frente, las mejillas y el mentón y eritema y edema bipalpebral.



Figura 2. Nódulos y trayectos fistulosos en la región mandibular y el cuello.

La paciente refirió haber iniciado con la dermatosis un mes antes con la aparición súbita de pápulas y pústulas y eritema en los párpados, por lo que se automedicó con esteroide local y ungüento comercial de neomicina y retinol; al interrogatorio negó antecedentes de acné en la adolescencia y refirió eritema y ardor facial agravados con la exposición solar y el estrés.

Los estudios de laboratorio fueron normales, sólo mostraron anemia normocítica que se adjudicó a las pérdidas rectales debido a la colitis ulcerativa. Se solicitaron estudios de laboratorio para valorar la prescripción de isotretinoína (no se consideró la dapsona por no haber momentáneamente en existencia en México y por su probable efecto colateral de anemia) y se citó a la paciente para toma de biopsia de piel, pero no regresó a su seguimiento. El diagnóstico final, establecido con base en los antecedentes y el cuadro clínico, fue de rosácea fulminante, dermatitis por contacto por neomicina y retinol y erupción acneiforme por esteroides locales.

DISCUSIÓN

En la clasificación clínica de rosácea de la Sociedad Nacional de Rosácea que se realizó en 2004, se excluye a la rosácea fulminante (anteriormente conocida como pioderma facial); en esta clasificación no se le considera subtipo ni variante de la rosácea,³ esto quizá por tener un cuadro clínico y un mecanismo fisiopatogénico diferente al de la rosácea habitual. El término de pioderma facial se usó por primera vez en 1940⁴ para describir casos que no parecían corresponder a acné, sino más bien a una erupción pápulo-nodular confluyente que afectaba la mayor parte de la cara y que tenía otras causas distintas al acné. En 1992 Plewing la consideró una variante agresiva de la rosácea y fue el primero en describir la respuesta a la isotretinoína y a los corticoesteroides como parte del trata-

miento.¹ Hoy día sabemos que esta afección no es acné ni piodermatitis.

Esta dermatosis se diferencia del acné fulminante con base en su curso fulminante en ausencia de síntomas sistémicos, la localización predominantemente facial (aunque también puede haber lesiones extrafaciales) y la ausencia de comedones.⁵ La rosácea fulminante es una entidad poco frecuente de aparición brusca, que afecta principalmente a mujeres jóvenes, aunque también se han descrito casos en hombres.⁶ Los datos clínicos se distinguen por pápulas, pústulas y nódulos, así como trayectos fistulosos drenantes interconectados, a menudo fluctuantes de inicio súbito y de localización preferentemente facial.⁷

Existen reportes que asocian a la rosácea fulminante con la colitis ulcerativa y con la enfermedad de Crohn; también se ha informado la aparición de la rosácea fulminante con reactivación de la enfermedad inflamatoria intestinal.^{8,9} Otras asociaciones han implicado el consumo de vitamina B₆ y B₁₂ semanas previas a la erupción facial,¹⁰ la administración de interferón pegilado alfa-2b y ribavirina,¹¹ el embarazo y los anticonceptivos orales.¹²

El diagnóstico en la paciente se estableció por los datos clínicos, la ausencia de antecedente de acné, el inicio abrupto de la dermatosis y los antecedentes de eritema y ardor facial. Describimos el reporte por su interesante asociación con colitis ulcerativa, esta última de dos años de evolución. Nos queda poco claro si la rosácea fulminante en nuestra paciente representó una manifestación dermatológica de la enfermedad inflamatoria intestinal o si esta asociación fue mera coincidencia. Otro punto que llamó la atención fue el consumo de vitaminas B₁, B₂ y B₆ que le proporcionó el gastroenterólogo y que pudo haber contribuido, como menciona Jansen,⁹ a desencadenar la dermatosis. El hallazgo de los comedones, así como del eritema y la

escama en la cara y el cuello, y más evidente en los párpados, no lo consideramos parte de la rosácea fulminante, sino una erupción acneiforme y una dermatitis por contacto, respectivamente, porque la paciente manifestó haberse aplicado un esteroide de mediana potencia en la cara y un ungüento de neomicina con retinol en los párpados.

A la fecha no se ha encontrado una asociación significativa entre la rosácea y la enfermedad gastrointestinal, se sugiere una posible relación debido a la propensión de los pacientes con rosácea de padecer una respuesta de eritema facial ante estímulos gástricos normales. Se sugiere que *Helicobacter pylori*, un microorganismo gramnegativo que vive en la mucosa gástrica, puede estar implicado en la patogénesis de la rosácea, posiblemente por el aumento de las concentraciones de gastrina que pueden estimular el *flushing*. La expresión de la respuesta inmunitaria, dirigida contra el propio intestino o contra antígenos asociados, como bacterias entéricas, es responsable de generar inflamación en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa. Es probable que los mecanismos inmunitarios también desempeñen cierto papel en la patogénesis de la rosácea. Algunos investigadores han demostrado anergia a la sensibilización con dinitroclorobenceno y depósito de inmunoglobulinas en la unión dermoepidérmica, como en el lupus eritematoso. El infiltrado inflamatorio presente en la rosácea tiene algunas características encontradas en las reacciones de hipersensibilidad. Se sabe que los anticuerpos antinucleares y los anticuerpos contra el colágeno pueden ser producidos por los linfocitos en pacientes con rosácea.¹³

Otro aspecto de interés en el caso comunicado fue la administración de infliximab y la aparición de rosácea. Encontramos un único reporte de rosácea severa después del tratamiento con infliximab en una paciente con colitis ulcera-

tiva;¹⁴ sin embargo, creemos que debido a la baja frecuencia de este evento adverso con el tratamiento anti-TNF α , es poco posible que haya sido el responsable de la reacción cutánea en nuestro caso.

El tratamiento convencional contra la rosácea no es efectivo contra la rosácea fulminante. En la actualidad el tratamiento tópico y sistémico con glucocorticoides por periodos cortos y la administración sistémica de isotretinoína durante varios meses es el tratamiento de elección. Otras alternativas son: tetraciclinas, dapsona y anticonceptivos estrogénicos.² No fue posible evaluar el tratamiento con isotretinoína en nuestra paciente porque no regresó a seguimiento.

