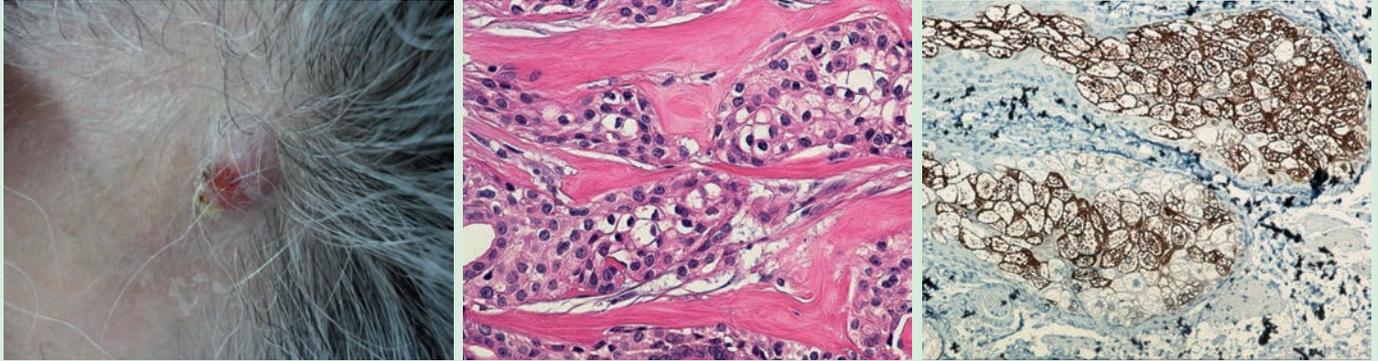


# Dermatología

ISSN-0185-4038

Revista mexicana



Hidradenoma nodular de células claras (ver página 336)

## EDITORIAL

- 311 ¿Cuál es el estado actual de *Dermatología Revista Mexicana*?  
¿Hacia dónde vamos?  
*Alexandro Bonifaz, Lourdes Alonzo Romero, Clemente A Moreno Collado*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

- 313 Posible anticipación genética en familias cubanas con acné conglobata  
*Raquel Rojas Bruzón, Guillermo Martínez Valdés, Luis Almaguer Mederos*
- 319 Activación de células mononucleares humanas de sangre periférica *in vitro* con *Candida albicans* (levadura) viva o muerta, y péptidos liberados al medio  
*Alejandro Palma Ramos, Laura Estela Castrillón Rivera, Diana Emma Becerril Parra, José Roberto González Pacheco, Rubén Zamora Alvarado, Carmen Padilla Desgarenes*
- 330 Manifestaciones cutáneas en niños en los primeros 100 días posteriores al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas  
*Dulce María Angulo Álvarez, Alba T Hernández Guerrero, Nancy Pulido Díaz*
- 336 Hidradenoma nodular de células claras  
*Ely Cristina Cortés Peralta, Luciano Domínguez Soto, Elisa Vega-Memije*
- 342 Tratamiento de verrugas anogenitales en niños con imiquimod crema al 5%  
*Carolina Guadalupe Palacios López, Jorge Peniche, Amelia Peniche, Ernestina Neri, Patricia Mercadillo, Elzier Manuel González Gómez, Francisco Durazo Quiroz*

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 350 Biopelículas fúngicas\*  
*Laura Estela Castrillón Rivera, Alejandro Palma Ramos, María del Carmen Padilla Desgarenes*
- 362 La unidad pilosebácea y su relación con la resistencia a la insulina en pacientes con acné\*  
*María Emilia del Pino Flores*

## CASOS CLÍNICOS

- 371 Adalimumab para el tratamiento de la enfermedad de Behçet  
*Fernando Jorge Abaroa Cantú, Sagrario Hierro Orozco, Víctor Jaimes Hernández, Rosa María Zazueta López*
- 378 Candidiasis mucocutánea crónica  
*Karla Reyes Delgado, Aidé Tamara Staines Boone, Mario Amaya Guerra, Diana González Cabello, Jorge García Campos, Luz María Sánchez Sánchez, Cristina Rodríguez Padilla*
- 382 Alteraciones del pelo inducidas por quimioterapia  
*Alba Lorena Posligua Albán, María Teresa de Jesús Vega González, Karen Santos Alcívar*
- 389 Dermatitis de contacto alérgica a los acrilatos  
*José Eduardo Campos Arceo, Ana Rita Rodrigues Barata, Luis Conde Salazar*
- 394 Líquen escleroso y atrófico vulvar  
*Abraham B Alfaro Sánchez, Rubén F Casados Vergara*
- 398 Larva migrans cutánea  
*María Elena Cárdenas Perea, José Luis Gándara Ramírez, Othón Rafael Cruz López, Elías Pezzat Said, Marco Antonio Pérez Hernández*

## CASO PARA DIAGNÓSTICO

- 401 Nódulos blancos en el pelo  
*Juan Antonio Vázquez Velo, Roberto Arenas*

## 404 RESÚMENES

## CARTAS AL EDITOR

- 410 *Leon Neumann*
- 411 *Josefina Carbajosa Martínez*
- 413 *Patricia Chang*
- 415 *Patricia Chang, Carlos Mendoza*

## 417 FE DE ERRATAS

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

# 5

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 57 • Septiembre-octubre 2013

Órgano de la Sociedad Mexicana de Dermatología y de la Academia Mexicana de Dermatología  
[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)



# ACADEMIA MEXICANA DE DERMATOLOGÍA, A.C.

## A G E N D A 2 0 1 3

14

SEP

Sesión mensual. Tema: Acné  
Sede: Hotel Marquis  
Reforma  
Salones Conde y Duque  
Ciudad de México

13-16

NOV

X Congreso Bienal de  
Dermatología  
Sede: Centro de  
Convenciones,  
Guanajuato, Gto.

19

OCT

Sesión mensual. Presentación  
de trabajos de ingreso  
Sede: Ciudad de México

7

DIC

Sesión cultural, homenaje al  
Dr. Jaime Ferrer Bernat y  
bienvenida a miembros de  
nuevo ingreso  
Sede: Ciudad de México

2

NOV

Foro de residentes  
Sede: Ciudad de México



# *Dermatología*

Revista mexicana

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 57

SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2013

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



## ACADEMIA MEXICANA DE DERMATOLOGÍA

Fundada en 1952

**Editor:** Dr. Clemente A. Moreno Collado

**Co-editor:** M. en C. Alexandro Bonifaz Trujillo

*Mesa directiva 2011-2013*

**Presidenta** Dra. Rosa Elba Benuto Aguilar  
**Vicepresidenta** Dra. Blanca Carlos Ortega  
**Secretaria** Dra. Heidi Muñoz Hink  
**Tesorerera** Dra. Ma. Emilia del Pino Flores  
**Pro-Secretario** Dr. Jorge L. Moreno González  
**Pro-Tesorero** Dr. Daniel Asz Sigall

### Consejeros

Dr. Roberto Arenas Guzmán, Dr. Clemente A. Moreno Collado,  
Dr. Francisco Pérez Atamoros, Dra. Laura Juárez Navarrete

### Comité de Honor y Justicia

Dr. Atalo Alanís Ortega, Dr. Luciano Domínguez Soto, Dr. Jaime Ferrer Bernat,  
Dra. Ma. Teresa Hojyo Tomoka, Dr. Charles Meurehg Haik, Dr. Fernando Montes  
de Oca Monroy, Dr. León Neumann Scheffer, Dr. Jorge Ocampo Candiani

### Comité Científico

Dr. Gilberto Adame Miranda, Dr. Mario Alva Valencia, Dr. Leonardo Álvarez Paque, Dra. Ma. Isabel Arias Gómez, Dra. Leticia Boeta Ángeles, Dr. Ramón Felipe Fernández Martínez, Dr. Enrique F García Pérez, Dra. Rosa María Lacy Niebla, Dra. Ma. del Carmen Magaña Ramírez, Dra. Esperanza Martínez Soto, Dra. Rosa María Ponce Olivera, Dra. Ma. Bertha Torres Álvarez, Dr. Vicente Torres Lozada, Dra. Sonia Toussaint Caire, Dra. Ma. Elisa Vega Memije

### Comité de Ingreso

Dra. Josefina Carbajosa Martínez, Dra. Julieta Ruiz Esmenjaud,  
Dr. José Gerardo Silva Siwady

### Vocales

Dra. Addy Gladys Arceo Nuñez, Dra. María Elena Arrocha Mendoza, Dra. Sonia Aviña González, Dr. Francisco Castillo Villarruel, Dr. José D. Cerón Espinosa,  
Dr. Víctor Javier Leal Ascencio, Dra. Carmen Leticia Martínez Pérez,  
Dra. Martha E. Ornelas Reynoso

### Comité de Aavales

Dra. Judith Domínguez Chérit, Dra. Carola Durán McKinster

## 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  
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

## COMITÉ EDITORIAL

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

Dra. Ma. Elisa Vega Memije  
Dra. Rosa Elba Benuto Aguilar  
Dr. Charles Meurehg  
Dra. Josefina Carbajosa Martínez

Dra. María del Carmen Padilla Desgarenes  
Dr. Armando Medina Bojórquez  
Dra. Angélica Beirana Palencia  
Dr. José A Seijo Cortéz

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  
Dr. Felipe de la Cruz

Dr. Luciano Domínguez  
Dr. Roberto Estrada  
Dr. Óscar Germes Leal  
Dr. Amado González M.  
Dra. Sagrario Hierro Orozco  
Dr. Pedro Lavalle

Dr. Benjamín Moncada  
Dr. Clemente Moreno C  
Dra. Josefina Novales  
Dra. Gisela Navarrete Franco  
Dr. Jorge Ocampo Candiani  
Dra. Yolanda Ortiz

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 Alfonzo (Venezuela), Dra. Elda Giansante (Venezuela),  
Dr. Luis Conde-Salazar (España), Dr. Carlos García (Estados Unidos), Dr. Juan Carlos López Alvarenga (Estados Unidos)

---

# Dermatología

Revista mexicana

volumen 57, Núm. 5, septiembre-octubre, 2013

---

## CONTENIDO

## CONTENTS

### EDITORIAL

- 311 **¿Cuál es el estado actual de *Dermatología Revista Mexicana*? ¿Hacia dónde vamos?**  
*Alexandro Bonifaz, Lourdes Alonzo Romero, Clemente A Moreno Collado*

### EDITORIAL

- 311 **Which is the Current State of *Dermatología Revista Mexicana*? Where Are We Going?**  
*Alexandro Bonifaz, Lourdes Alonzo Romero, Clemente A Moreno Collado*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 313 **Posible anticipación genética en familias cubanas con acné conglobata**  
*Raquel Rojas Bruzón, Guillermo Martínez Valdés, Luis Almaguer Mederos*
- 319 **Activación de células mononucleares humanas de sangre periférica *in vitro* con *Candida albicans* (levadura) viva o muerta, y péptidos liberados al medio**  
*Alejandro Palma Ramos, Laura Estela Castrillón Rivera, Diana Emma Becerril Parra, José Roberto González Pacheco, Rubén Zamora Alvarado, Carmen Padilla Desgarenes*
- 330 **Manifestaciones cutáneas en niños en los primeros 100 días posteriores al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas**  
*Dulce María Angulo Álvarez, Alba T Hernández Guerrero, Nancy Pulido Díaz*
- 336 **Hidradenoma nodular de células claras**  
*Ely Cristina Cortés Peralta, Luciano Domínguez Soto, Elisa Vega-Memije*
- 342 **Tratamiento de verrugas anogenitales en niños con imiquimod crema al 5%**  
*Carolina Guadalupe Palacios López, Jorge Peniche, Amelia Peniche, Ernestina Neri, Patricia Mercadillo, Elzier Manuel González Gómez, Francisco Durazo Quiroz*