CONCLUSIONES

La rosácea fulminante es una entidad dermatológica de causa desconocida, que aún no está bien clasificada y que creemos puede deberse a factores hormonales, inmunológicos y vasculares. Su asociación con la colitis ulcerativa puede deberse a mecanismos inmunológicos compartidos por el intestino y la piel. A pesar de que la rosácea se ha reportado como un efecto adverso de los fármacos anti-TNF α , consideramos que este caso no se asoció con infliximab, aunque debe tenerse presente como un posible efecto secundario de este grupo de medicamentos. El tratamiento con isotretinoína asociada o no con esteroides locales o sistémicos es el de elección.

REFERENCIAS

1. Plewig G, Jansen T, Kligman AM. Pyoderma faciale. A review and report of 20 additional cases: is it rosacea? Arch Dermatol 1992;128:1611-1617.
2. Gutiérrez MP, Barengo MA, Lascano AR. Rosácea fulminans. Presentación de dos casos. Arch Argent Dermatol 2007;57:11-13.
3. Wilkin J, Dahl M, Detmar M. Standard classification of rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. J Am Acad Dermatol 2002;46:584-587.

4. O'Leary PA, Kierland RR. Pyoderma faciale. Arch Dermatol Syphilol 1940;41:451-462.
5. Fender AB, Ignatovich Y, Mercurio MG. Pyoderma faciale. Cutis 2008;81:488-490.
6. Smith LA, Meehan SA, Cohen DE. Rosacea fulminans with extrafacial lesions in an elderly man: successful treatment with subantimicrobial-dose doxycycline. J Drugs Dermatol 2014;13:763-765.
7. Sanz-Motilva V, Martorell A, Rivera R. Rosácea fulminans por corticoides tópicos. Rev Med Chile 2012;140:637-639.
8. Sigl I, Bauerdorf R. GranulomatoË se Rosacea assoziiert mit Colitis ulcerosa: 2 Fallbeispiele. Z Hautkr 1989;64:499-502.
9. Dessoukey MW, Omar MF, Dayen HA. Pyoderma faciale manifestation of inflammatory bowel disease. Int J Dermatol 1996;35:724-726.
10. Jansen T, Romiti R, Kreuter A, et al. Rosacea fulminans triggered by high-dose vitamins B₆ and B₁₂. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001;15:484-485.
11. Jensen SL1, Holmes R. Rosacea fulminans associated with pegylated interferon alpha-2B and ribavirin therapy. J Drugs Dermatol 2003;2:554-556.
12. Ferahbas A, Utas S, Mistik S. Rosacea fulminans in pregnancy: case report and review of the literature. Am J Clin Dermatol 2006;7:141-144.
13. Romiti R, Jansen T, Heldwein W. Rosacea fulminans in a patient with Crohn's disease: A case report and review of the literature. Acta Derm Venereol 2000;80:127-129.
14. Kosmidou M, Gaitanis G, Nomikos K. Severe rosacea in a patient on infliximab for ulcerative colitis: pathophysiological considerations. Acta Derm Venereol 2009;89: 222-223.

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOPATOLOGÍA

SERVICIO DE DERMATOPATOLOGÍA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

Requisitos para presentar la solicitud como candidato al curso de especialización y residencia en **Dermatopatología**:

1. Ser dermatólogo con reconocimiento universitario o estar cursando el último año de la especialidad de Dermatología.
2. Presentar solicitud por escrito dirigida a la **Dra. Patricia Mercadillo Pérez**, profesora titular del Curso Universitario de la Especialidad en Dermatopatología, Jefa del Servicio de Dermatopatología, Hospital General de México O.D. Tel./fax: 50043845 y 55433794.
3. Anexar a la solicitud Curriculum Vitae.
4. Entrevista con el Profesor Titular del curso. La documentación debe entregarse en el periodo del 01 de agosto al 30 de septiembre del 2014.
5. Se seleccionan dos candidatos.
6. El curso tendrá una duración de dos años, iniciando el primero de marzo y concluyendo el último día de febrero. El curso es de tiempo completo con una duración diaria de ocho horas.

Se extenderá diploma Universitario de la Especialización en Dermatopatología por la Universidad Nacional Autónoma de México

Sección realizada por residentes del Departamento de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González

Jinnestal CJ, Belfrage E, Back O, Schmidtchen A, Sonesson A. Skin barrier impairment correlates with cutaneous *S. aureus* colonization and sensitization to skin-associated microbial antigens in adult patients with AD (La disfunción de la barrera cutánea correlaciona con la colonización por *S. aureus* y la sensibilización a antígenos de microorganismos asociados con la piel en adultos con dermatitis atópica). Int J Dermatol 2014;53:27-33.

Antecedentes: la dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica. Su prevalencia es de 2 a 10% en adultos y de 15 a 30% en niños. Su patogenia incluye defectos de la barrera cutánea y alteraciones de la inmunidad innata y adaptativa. Algunos factores agravantes son: estrés, infección y alérgenos.

Objetivo: investigar la relación entre la función de la barrera cutánea, la colonización por *S. aureus* y la sensibilización a microorganismos asociados con la piel en adultos con dermatitis atópica.

Pacientes y método: se reclutaron 30 adultos con dermatitis atópica y 10 controles sanos. Se valoró la severidad del eccema y se cuantificó la pérdida transepidérmica de agua (transepidermal water loss, TEWL). Se tomaron muestras cutáneas para la identificación cualitativa y cuantitativa de *S. aureus*. Se midieron las concentraciones de IgE sérica total y específica para *S. aureus*.

Resultados: de los pacientes con dermatitis atópica, la pérdida transepidérmica de agua fue mayor en los que fueron positivos para *S. aureus* ($p < 0.05$). La pérdida transepidérmica de agua es directamente proporcional a la carga bacteriana

($p = 0.018$). En los pacientes sensibilizados a los tres microorganismos investigados (*S. aureus*, *Malassezia* y *Candida*), la pérdida transepidérmica de agua fue mayor que en los sensibilizados a ninguno, uno o dos de ellos.

Conclusiones: en los pacientes con dermatitis atópica, la disfunción de la barrera cutánea promueve la colonización de la piel por microorganismos como *S. aureus*. La carga bacteriana elevada puede facilitar la penetración de antígenos de microorganismos, lo que resulta en sensibilización. Estos resultados ilustran la importancia de la colonización bacteriana y la sensibilización a alérgenos derivados de microorganismos en la patogénesis del eccema.