### ORIGINAL ARTICLES

- 313 **Possible Genetic Anticipation in Cuban Families Affected by Acne Conglobata**  
*Raquel Rojas Bruzón, Guillermo Martínez Valdés, Luis Almaguer Mederos*
- 319 **Activation of Human Mononuclear Cells of Peripheral Blood *in Vitro* with *Candida albicans* (Yeast) Alive or Dead, and Peptides Released into the Environment**  
*Alejandro Palma Ramos, Laura Estela Castrillón Rivera, Diana Emma Becerril Parra, José Roberto González Pacheco, Rubén Zamora Alvarado, Carmen Padilla Desgarenes*
- 330 **Skin Manifestations in Children in the First 100 Days after Allogenic Transplantation of Hematopoietic Stem Cells**  
*Dulce María Angulo Álvarez, Alba T Hernández Guerrero, Nancy Pulido Díaz*
- 336 **Clear Cell Nodular Hidradenoma**  
*Ely Cristina Cortés Peralta, Luciano Domínguez Soto, Elisa Vega-Memije*
- 342 **Treatment of Anogenital Warts in Children with Imiquimod Cream 5%**  
*Carolina Guadalupe Palacios López, Jorge Peniche, Amelia Peniche, Ernestina Neri, Patricia Mercadillo, Elzier Manuel González Gómez, Francisco Durazo Quiroz*

*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](mailto: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](http://www.nietoeditores.com.mx)

**ARTÍCULOS DE REVISIÓN**

- 350 **Biopelículas fúngicas**  
*Laura Estela Castrillón Rivera, Alejandro Palma Ramos, María del Carmen Padilla Desgarenes*
- 362 **La unidad pilosebácea y su relación con la resistencia a la insulina en pacientes con acné**  
*María Emilia del Pino Flores*

**CASOS CLÍNICOS**

- 371 **Adalimumab para el tratamiento de la enfermedad de Behçet**  
*Fernando Jorge Abaroa Cantú, Sagrario Hierro Orozco, Víctor Jaimes Hernández, Rosa María Zazueta López*
- 378 **Candidiasis mucocutánea crónica**  
*Karla Reyes Delgado, Aidé Tamara Staines Boone, Mario Amaya Guerra, Diana González Cabello, Jorge García Campos, Luz María Sánchez Sánchez, Cristina Rodríguez Padilla*
- 382 **Alteraciones del pelo inducidas por quimioterapia**  
*Alba Lorena Posligua Albán, María Teresa de Jesús Vega González, Karen Santos Alcívar*
- 389 **Dermatitis de contacto alérgica a los acrilatos**  
*José Eduardo Campos Arceo, Ana Rita Rodrigues Barata, Luis Conde Salazar*
- 394 **Liquen escleroso y atrófico vulvar**  
*Abraham B Alfaro Sánchez, Rubén F Casados Vergara*
- 398 **Larva migrans cutánea**  
*María Elena Cárdenas Perea, José Luis Gándara Ramírez, Othón Rafael Cruz López, Elías Pezzat Said, Marco Antonio Pérez Hernández*

**CASO PARA DIAGNÓSTICO**

- 401 **Nódulos blancos en el pelo**  
*Juan Antonio Vázquez Velo, Roberto Arenas*

**RESÚMENES**

**CARTAS AL EDITOR**

- 410 *Leon Neumann*
- 411 *Josefina Carbajosa Martínez*
- 413 *Patricia Chang*
- 415 *Patricia Chang, Carlos Mendoza*

**FE DE ERRATAS**

**REVIEW ARTICLES**

- 350 **Fungal Biofilms**  
*Laura Estela Castrillón Rivera, Alejandro Palma Ramos, María del Carmen Padilla Desgarenes*
- 362 **Pilosebaceous Unit and its Relation to Insulin Resistance in Patients with Acne**  
*María Emilia del Pino Flores*

**CLINICAL CASES**

- 371 **Treatment of Behçet Disease with Adalimumab**  
*Fernando Jorge Abaroa Cantú, Sagrario Hierro Orozco, Víctor Jaimes Hernández, Rosa María Zazueta López*
- 378 **Chronic Mucocutaneous Candidiasis**  
*Karla Reyes Delgado, Aidé Tamara Staines Boone, Mario Amaya Guerra, Diana González Cabello, Jorge García Campos, Luz María Sánchez Sánchez, Cristina Rodríguez Padilla*
- 382 **Hair Disorders Induced by Chemotherapy**  
*Alba Lorena Posligua Albán, María Teresa de Jesús Vega González, Karen Santos Alcívar*
- 389 **Contact Dermatitis Allergic to Acrylates**  
*José Eduardo Campos Arceo, Ana Rita Rodrigues Barata, Luis Conde Salazar*
- 394 **Vulvar Lichen Sclerosus et Atrophicus**  
*Abraham B Alfaro Sánchez, Rubén F Casados Vergara*
- 398 **Cutaneous Larva Migrans**  
*María Elena Cárdenas Perea, José Luis Gándara Ramírez, Othón Rafael Cruz López, Elías Pezzat Said, Marco Antonio Pérez Hernández*

**CASE FOR DIAGNOSIS**

- 401 **White Nodules In Hair**  
*Juan Antonio Vázquez Velo, Roberto Arenas*

**SUMMARIES**

**LETTERS TO THE EDITOR**

- 410 *Leon Neumann*
- 411 *Josefina Carbajosa Martínez*
- 413 *Patricia Chang*
- 415 *Patricia Chang, Carlos Mendoza*