Paulina Fernández Rueda

Böckle BC, Stanarevic G, Sepp NT. Detection of Ro/SS-A antibodies in lupus erythematosus: What does it mean for the dermatologist? (Detección de anticuerpos Ro/SS-A en lupus eritematoso: ¿qué significa esto para el dermatólogo?) J Am Acad Dermatol 2013;68:385-394.

Antecedentes: los anticuerpos Ro/SS-A frecuentemente se encuentran en pacientes con enfermedades del tejido conectivo. El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune sistémica; algunos padecen únicamente lupus eritematoso cutáneo y otros resultan con afección en órganos internos. Los anticuerpos Ro/SS-A son detectados frecuentemente en las variantes fotosensibles de lupus eritematoso.

Objetivo: determinar la prevalencia de lesiones específicas y no específicas de lupus eritematoso en pacientes con anticuerpos Ro/SS-A positivos.

Pacientes y método: el universo de este estudio fue de 12,374 pacientes, de los que 215 fueron Ro/SS-A ab+. El diagnóstico de lupus eritematoso cutáneo se realizó de acuerdo con la clasificación de Gillian y Sontheimer; se hizo correlación histopatológica en todos los casos, excepto en dos casos de lupus eritematoso medicamentoso; el estudio inmunológico se realizó por inmunoensayo enzimático no competitivo, utilizando antígenos recombinantes.

Resultados: la relación mujer:hombre fue de 6.7:1; 213 pacientes de 215 eran caucásicos; la edad media de detección de Ro/SS-A fue de 45 años; las manifestaciones fueron: en piel 88%, anticuerpos antinucleares 79.5%, artralgia 69%, fotosensibilidad 57%, linfopenia 77.2% y leucopenia 52%. Los pacientes con anticuerpos antinucleares negativos, Ro/SS-A + tuvieron mayor prevalencia de lupus eritematoso cutáneo, en comparación con los que tenían lupus eritematoso sistémico (77.2 vs 22.7%, $p<0.0001$) y tuvieron mayor edad de detección: 50 vs 45 años ($p=0.002$). Además, se encontró que un tercio de las mujeres jóvenes con lupus eritematoso asociado con anticuerpos Ro/SS-A tenían afección renal.

Conclusión: la variante de lupus eritematoso cutáneo con anticuerpos Ro/SS-A detectados a cierta edad es predictor de afección de órganos internos.

Fernando López Vázquez

Avilés Izquierdo JA, Cano Martínez N, Lázaro Ochaíta P. Epidemiological characteristics of patients with cutaneous lupus erythematosus (Características epidemiológicas de los pacientes con lupus eritematoso cutáneo). Actas Dermosifiliogr 2014;105:69-73.

Antecedentes: el lupus eritematoso es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmunitaria

con un amplio espectro clínico y evolutivo. Existen pocos estudios de las características de los pacientes con lupus eritematoso exclusivamente cutáneo.

Objetivo: describir las características epidemiológicas, clínicas e inmunológicas de una serie de pacientes diagnosticados con lupus eritematoso cutáneo.

Pacientes y método: se analizaron los datos referentes a todos los pacientes mayores de edad, diagnosticados con lupus eritematoso cutáneo, atendidos entre el 1 de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2011 en un hospital de tercer nivel.

Resultados: 101 pacientes se incluyeron en el estudio. La edad media al momento del diagnóstico fue de 40 años; 84% eran mujeres que representaron 94% de las formas subagudas. El 79% de las formas crónicas discoides se localizó exclusivamente en la cabeza y el cuello, mientras que 97% de las formas subagudas se localizó en el tronco. Las formas agudas tuvieron positividad en los títulos de anticuerpos antinucleares, anti-ADN, anti-Sm y anti-RNP; los anticuerpos anti-Ro y anti-La predominaron en las formas subagudas; 17 pacientes tuvieron más de un subtipo de lupus eritematoso cutáneo; 15 (88%) de estos pacientes recibieron tratamiento con inmunosupresores frente a 44 (52%) de 84 pacientes que tuvieron un solo subtipo de lupus eritematoso cutáneo.

Conclusiones: los pacientes pertenecientes a los distintos subtipos de lupus eritematoso cutáneo tuvieron características clínicas e inmunológicas diferenciadoras. Existe una importante proporción de pacientes con distintos subtipos de lupus eritematoso cutáneo que suelen necesitar tratamientos con inmunosupresores orales para el control de su enfermedad.

Rosa Adoración López González

Van Geel N, Bosma S, Boone B, Speeckaert R. Classification of segmental vitiligo on the trunk (Clasificación de vitiligo por segmentos en el tórax). Br J Dermatol 2014;170:322-327.

Antecedentes: el vitiligo segmentario se distingue por una distribución unilateral y localizada. Se ha propuesto una clasificación del vitiligo facial, pero hasta el momento no existe una clasificación de las lesiones localizadas en el tronco.

Objetivo: realizar una clasificación segmentaria evaluando el patrón de distribución de las lesiones localizadas en el tórax.

Material y método: estudio retrospectivo, observacional, de 106 lesiones de vitiligo, que evaluó el patrón de distribución con clasificación subsecuente de los subtipos recurrentes.

Resultados: se observó mayor frecuencia del vitiligo segmentario en la región ventral (85.8%), en el lado lateral (52.8%) y en la región posterior del tórax (36.8%). Con base en las similitudes de los patrones de distribución se categorizó a las lesiones en seis distintos subtipos: los tipos 1, 2 y 3 afectan la porción superior del tórax, los tipos 4 y 5, la porción media, y el tipo 6, la región inferior. De todas las lesiones segmentarias de vitiligo, 67.9% correspondió a alguno de estos subtipos. El tipo de lesión más frecuente fue el subtipo 3 (22.6%), con patrón en forma de V en el tercio superior del tórax, seguido del subtipo 5 (17.9%), con patrón de banda en la región lateral, y del subtipo 6 (13.2%), con patrón rectangular de despigmentación en el tercio inferior del tórax.

Conclusiones: se sugiere una nueva clasificación de seis subtipos del vitiligo segmentario en el tronco, que permita categorizar la mayor parte de los patrones, lo que en las lesiones tempranas puede tener importancia pronóstica.