**ERRATA**

## Editorial

## ¿Cuál es el estado actual de *Dermatología Revista Mexicana*? ¿Hacia dónde vamos?

**D**ermatología Revista Mexicana es el órgano oficial de difusión de la Sociedad Mexicana de Dermatología y de la Academia Mexicana de Dermatología; fue fundada por la primera de estas asociaciones en 1956, por lo que tiene 57 años de difundir la dermatología en nuestro país. A partir de 1987 se fusionaron ambas agrupaciones para dar mayor fortaleza a la revista. Antes, por lo regular, los números se dividían en partes iguales y esta situación daba como resultado que no siempre había uniformidad; por lo que desde hace dos años nos dimos a la tarea de concentrar todas las ediciones con los mismos criterios y mantener un equilibrio en lo que compone cada número; es decir, un editorial, un artículo de revisión (escrito por un profesor y con puntaje para la recertificación ante el Consejo Mexicano de Dermatología), artículos originales y casos clínicos, buscando que estos últimos –originales y casos– estén compensados. Asimismo, se incluyen cartas al editor, anuncios científicos y casos para diagnóstico.

En los últimos dos años hemos tenido un incremento sustancial de casos que llegan para su publicación, no sólo de todos los grupos dermatológicos y de dermatólogos independientes del país, sino de otras partes del mundo; esto se debe, en gran medida, a que la revista se publica libremente en línea. También se han creado números temáticos y nuestra idea es alcanzar un equilibrio, en el que tres números al año sean temáticos y los restantes tengan un contenido libre.

La preocupación de quienes escribimos radica en una frase repetida: “*Dermatología Revista Mexicana* no está indizada”; sin embargo, sí tiene indización en *Experta Médica*, *Index Medicus* latinoamericano, *National Library of Medicine* (Bethesda) y *Biological Abstracts*, entre otros, pero aún no en *Index Medicus* (general). Actualmente es necesario que aparezca en el buscador médico más solicitado, como lo es *Pubmed*. A pesar de lo anterior, *Dermatología Revista Mexicana* sí tiene clasificación o *ranking*, por ejemplo, en *Science Journal Rankings*,<sup>1</sup> que se dedica a clasificar todas las áreas de las ciencias. En el último periodo evaluado (2011-2013), en medicina general tenemos a las tres revistas con mayor puntaje: Estadísticas del CDC (Atlanta), *New England Journal of Medicine* y *Nature*, que son las de mayor repercusión y publican los trabajos de barrera.

Cuando hacemos una acotación y colocamos sólo la búsqueda del área de Dermatología, los primeros tres sitios son para *Journal of Investigative Dermatology*, *British Journal of Dermatology* y *Pigmented and Dermatology Research*; y si buscamos en esa misma área *Dermatología Revista Mexicana* aparece en el lugar 82, prácticamente en el mismo sitio de Revista Argentina de Dermatología y *Nouvelles dermatologiques*, y muy por arriba de *Skin Cancer* y de Medicina Cutánea-Iberolatinoamericana de Dermatología. La revista latinoamericana mejor calificada es *Anais Brasileiros de Dermatologia*, en la posición 62.

¿Y qué pasa cuando nos comparamos con las revistas mexicanas de medicina? Las tres primeras son *Annals of Hepatology*, Salud Pública de México y Salud Mental; *Dermatología Revista Mexicana* está clasificada en el lugar 14, con tendencia a subir de clasificación.

¿Cómo hacer para que ascienda nuestra clasificación? Consideramos que ayudará que los números salgan a tiempo y con un equilibrio en su contenido; es decir, entre el número de trabajos originales (los más importantes) y los casos clínicos. Es necesario que los investigadores, los profesores y sus escuelas aporten trabajos de buen nivel, pues esto mejoraría la clasificación de la revista. A pesar de las evaluaciones y las clasificaciones, lo más importante es el lector: que

nos siga, nos cite y nos refiera. Eso seguirá siendo el principal objetivo de nuestra revista.

**Alexandro Bonifaz, Lourdes Alonzo Romero,  
Clemente A Moreno Collado**

---

**REFERENCIA**

1. <http://www.scimagojr.com/journalrank.php>

## Artículo original

## Posible anticipación genética en familias cubanas con acné conglobata

Raquel Rojas Bruzón,<sup>1</sup> Guillermo Martínez Valdés,<sup>2</sup> Luis Almaguer Mederos<sup>3</sup>

## RESUMEN

**Antecedentes:** el acné conglobata es una variante grave de acné con un origen multifactorial. La identificación de cinco familias con acné conglobata en la región oriental de Cuba aportó evidencias de la existencia de anticipación genética. Sin embargo, no se conocen su frecuencia, magnitud, ni los factores que la influyen o determinan.

**Objetivo:** caracterizar el fenómeno de anticipación genética en familias cubanas con acné conglobata.

**Pacientes y método:** estudio descriptivo de tipo transversal, realizado con 37 pacientes con acné conglobata. Se incluyeron en el estudio todos los enfermos con diagnóstico clínico de acné conglobata, en quienes fue posible precisar la edad de inicio de los primeros síntomas de la enfermedad. El diagnóstico se estableció con base en criterios clínicos. A partir de los 37 pacientes enfermos incluidos en el estudio, se conformaron 26 pares progenitor-descendiente. Se recopiló información relativa a la familia a la que pertenece cada caso, al sexo y edad conceptiva del progenitor transmisor de la enfermedad y al sexo del descendiente enfermo.