Ana María Gama Méndez

Graells J, Ojeda RM, García-Cruz A. Effect of imiquimod as compared with surgery on the cancerization field in basal cell carcinoma (Efecto del imiquimod comparado con la intervención quirúrgica en el campo de cancerización en el carcinoma basocelular). Actas Dermosifiliogr 2014;105:53-59.

Antecedentes: los pacientes con carcinoma basocelular tienen riesgo de padecer carcinomas basocelulares subsiguientes. El imiquimod podría reducir este riesgo por medio de su efecto en el campo de cancerización.

Objetivo: examinar la capacidad del imiquimod para reducir los carcinomas basocelulares subsiguientes.

Método: estudio de cohorte retrospectivo efectuado con pacientes con carcinomas basocelulares tratados en nuestro centro entre 2003 y 2011. Se establecieron dos grupos según fueron tratados: intervención quirúrgica o imiquimod. Se comparó entre ambos grupos la aparición de nuevos carcinomas basocelulares, se analizó la proximidad del segundo carcinoma basocelular respecto al primero (localización, mismo territorio linfático, misma región anatómica u otro territorio) y el tiempo transcurrido entre el primero y el segundo tumor. Para el análisis de los datos se usaron estudios de supervivencia.

Resultados: se revisaron 623 pacientes: 550 (88.3%) tratados con intervención quirúrgica, 2 con crioterapia y 71 (11.4%) con imiquimod; 227 pacientes (36.4%) tuvieron un segundo carcinoma basocelular (38.2% en el grupo de intervención quirúrgica vs 23.9% en el grupo que recibió imiquimod, $p = 0.02$). La función de riesgo (*hazard ratio*) de sufrir un segundo carcinoma basocelular cuando los pacientes fueron tratados con intervención quirúrgica, en comparación con imiquimod, fue de 2.13 (1.28-3.53). El imiquimod mostró menor riesgo de

tener un segundo carcinoma basocelular local, regional y en territorio linfático.

Limitaciones: la naturaleza retrospectiva del estudio y el número de pacientes tratados con imiquimod.

Conclusiones: el tratamiento del carcinoma basocelular con imiquimod podría reducir el riesgo de segundos carcinomas basocelulares. Este efecto podría permanecer incluso durante dos años y aparecería en los campos de cancerización local, regional y linfático. Creemos que el concepto de campo de cancerización debe extenderse no sólo a un área local, sino también regional y linfática.

Yevher Lorena Barrón Hernández

Fett N, Haynes K, Probert KJ, Margolis DJ. Five-year malignancy incidence in patients with chronic pruritus: A population-based cohort study aimed at limiting unnecessary screening practices (Incidencia de neoplasias a cinco años en pacientes con prurito crónico: estudio de cohorte poblacional dirigido a limitar prácticas innecesarias de tamizaje). J Am Acad Dermatol 2014;70:651-658.

Antecedentes: la incidencia de neoplasias en pacientes con prurito crónico y piel sana se desconoce.

Objetivo: valorar la razón de riesgo de la incidencia de neoplasias en general y neoplasias clasificadas por subtipo en pacientes con prurito crónico durante cinco años posteriores al diagnóstico.

Método: estudio de cohorte poblacional realizado en la Red de Mejora en Salud, en el que 8,744 pacientes con prurito crónico se compararon *versus* 3,1580 pacientes sin prurito crónico, basado en sexo, edad y ocupación. Los

resultados primarios fueron razón de riesgo de neoplasias y razón de riesgo de distintos subtipos de neoplasias.

Resultados: la razón de riesgo ajustada de la incidencia de neoplasias en pacientes con prurito crónico fue de 1.14 (IC 95%: 0.98-1.33). La razón de riesgo de la incidencia de neoplasias hematológicas y de vías biliares en pacientes con prurito crónico fue de 2.02 (IC 95%: 1.48-2.75) y de 3.73 (IC 95%: 1.55-8.97), respectivamente. La incidencia de neoplasias hematológicas y de colangiocarcinoma en pacientes con prurito crónico fue de 0.0016 y 0.0003 por persona/año, respectivamente.

Limitantes: potencial para errores en la clasificación y detección de sesgos.

Conclusiones: el prurito crónico sin cambios cutáneos es factor de riesgo de neoplasias hematológicas y de vías biliares no diagnosticadas, pero no de otras neoplasias. La incidencia global de estas neoplasias en pacientes con prurito crónico es muy baja.

Miren Lorea Cárdenas Hernández

Lin J, Han S, Cui L, Song Z, et al. Evaluation of dermoscopic algorithm for seborrheic keratosis: a prospective study in 412 patients (Evaluación del algoritmo dermatoscópico de la queratosis seborreica: estudio prospectivo de 412 pacientes). J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28:957-962.

Antecedentes: la mayor parte de las queratosis seborreicas pueden ser diagnosticadas fácilmente con dermatoscopia; algunas lesiones pueden imitar otras enfermedades y carecen de criterios típicos dermatoscópicos. La validación del algoritmo diagnóstico y la comprensión de la dermatoscopia en la queratosis seborreica son necesarios.

Objetivos: evaluar los criterios dermatoscópicos, definir patrones dermatoscópicos y optimizar el algoritmo diagnóstico de la queratosis seborreica en una amplia serie de casos.

Pacientes y método: se incluyeron 412 pacientes de manera prospectiva, con un serie consecutiva, no seleccionada, de 416 queratosis seborreicas clínicamente sospechosas. Todas las lesiones fueron visualizadas con dermatoscopia, se analizaron los patrones y características dermatoscópicas. Se realizó un diagnóstico histopatológico independiente cegado, así como el diagnóstico dermatoscópico de cada lesión.

Resultados: se analizaron 416 lesiones. Al utilizar los diagnósticos histopatológicos como el patrón de referencia, el algoritmo de dos pasos logra sensibilidad de 79.1%, especificidad de 78.3% ($p < 0.01$) e índice de κ de 0.223. Un algoritmo optimizado que combina falta de color azul-gris o azul-blanco, demarcación nítida, la estructura mica-like y de color amarillento con el algoritmo de dos pasos demostró sensibilidad de 95.7%, especificidad de 78.3% ($p < 0.001$) e índice κ de 0.594. El análisis de patrones reveló 12 patrones dermatoscópicos. Las lesiones elevadas tuvieron principalmente el patrón de fisuras-crestas, patrón papilar-exofítico, criptas y patrón mica-like; las lesiones planas tuvieron principalmente patrón sin estructura y el patrón de coral-like.

Conclusiones: la queratosis seborreica puede tener una variedad de patrones y características dermatoscópicas. La combinación de falta de color azul-gris o azul-blanco, demarcación nítida, la estructura mica-like y de color amarillento con el algoritmo de dos pasos podría mejorar la precisión diagnóstica.

Anika Ruiz Hernández

Barnes M, Van L, DeLong L, Lawley LP. Severity of cutaneous findings predict the presence of

systemic symptoms in pediatric maculopapular cutaneous mastocytosis (La gravedad de los hallazgos cutáneos predice la aparición de síntomas sistémicos en la mastocitosis cutánea maculopapular pediátrica). *Pediatr Dermatol* 2014;31:271-275.

Aunque el pronóstico de la mastocitosis cutánea maculopapular, también conocida como urticaria pigmentosa, es normalmente benigno, hacen falta evidencias para predecir de manera fiable los casos con riesgo de manifestaciones sistémicas asociadas. Con el fin de identificar marcadores clínicos que ayuden a un mejor tratamiento y pronóstico se realizó una revisión retrospectiva de las historias médicas de niños diagnosticados con mastocitosis cutánea maculopapular, así como un seguimiento en la consulta médica o por teléfono.

De 67 pacientes, 57% eran niños y la edad media al inicio de la enfermedad fue de 4.5 meses. El número máximo de lesiones de mastocitosis cutánea maculopapular fue de 1 a 10 en 16%, de 11 a 30 en 33%, de 31 a 50 en 25%, de 51 a 100 en 6% y más de 100 en 20% de los sujetos. El 46% de los niños manifestaba picor en las lesiones, 34% enrojecimiento y 25% sensación de quemazón. Los síntomas sistémicos incluían diarrea (22%), dolor abdominal (15%), sibilancias o disnea (13%), vómitos (10%), dolor óseo (10%), cefaleas (8%), tos (10%), rinorrea (8%), irritabilidad (6%) y anafilaxia (1.5%). El análisis de regresión lineal multivariante reveló que el número máximo de lesiones ($p=0.02$) y el número de síntomas cutáneos ($p<0.01$) fueron factores de predicción significativos de síntomas sistémicos, luego de controlar por edad de inicio, localización corporal implicada y sexo.

Por tanto, la correlación entre los hallazgos cutáneos y los síntomas podría ayudar a los médicos a identificar a los pacientes con mastocitosis

cutánea maculopapular con justificación para evaluación y tratamiento sistémicos.

Érika Rodríguez Lobato

Johnson ME, Zhu F, Li T, Wu H, et al. Absolute lymphocyte count: A potential prognostic factor for Merkel cell carcinoma (Conteo absoluto de linfocitos: un factor pronóstico potencial de carcinoma de Merkel). *J Am Acad Dermatol* 2014;70:1028-1035.

Antecedentes: el conteo absoluto de linfocitos es un valor de laboratorio comúnmente obtenido durante los protocolos de estudio de pacientes con carcinoma de Merkel.

Objetivo: reportar la repercusión pronóstica del conteo de linfocitos como valor sustituto del estado inmunológico en casos de carcinoma de Merkel.

Material y método: se realizaron conteos en 64 pacientes con carcinoma de Merkel un mes antes de su procedimiento quirúrgico o de recibir quimioterapia o radiación.

Resultados: la media de supervivencia de esta cohorte fue 97 meses. En el caso de los pacientes con conteo menor de 1.1 cél/mm^3 fue de 18.8 vs 110.1 meses para aquéllos con conteos celulares mayores ($p = 0.002$). El análisis multivariado de la supervivencia tomó en cuenta: sexo, estado, quimioterapia coadyuvante, malignidad hematológica e inmunosupresión, que demostró el valor pronóstico del conteo absoluto de linfocitos con valor $p = 0.03$. La supervivencia libre de enfermedad a 36 meses en sujetos con conteos menores de 1.1 cél/mm^2 fue de 26.9% vs 64.4% para pacientes con conteos mayores ($p = 0.01$), por lo que se le descarta como predictor de estados libres de la enfermedad.

Conclusiones: el conteo absoluto de linfocitos se asocia con la media de supervivencia, pero no con la supervivencia libre de enfermedad, al tomar como punto de corte el valor de 1.1 cél/mm^3 .

Julieta Carolina Corral Chávez

Piedra negra, una curiosidad micológica

Black Piedra, a Mycological Curiosity

Guadalupe Chávez-López¹
Roberto Estrada¹
Guadalupe Estrada²
Alexandro Bonifaz³

¹ Servicio de Dermatología y Micología, Hospital General de Acapulco, Gro., SS.

² Unidad Académica de Medicina, Universidad Autónoma de Guerrero.

³ Micología, Servicio de Dermatología del Hospital General de México.

La micología médica con los años se ha incrementado de manera importante con un mayor número de profesionales que se interesan por esta rama de la microbiología; sin embargo, hay micosis que, por su rareza, son en muchas ocasiones información de libros o artículos publicados en revistas, que nos permiten saber que existen, pero éstas no son comunes en la consulta, especialmente los que nos dedicamos a la clínica. Tal es el caso de la piedra negra, micosis superficial, crónica y asintomática que afecta el pelo de la piel cabelluda, formando nódulos negros y duros.¹ Es producida por un hongo denominado *Piedraia hortae*, hongo dematiáceo y ascosporado, relativamente frecuente de zonas tropicales y húmedas, se han reportado casos en Centro y Sudamérica, especialmente en países como Panamá, Colombia, Venezuela y Brasil. Se ha descrito en los indios Zores en el Amazonas y en México es una entidad rara con reportes aislados procedentes del sureste del país.²

Comunicamos el hallazgo fortuito de piedras negras en una peluca de pelo natural que permaneció guardada durante dos años en una habitación cerrada, ubicada junto al mar, con humedad superior a 90% y calor ambiental elevado, no medible (Figura 1). Tenía un aspecto cenizo, así como múltiples nódulos blancos a simple vista que daban una tonalidad opaca al pelo, pero al observar los pelos al microscopio, tenían una coloración oscura, formando un abultamiento en la corteza del pelo. Al examen directo se encontraron abundantes nódulos de tonalidad marrón, dispuestos a todo lo largo con una textura áspera. Al examen directo observamos abultamientos marrón oscuro, y en algunos una banda central, constituida por tejido pseudoparenquimatoso, que conformaba la ascomata, sin ascosporas (fase inicial), de color negro y de aproximadamente 4 mm de diámetro, siguiendo un trayecto vermiforme (Figuras 2 y 3).