**Resultados:** hubo diferencias significativas para la edad de inicio de la enfermedad entre las generaciones ( $\chi^2 = 12.8$ ;  $p = 0.025$ ). La anticipación tuvo una frecuencia de 100% y su magnitud varió entre 2 y 32 años, con media de  $13.04 \pm 8.85$  años. Ni el sexo del progenitor transmisor de la enfermedad ( $p = 0.801$ ), ni su edad conceptiva ( $p = 0.197$ ), ni el sexo del descendiente ( $p = 0.20$ ) influyeron de manera significativa en la anticipación genética.

**Conclusiones:** se demostró la posible ocurrencia de anticipación genética en familias cubanas afectadas por acné conglobata, y que ésta no está influida por el sexo del progenitor transmisor de la enfermedad, la edad conceptiva o el sexo del descendiente.

**Palabras clave:** acné conglobata, anticipación genética, edad de inicio, mutaciones dinámicas.

## ABSTRACT

**Background:** Acne conglobata is a serious variant of acne that has a multifactorial etiology. The identification of five affected families in the eastern part of Cuba contributed evidences regarding the occurrence of genetic anticipation. However, its frequency, magnitude and modifying factors are unknown.

**Objective:** To characterize the genetic anticipation in Cuban families affected by acne conglobata.

**Patients and method:** A descriptive, cross-sectional study was carried out in a sample of 37 individuals with acne conglobata. All patients with clinical diagnosis of acne conglobata were included into the study, in which it was possible to specify the age at onset of first symptoms of the disease. Diagnosis was established based on clinical criteria. From the 37 patients included into the study, 26 pairs progenitor-descendant were conformed. It was compiled information related to family each case belongs to, sex and conceptive age of progenitor transmitter of the disease, as well as the sex of the ill descendant.

**Results:** There were significant differences for the age at onset among generations ( $\chi^2 = 12.86$ ;  $p = 0.025$ ). Anticipation had a frequency of 100%, and varied between 2 to 32 years with a mean of  $13.04 \pm 8.85$  years. Nor the sex of the transmitting parent ( $p = 0.801$ ), neither their conceptive age ( $p = 0.197$ ) nor the sex of the offspring ( $p = 0.20$ ) had a significant influence on genetic anticipation.

**Conclusions:** It was proved the possible occurrence of genetic anticipation in Cuban families affected by acne conglobata, and it was not affected by the sex of the transmitting parent, neither their conceptive age nor the sex of the offspring.

**Key words:** acne conglobata, genetic anticipation, age at onset, dynamic mutations.

<sup>1</sup> Especialista de segundo grado en quemados y cirugía plástica. Profesora auxiliar.

<sup>2</sup> Especialista de primer grado en quemados y cirugía plástica. Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin, Holguín, Cuba.

<sup>3</sup> Doctor en ciencias biológicas. Investigador auxiliar. Profesor auxiliar. Centro para la Investigación y Rehabilitación de Ataxias Hereditarias Carlos J Finlay, Universidad Médica de Holguín, Holguín, Cuba.

Correspondencia: Dr. Luis Almaguer Mederos. Universidad Médica de Holguín. Edif. 7, Apto. 17, Rpto. CP 80100, Nuevo Holguín,

Holguín, Cuba. Correo electrónico: leam@cristal.hlg.sld.cu; luisalmaguer1976@yahoo.com

Recibido: marzo, 2013.

Aceptado: mayo, 2013.

Este artículo debe citarse como: Rojas-Bruzón R, Martínez-Valdés G, Almaguer-Mederos L. Posible anticipación genética en familias cubanas con acné conglobata. Dermatol Rev Mex 2013;57:313-318.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

**E**l acné conglobata es una variante grave de acné. El término *conglobata* significa reunido en masa o montón.<sup>1</sup> Las lesiones predominantes son nódulos, quistes y abscesos que confluyen y secretan un líquido purulento y maloliente. Aun cuando el acné como entidad patológica se ha investigado de manera extensa, la variante conglobata es poco caracterizada, probablemente por su baja frecuencia.

Los estudios de prevalencia refieren que el acné severo en hombres y mujeres ocurre en edades de 15 a 44 años y que predomina en individuos de sexo masculino, en una proporción de 1.6:1.<sup>2</sup> En todo el mundo se han reportado casos de acné conglobata asociados con hidradenitis supurativa con una frecuencia menor de 1%; y en regiones industrializadas, esta asociación alcanza sólo una frecuencia de 0.3%.<sup>3</sup> Aun cuando en Cuba no se han realizado estudios epidemiológicos sistemáticos que permitan conocer las tasas de incidencia y prevalencia de esta enfermedad, la identificación de cinco familias en la región oriental permitió establecer al grupo etario de 20 a 45 años y al sexo femenino como los más afectados.<sup>4</sup>

El origen del acné conglobata es multifactorial y puede tener una manifestación idiopática o familiar.<sup>5</sup> Significativamente se ha encontrado mayor frecuencia de casos de acné conglobata en individuos afectados por el síndrome de Klinefelter (47,XXY) o el síndrome XYY (47,XYY).<sup>6</sup> Además, se reportó un caso con el síndrome de queratitis, ictiosis y sordera (MIM 148210), que manifestó acné conglobata como parte del cuadro clínico. Este síndrome es causado por mutaciones en el gen de la conexina 26 (GJB2) (13q11-q12) y en este caso en particular se encontró la mutación D50N (148G>A). Se sugirió que mutaciones en este gen podrían estar asociadas con enfermedades de las glándulas sebáceas.<sup>7</sup>