Se cultivó en medio de Sabouraud dextrosa agar con antibióticos (Mycosel®) y Sabouraud dextrosa agar, creciendo sólo en este



Figura 1. Aspectos generales de los pelos parasitados, que se observan macroscópicamente como nódulos de piedra blanca.

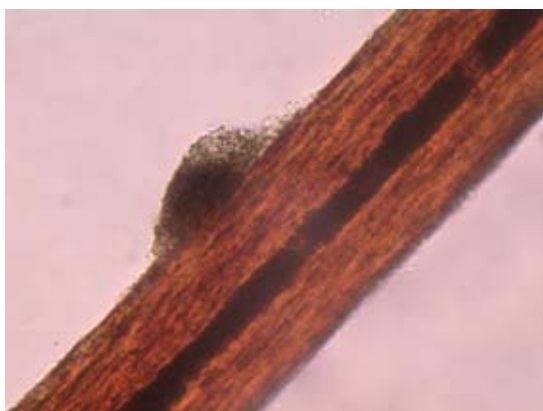


Figura 2. Concreción o nódulo de piedra negra.

último; a las 24 h se observaron macroscópicamente colonias de color blanco, que con seco débil 10X, del microscopio, se observa un micelio negro, vellososo, que emerge de la nodulación adosada al pelo; es importante remarcar que de esta colonia no se observan formas específicas

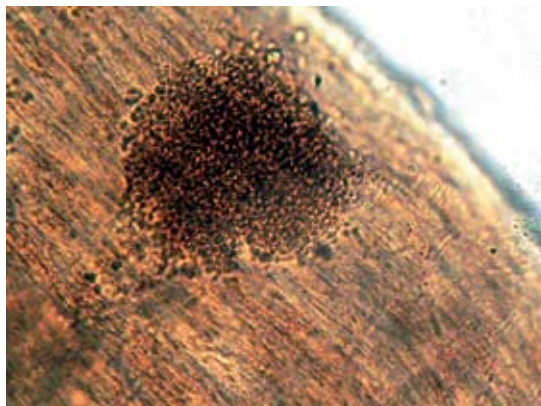


Figura 3. Inicio de formación de tejido seudoparenquimatoso.

anamórficas y es justamente la “saprofitación” del pelo la que identifica al hongo (Figura 4).



Figura 4. Formación de la colonia negra filamentosa en medio de Sabouraud agar.

No es de extrañar el aislamiento de esto en una peluca natural, pues justamente Beigel (1865) observó por primera vez nódulos blanquecinos que correspondieron a una piedra blanca, a diferencia de nosotros que la observamos de la forma negra. Es importante mencionar que al cambiar el ambiente en que se encontraba la peluca y que se mantuvo en una bolsa de plástico para realizar los estudios mencionados, al término de una semana la cantidad de los nódulos disminuyó aproximadamente en 50%.

Consideramos importante comunicar esta rareza micológica de piedra negra en una peluca debido a que no encontramos ningún caso semejante en otras publicaciones y aunque algunos textos refieren comunicaciones en México, no encontramos ninguna referencia específica.

La ciudad de Acapulco, Guerrero, tiene un clima tropical casi todo el año y durante el verano se acentúan las condiciones de calor que va de 28 a 32°C con máxima de 38°C y humedad relativa media de 75%; no obstante las condiciones ideales para el desarrollo de esta infección, no hemos encontrado casos clí-

nicos en pacientes. La adherencia de la piedra a este objeto en condiciones especiales permitió formar el microambiente necesario para el desarrollo de este agente. La infección del pelo humano por *Piedraia hortae* destruye las capas cuticulares del cabello y es capaz de penetrar profundamente en la corteza, la parasitación del pelo se describe y se compara con la producida por otros hongos, la degradación paulatina de la queratina en la corteza, junto con la organización compactada de los nódulos, se cree son las principales razones que garantizan la larga supervivencia del hongo y la cronicidad de la enfermedad.³ Este caso en particular nos alerta a diagnosticar otros posibles casos en nuestro ámbito.

REFERENCIAS

1. Schwartz RA. Superficial fungal infections. Lancet 2004;364:1173-1182.
2. Bonifaz A, Gómez-Daza F, Paredes V, Ponce RM. Tinea versicolor, tinea nigra, white piedra and black piedra. Clin Dermatol 2010;28:140-145.
3. Figueras MJ, Guarro J, Zaror L. Ultrastructural aspects of hair digestion in black piedra infection. J Med Vet Mycol 1997;35:1-6.

Estimados editores de *Dermatología Revista Mexicana* (DRM), por medio de la presente me dirijo a Uds. con el propósito de comentar acerca del artículo que escribe la Dra. Ana Domínguez en DRM, vol. 58, Núm. 2 marzo-abril 2014, titulado Historia de la dermatoscopia, en el que señala que una servidora y el Dr. Ricardo Quiñones empezaron en el año 2002 a introducir la dermatoscopia en México. Esta información es incorrecta ya que quien inició con dicha técnica fue el Dr. Charles Meuregh y colaboradores reportando su trabajo en 1978; más tarde, el Dr. Homero Mireles en 1996 publica el primer Atlas y en el año 1999, la difundió a través del primer curso internacional de dermatoscopia, que desde entonces y de manera ininterrumpida se realiza en la Ciudad de México. En el año 2007 el Dr. Quiñones lleva a cabo el primer curso en la ciudad de Guadalajara, del que una servidora es titular y ponente durante tres años consecutivos; más tarde en el 2010 decidiendo unir esfuerzos, ambos junto con otros integrantes fundamos la Sociedad Nacional de Dermatoscopia S.C., misma que el Dr. Quiñones disuelve en 2013 por así convenir a sus intereses.

Agradezco mucho su atención.

Dra. Blanca Carlos O
*Presidenta de la Sociedad Nacional
de Dermatoscopia*

Estimados Editores:

Con respecto a la observación de la Dra. Carlos sobre el artículo de la Historia de la dermatoscopia, señalando que el artículo dice “que ella y el Dr. Quiñones empezaron en el año 2002 a introducir la dermatoscopia en México es incorrecta”, efectivamente es incorrecto, ya que el artículo dice textual que los esfuerzos conjuntos de los doctores Carlos y Quiñones hicieron posible la realización de 18 cursos internacionales de Dermatoscopia en Guadalajara y la Ciudad de México.

El artículo no menciona que dichos colegas hayan sido los introductores de la técnica en nuestro país, ni tampoco menciona el desglose de cuántos y cuáles fueron los cursos llevados a cabo en una u otra ciudad, así como tampoco la disolución de la Sociedad, por lo que de estos últimos puntos no creo que haya necesidad de responder a estas observaciones.

Dra. Ana Elena Domínguez Espinosa

Tercer informe de Dermatología Comunitaria 2014

Third Report of Community Dermatology 2014

Dr. Roberto Augusto Estrada Castañón

Acapulco, Guerrero

Agosto de 2014

Los días 11 y 12 de julio de este año, el programa Dermatología Comunitaria México efectuó su tercera actividad en la Costa Chica del estado de Guerrero, consistente en el curso de Dermatología básica y la jornada de atención dermatológica y adiestramiento a los asistentes al curso.

Tuvimos el privilegio de contar con la participación del Presidente de la Fundación Internacional para la Dermatología, el Prof. Roderick Hay, que viajó desde la ciudad de Londres para acompañarnos, como cada año, para apoyar las actividades del programa. Se invitó a ocho estudiantes del quinto semestre de la carrera de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara y por Dermatología Comunitaria, la Dra. Guadalupe Chávez L y el que esto escribe (Figura 1).

La Secretaría de Salud del Estado de Guerrero se encargó de organizar el curso y convocó al personal de salud del primer nivel de atención en la Costa Chica. Se llevó a cabo en las instalaciones de la jurisdicción, en la ciudad de Ometepepec, y estuvo coordinado eficientemente por el Dr. Ofelio Ramos Alcocer, directivo del Departamento de Enseñanza e Investigación Estatal, que convocó a los asistentes a poner su mejor esfuerzo. Se logró reunir a 42 médicos y 14 enfermeras que trabajan en los diferentes centros de atención del área. Se les aplicó



Figura 1. Doctores Hay, Chávez y Estrada con alumnos de medicina.

una evaluación inicial y al final del curso para medir el grado de beneficio obtenido y en el análisis comparativo de ambas evaluaciones, el promedio inicial de la calificación de los asistentes fue de 4.4 y el final de 7.2, con índice de aprovechamiento de 2.8. Creemos que para un curso intensivo de seis horas, con una revisión rápida de los padecimientos más frecuentes que tienen que ver en su práctica diaria, el resultado fue satisfactorio. Se pudo apreciar el interés de los asistentes con preguntas e intervenciones frecuentes. Debemos reconocer que el personal de salud de la Costa Chica y sus directivos se han destacado cada año por el interés y participación en nuestras actividades (Figura 2).



Figura 2. Asistentes al curso.

Al día siguiente, sábado 12 de julio, el personal del DIF Estatal coordinó, como en ocasiones anteriores, bajo la dirección del QBP Leonel Gutiérrez y el apoyo de la Secretaría de Salud local, la Jornada de Atención Dermatológica en la población de Cuajinicuilapa, ubicada a 40 minutos de Ometepepec. Días antes el DIF y la Secretaría de Salud invitaron a la población local y de las áreas vecinas a ser atendidos por padecimientos de la piel. La actividad se efectuó en el Hospital Básico de la comunidad de la Secretaría de Salud (Figura 3).



Figura 3. Jornada en el Hospital Cuajinicuilapa.

Aunque se atendieron más de 300 pacientes, sólo se pudieron registrar los datos de 221 que exponemos:

Distribución por sexo: 155 pacientes del sexo femenino y 66 del masculino.

Distribución por grupos de edad: 72 menores de 18 años, 120 de 19 a 60 años y 29 mayores de 60 años.

Distribución por ocupación: 73 amas de casa, 24 campesinos, 23 estudiantes; otras ocupaciones con menor número fueron: enfermeras, artesanos, empleados y profesionistas.

Las 10 dermatosis diagnosticadas con más frecuencia fueron: escabiasis 16, liquen crónico 15, acné 14, pitiriasis versicolor 14, pitiriasis alba 12, vitíligo 12, melasma 11, dermatitis seborreica 8, sudamina 7 y prurigo por insectos 7. Otras dermatosis menos frecuentes fueron: fotodaño, psoriasis, melanosis calórica, intertrigos calóricos, verrugas virales, dermatofitosis y molusco contagioso y tres nevos melanocíticos gigantes. Se tomaron cinco biopsias, tres a pacientes de micetoma diagnosticados en la jornada (Figura 4) y confirmados como actinomicetomas por



Figura 4. Actinomicetoma en el abdomen.

la Dra. Sonia Toussaint, dermatopatóloga del Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González, que nos ha ofrecido generosamente el procesamiento y análisis de los casos enviados por Dermatología Comunitaria sin costo alguno. Las otras biopsias fueron de un nevo (Figura 5) y de un caso de lepra tuberculoide.



Figura 5. Nevo melanocítico gigante.

Se tomaron tres muestras para confirmar las dermatofitosis, que resultaron positivas.

Pese a la intensidad de la radiación solar que priva en las áreas costeras, no encontramos carcinomas cutáneos; cabe observar que la población de la región visitada es predominantemente de piel oscura; es el área de mayor concentración

de afromexicanos, lo que nos lleva a preguntarnos si esto tendrá relación con el hecho de ser el área donde hemos encontrado la mayor parte de los eumicetomas reportados;^{1,2} la más alta en la República Mexicana (11%). En jornadas dermatológicas previas efectuadas en la misma Costa Chica, en las comunidades de Copala, San Marcos y el área Amuzga de Xochistlahuaca encontramos pacientes con esporotricosis, lepra (lepromatosa y dimorfa), tuberculosis cutánea, diferentes genodermatosis y múltiples manifestaciones de daño solar, incluidos prurigos actínicos.

El CILAD, a cargo del Dr. Jorge Ocampo, y la Asociación de Dermatólogos Panameños nos invitaron a participar a principios de septiembre en una actividad de Dermatología Comunitaria que se realizará en Panamá. En su oportunidad daremos a conocer los resultados.