Se reportaron dos familias euroasiáticas en las que varios de sus integrantes, en tres generaciones sucesivas, padecían acné conglobata asociado con hidradenitis supurativa, lo que sugiere un patrón de herencia autosómico dominante en la transmisión de acné conglobata.<sup>5,8</sup> En la región oriental de Cuba se detectaron cinco grandes familias con un total de 177 individuos enfermos. La elaboración de los árboles genealógicos de estas familias permitió establecer un patrón de herencia autosómico dominante en la transmisión de la enfermedad y aportó evidencias de anticipación genética.<sup>4</sup> Ésta se define como la tendencia de una enfermedad hereditaria a una aparición más temprana

y a un curso más severo en generaciones sucesivas de una familia afectada por la enfermedad.<sup>9</sup> Por lo general, la anticipación genética es marcador de enfermedades causadas por mutaciones dinámicas, consistentes en la expansión intergeneracional de secuencias repetitivas de ADN, y puede estar influida por el sexo y la edad conceptiva del progenitor transmisor de la enfermedad y por el sexo del descendiente.<sup>9</sup>

Aun cuando existen evidencias de anticipación genética en familias cubanas con acné conglobata,<sup>4</sup> no se conoce su frecuencia, magnitud, ni los factores que la influyen o determinan. Por esta razón, este estudio se propuso caracterizar el fenómeno de anticipación genética en familias cubanas con acné conglobata.

## PACIENTES Y MÉTODO

### Diseño del estudio

Estudio descriptivo de tipo transversal, realizado con una muestra de 37 pacientes con acné conglobata, seleccionados a partir de 117 enfermos diagnosticados, en el periodo comprendido entre mayo de 2003 y junio de 2005, en el Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin, en Holguín, Cuba. Todos los pacientes procedieron de las provincias de Holguín y Granma.<sup>4</sup> Se incluyeron en el estudio todos los enfermos con diagnóstico clínico de acné conglobata, en quienes fue posible precisar la edad de inicio de los primeros síntomas de la enfermedad.

A partir de los 37 pacientes enfermos incluidos en el estudio, se conformaron 26 pares progenitor-descendiente. Se recopiló información relativa a la familia a la que pertenecía cada caso, al sexo y edad conceptiva del progenitor transmisor de la enfermedad y al sexo del descendiente enfermo. Se obtuvo el consentimiento informado de todas las personas incluidas en el estudio.

### Examen clínico y reconstrucción genealógica

El diagnóstico clínico de acné conglobata se realizó con la identificación de formaciones nodulares severas, celulitis desecante del cuero cabelludo, hidroadenitis supurativa y fístula pilonidal.<sup>10</sup> La edad de inicio de la enfermedad se definió como el momento a partir del cual el individuo comenzó a manifestar síntomas característicos de acné conglobata y que representaron un cambio permanente en su estado de salud; esta información se obtuvo a través de un interrogatorio al individuo enfermo o a sus familiares.

Se elaboraron los árboles genealógicos correspondientes a cada una de las familias identificadas a partir del diagnóstico clínico de acné conglobata en los casos índice. Se obtuvo información de las relaciones de parentesco y estado clínico a través de una entrevista realizada a los casos índice y a familiares cercanos. Los árboles genealógicos resultantes se digitalizaron con el programa *Cyrillic 3.0* (*Cyrillic Software*, Reino Unido).

### Anticipación genética

La frecuencia de la anticipación se definió como el número de ocasiones en que se observa anticipación con respecto al total de transmisiones estudiadas. La magnitud de la anticipación genética se definió como la diferencia en las edades de inicio de la enfermedad entre pares progenitor-descendiente o entre pares de hermanos.

### Procesamiento estadístico

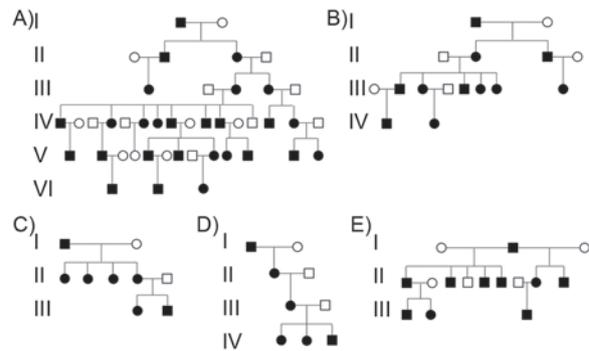
Se realizaron análisis de frecuencia para las variables incluidas en el estudio. Se utilizaron estadígrafos de tendencia central y de dispersión para la descripción de las variables estudiadas. Las comparaciones de medias para la edad de inicio entre las diferentes generaciones y entre las diferentes familias estudiadas se realizaron con la prueba de Kruskal-Wallis. La posible influencia del sexo del progenitor transmisor de la enfermedad y del sexo del descendiente afectado se evaluaron con la prueba U de Mann-Whitney. La posible influencia de la edad conceptiva en la anticipación se evaluó con el coeficiente de correlación de Spearman. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa Statistica versión 6.0.<sup>11</sup>

## RESULTADOS

### Edad de inicio

La edad de inicio de la enfermedad varió entre 3 y 45 años, con media de  $21.6 \pm 10$  años. La distribución de la edad de inicio de la enfermedad en las familias incluidas en el estudio no siguió una distribución normal y fue multimodal, con modas en los 12, 14, 18, 20 y 30 años. La asimetría fue de  $0.54 \pm 0.38$  unidades, mientras que la curtosis fue de  $-0.44 \pm 0.75$  unidades. El 57.9% correspondió a individuos con edad de inicio anterior a 21 años. No hubo diferencias significativas entre individuos de sexo masculino y femenino para la edad de inicio de la enfermedad ( $U = 173.5$ ;  $p = 0.84$ ). Tampoco hubo diferencias

significativas entre las familias estudiadas en cuanto a la edad de inicio de la enfermedad ( $\chi^2 = 4.45$ ;  $p = 0.35$ ). Los árboles genealógicos de las cinco familias estudiadas se muestran en la Figura 1.