La Sociedad Mexicana de Dermatología y nuestro programa están organizando para octubre la cuarta actividad de Dermatología Comunitaria en el estado de Oaxaca. Invitamos a los interesados a registrarse con antelación porque el traslado, alojamiento y detalles logísticos nos imponen limitaciones en el número de participantes.

Del 10 al 13 de septiembre la Academia Mexicana de Dermatología efectuará, en la ciudad de Puebla, el XXI Congreso, Jornadas en Provincia. Fuimos invitados a exponer el miércoles 10, en el Simposio de Dermatología Tropical y Comunitaria, nuestra experiencia y temas relacionados con los padecimientos que se ven en las áreas tropicales. Esperamos contar con su asistencia.

Agradecemos un vez más a todos los interesados, que afortunadamente hemos visto incrementar, su participación y asistencia. Recientemente en el Simposio de Enfermedades Olvidadas del

XXVI Congreso de la Sociedad Mexicana de Dermatología, efectuado en León, Guanajuato, insistimos que el privilegio de ayudar a los que poco o nada tienen no debe ser privativo de organización o grupo alguno, sino compromiso de todas las asociaciones médicas, tanto dermatológicas como de cualquier otra rama del saber médico.

REFERENCIAS

1. Estrada R, Chávez G, Estrada G, Paredes S. Specialized dermatological care for marginalized populations and educations at the primary care level: is community dermatology a feasible proposal? *Int J Dermatol* 2012;51:1345-1350.
2. Chávez G, Arenas R, Pérez-Polito A, et al. Micetomas eumicéticos por *Madurella mycetomatis*. Informe de seis casos. *Rev Iberoam Micol* 1998;15:90-93.

Normas para autores

- Los artículos deben enviarse por correo electrónico (lalonzo.revistaderma@gmail.com; a_bonifaz@yahoo.com.mx; articulos@nietoeditores.com.mx) junto con el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal. El formato de cesión de derechos puede descargarse de la página www.nietoeditores.com.mx. Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa por escrito del editor.
- El manuscrito comprende:
 - Títulos completos y cortos en español e inglés, nombres y apellidos del o los autores, la adscripción de cada uno (institución, hospital, departamento o servicio) vinculada con el motivo del trabajo (no se aceptan títulos honoríficos o pasados: expresidente, miembro Titular o Emérito de tal cual institución, Academia o Sociedad), dirección postal completa (calle, colonia, delegación o municipio, estado y código postal), teléfono fijo (incluida la clave lada) y correo electrónico del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.
 - Resumen.** El resumen es la parte medular del artículo porque es la más leída, por tanto, debe ser la más cuidada. Los artículos originales llevarán resúmenes estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos sean análogas a las partes del artículo (Antecedentes, Material y método, etc.). Los resúmenes no deberán exceder 250 palabras. Los resúmenes de los artículos de revisión y de los casos clínicos también deben escribirse en español e inglés.
 - Palabras clave,** en inglés y en español, basadas en el MeSH (*Medical Subject Headings*); para obtenerlas consulte la página www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm
 - El texto del artículo original está integrado por las siguientes secciones:

Antecedentes. Texto breve, no mayor de 50 líneas (de 65 caracteres cada una) que permita al lector ubicarse en el contexto del tema investigado, por qué es relevante estudiarlo, quiénes lo han estudiado y cómo. En el último párrafo de este apartado debe consignarse el **Objetivo** del estudio que, invariablemente, debe verse reflejado en los **Resultados**.

Material y método. En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Enseguida se especifican los aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración. Deben mencionarse los métodos de comprobación utilizados y el porqué de su elección (χ^2 , T de Student, etc.) así como los programas de cómputo aplicados y su versión.

Resultados. Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes.

Discusión. Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Debe establecerse el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.

El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definieron éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por incompreensión. Los símbolos sí están permitidos (L, kg, g, cm, dL, etc.) pero no las abreviaturas, sobre todo cuando no son internacionales o multilingües. No existen dudas para los acrónimos: ADN, HDL, LDL, VLDL, mmHg, etc.
 - Figuras y cuadros.** Se utilizará el término figura para citar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas. Se utilizará el término cuadro para citar por igual los cuadros y las tablas.
 - Pueden agregarse anexos con cuestionarios o encuestas utilizados durante la investigación.
 - Pueden incluirse agradecimientos.
- Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo. Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel.
- Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:

Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).

Sólo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.

La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".
- Dentro del archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final después de las referencias.
- Cuando los cuadros o figuras se obtengan de otro medio impreso o electrónico, deberá adjuntarse la carta de autorización de la institución donde se publicaron. Excepto los casos que carezcan de derecho de autor.
- Las siglas o abreviaturas de los cuadros o figuras se especificarán al pie de los mismos.
- Las referencias deben enumerarse consecutivamente según su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación "insertar referencia" del menú principal de Word. Deben omitirse comunicaciones personales, en cambio, sí se permite la expresión "en prensa" cuando un trabajo se ha aceptado para publicación en alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, deberá citarse como "observaciones no publicadas". Cuando en una referencia los autores sean más de **cinco** se consignarán los primeros cuatro y el último seguido de la palabra y *col.* o *et al* (si es en inglés).

Ejemplos

Publicación periódica

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

Libro

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St Louis: Mosby, 2002;210-221.

Capítulo de libro

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Volgestein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill, 2002;93-113.

Base de datos o sistemas de recuperación en internet

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996 (consultado 2007 Feb 1). Disponible en <http://www.folkmed.ucla.edu/>.

Artículos de revistas en internet

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006;145(1):62-69. Disponible en <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

Información obtenida en un sitio de internet

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 (Actualizado 2006; consultado en 2007 Feb 23). Disponible en <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

9. Se aconseja que en las referencias bibliográficas se incluyan citas de autores mexicanos o latinoamericanos.

Instrucciones para autores

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

- TÍTULO DEL ARTÍCULO:

- NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES:

- LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS.
- TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE SER ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN DERMATOLOGÍA REVISTA MEXICANA, LOS DERECHOS DE AUTOR SERÁN TRANSFERIDOS A LA REVISTA.

- NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:

NOMBRE

FIRMA

- VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE

FIRMA

LUGAR: _____ FECHA: _____