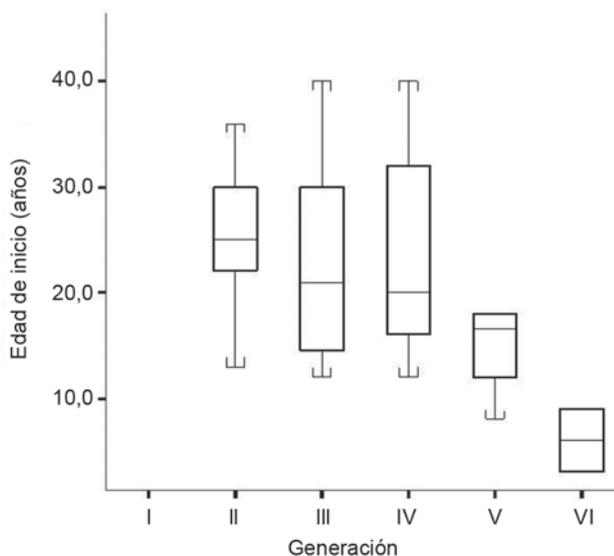
**Figura 1.** Árboles genealógicos correspondientes a las familias con acné conglobata incluidas en el estudio.

### Anticipación genética

El análisis de la distribución de la edad de inicio de la enfermedad por generación en las cinco familias incluidas en el estudio arrojó que existe una tendencia de la edad de inicio a disminuir a medida que la enfermedad es transmitida de generación en generación. El único individuo perteneciente a la primera generación tuvo una edad de inicio de 45 años. La edad de inicio promedio de la enfermedad de la segunda a la sexta generaciones fue:  $25.2 \pm 8.6$ ,  $22.9 \pm 8.6$ ,  $23.6 \pm 9.2$ ,  $15.1 \pm 3.4$  y  $6 \pm 4.2$  años, respectivamente. Hubo diferencias significativas de la edad de inicio de la enfermedad entre las generaciones ( $\chi^2 = 12.8$ ;  $p = 0.025$ ). Figura 2

El análisis de la edad de inicio en pares progenitor-descendiente arrojó que hubo anticipación en 100% de las transmisiones. La magnitud de la anticipación varió entre 2 y 32 años, con media de  $13 \pm 8.8$  años. De los pares progenitor-descendiente, 50% correspondió a transmisiones paternas de la enfermedad. La magnitud promedio de la anticipación genética en las transmisiones maternas fue mayor que la encontrada en transmisiones paternas; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $U = 79.5$ ;  $p = 0.801$ ). Cuadro 1

En pares progenitor-descendiente no hubo correlación significativa entre la anticipación genética y la edad conceptiva ( $r = 0.26$ ;  $p = 0.197$ ). A medida que avanzó la edad conceptiva en transmisiones paternas, disminuyó la



**Figura 2.** Distribución de la edad de inicio por generación en las cinco familias incluidas en el estudio. El número de individuos incluidos por generación es como sigue: I ( $n = 1$ ); II ( $n = 5$ ); III ( $n = 8$ ); IV ( $n = 19$ ); V ( $n = 10$ ); VI ( $n = 2$ ).

**Cuadro 1.** Anticipación genética en pares progenitor-descendiente con acné conglobata

	Total	Vía de transmisión	
		Paterna	Materna
Número de transmisiones (%)	26 (100)	13 (50)	13 (50)
Anticipación			
Límites	2-32	2-32	2-26
Media	13.04	12.46	13.62
Desviación estándar	8.85	8.67	9.34

magnitud de la anticipación genética ( $r = -0.093$ ;  $p = 0.762$ ). En las transmisiones maternas se obtuvo lo opuesto ( $r = 0.489$ ;  $p = 0.09$ ).

La magnitud de la anticipación tuvo media de  $14.6 \pm 8.8$  años en descendientes de sexo masculino y de  $10.1 \pm 8.5$  años en los de sexo femenino. Aun cuando la anticipación fue mayor en los descendientes de sexo masculino, no fue significativamente diferente a la encontrada en los de sexo femenino ( $U = 53$ ;  $p = 0.2$ ).

## DISCUSIÓN

La anticipación genética como fenómeno biológico se ha confirmado en numerosas enfermedades de distinta natura-

leza. Entre éstas se incluyen las neurológicas o psiquiátricas, como la epilepsia, la distrofia miotónica,<sup>12-15</sup> la enfermedad de Huntington y el trastorno bipolar.<sup>13-15</sup> También se ha encontrado anticipación en formas de cáncer familiar, como el síndrome de Lynch,<sup>16</sup> el cáncer de mama<sup>17</sup> y el cáncer de colon no polipósico familiar;<sup>18</sup> en enfermedades inflamatorias, como la enfermedad de Crohn,<sup>19</sup> la artritis reumatoide<sup>20</sup> y la enfermedad de Behçet;<sup>21</sup> así como en la sordera hereditaria no sindrómica<sup>22</sup> y en malignidades hematológicas familiares.<sup>23</sup>

A partir del estudio de cinco familias cubanas afectadas por el acné conglobata se obtuvieron evidencias de la posible anticipación genética. La edad de inicio de la enfermedad tendió a disminuir a medida que la enfermedad se transmitía de generación en generación; esta tendencia fue más evidente en las generaciones recientes. Asimismo, en todos los pares progenitor-descendiente estudiados se observó anticipación genética. Nunca se había demostrado la posible anticipación genética en familias afectadas por el acné conglobata.

En varias enfermedades en que se confirmó la anticipación genética, se comprobó que ésta depende del sexo del progenitor de la enfermedad y que puede ser influida por la edad conceptiva y por el sexo del descendiente.<sup>14</sup> En el caso de las familias cubanas con acné conglobata, no se comprobó que alguno de estos factores tuviera influencia significativa en la anticipación genética. Este resultado podría derivar de la falta de potencia estadística asociada con el reducido tamaño muestral utilizado en el estudio. En consecuencia, sería de importancia ampliar este estudio a partir de la incorporación de nuevos casos.

En varias enfermedades asociadas con la anticipación genética se esclarecieron los fundamentos moleculares de este fenómeno. En enfermedades neurodegenerativas se demostró que la anticipación se debe a la expansión intergeneracional de secuencias repetitivas de ADN, situadas en regiones codificadoras o no codificadoras de los genes implicados; el incremento intergeneracional en el número de repeticiones implica la aparición más temprana de la enfermedad a medida que se avanza en las generaciones en las familias afectadas.<sup>14</sup> Recientemente se encontró que la anticipación genética en el cáncer de mama familiar y en la disqueratosis congénita se asocia con el acortamiento de secuencias repetitivas de TTAGGG en los telómeros de los cromosomas.<sup>17,24</sup> En este caso, el acortamiento de los telómeros se debe

a mutaciones en genes que codifican componentes del complejo enzimático de la telomerasa.

Es posible que la anticipación genética observada en familias con acné conglobata se deba a alguno de los mecanismos anteriormente apuntados. En la actualidad se conoce poco acerca de las mutaciones asociadas con enfermedades de las glándulas sebáceas, probablemente por el escaso número de familias afectadas identificadas y bien caracterizadas. Quizá la enfermedad más estudiada en este sentido sea el acné inverso o hidradenitis supurativa. Está comprobado que mutaciones en los genes NCSTN, PSENEN y PSEN1 que codifican componentes del complejo de la  $\gamma$ -secretasa se asocian con variantes poco frecuentes de hidradenitis supurativa.<sup>25</sup> En relación con el acné conglobata, recientemente se reportó que los polimorfismos de un solo nucleótido Asp299Gly y Thr399Ile en el gen que codifica para el receptor-4 tipo toll protegen contra esta enfermedad.<sup>26</sup> En este contexto, las familias cubanas afectadas por acné conglobata representan una oportunidad para la exploración de sus fundamentos genético-moleculares y fisiopatológicos, conducentes a implantar programas de diagnóstico molecular confirmatorio y predictivo y al desarrollo de ensayos clínicos, en busca de opciones terapéuticas efectivas.

La incorporación de la información aquí presentada a los servicios de asesoramiento genético es vital para la correcta orientación a los pacientes afectados y familiares implicados. La ocurrencia de una elevada proporción de casos juveniles junto con la severidad del cuadro clínico y el reducido número de opciones diagnósticas y terapéuticas disponibles revelan la existencia de un serio problema de salud que requiere un abordaje multidisciplinario e integrador.

En conclusión, se demostró la posible anticipación genética en familias cubanas afectadas por el acné conglobata, y que ésta no es influida por el sexo del progenitor transmisor de la enfermedad, la edad conceptiva o el sexo del descendiente. Se necesitan nuevos estudios para profundizar en el conocimiento de los factores genéticos y ambientales causantes o modificadores de la anticipación genética en estas familias.

## REFERENCIAS

1. Del Castillo AL, Quezada VD, De Bernard C, Rodríguez P. Acné conglobata con hidradenitis supurativa en región glútea. *Dermatología venezolana [en línea]* 2001 [citada 12 abr 2009];39. URL disponible en [svdcd.org.ve/revista/2001//02/DV-2-2001-Acne.pdf](http://svdcd.org.ve/revista/2001//02/DV-2-2001-Acne.pdf).
2. Stern RS. The prevalence of acne on the basis of physical examination. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:931-935.
3. Leybiskis B, Fasseas P, Ryan KF, Roy R. Hidradenitis suppurativa and acne conglobata associated with spondyloarthropathy. *Am J Med Sci* 2001;321:195-197.
4. Valdez Martínez G, Rojas Bruzón R, Ramírez Martínez JR. Estudio clínico epidemiológico del acné conglobata en cinco familias cubanas. *Dermatología venezolana [en línea]* 2006 [citada 12 abr 2009]. URL disponible en <http://www.revistaciencias.com/publicaciones/EEFLPVUPFKXHZIDQIO.php>.
5. Fitzsimmons JS, Fitzsimmons EM, Gilbert G. Familial hidradenitis suppurativa: evidence in favour of single gene transmission. *J Med Genet* 1984;21:281-285.
6. Wollenberg A, Wolff H, Jansen T. Acne conglobata and Klinefelter's syndrome. *Br J Dermatol* 1997;136:421-423.
7. Maintz L, Betz RC, Allam JP, Wenzel J, et al. Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome in association with follicular occlusion triad. *Eur J Dermatol* 2005;15:347-352.
8. Prasad PVS, Kaviarasan PS, Joseph JM, Madhuri S, Viswanathan P. Familial acne inversa with acne conglobata in three generations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:283-285.
9. Friedman J. Anticipation in hereditary disease: the history of a biomedical concept. *Hum Genet* 2011;130:705-714.
10. Shalita AR. Acne: clinical presentations. *Clin Dermatol* 2004;22:385-386.
11. StatSoft, Inc. 2003. STATISTICA (data analysis software system) versión 6. URL disponible en <http://www.statsoft.com>.
12. Basel-Vanagaite L, Dokal I, Tamary H, Avigdor A, et al. Expanding the clinical phenotype of autosomal dominant dyskeratosis congenita caused by TERT mutations. *Haematologica* 2008;93:943-944.
13. Cvetkovska E, Panov S. Possible genetic anticipation in families with idiopathic generalised epilepsy. *Epileptic Disord* 2011;13:150-154.
14. Pearson CE, Edamura KN, Cleary JD. Repeat instability: mechanisms of dynamic mutations. *Nat Rev Genet* 2005;6:729-742.
15. Grigoriou-Serbanescu M, Wickramaratne PJ, Hodge SE, Milea S, et al. Genetic anticipation and imprinting in bipolar I illness. *Br J Psy* 1997;170:162-166.
16. Bozzao C, Lastella P, Stella A. Anticipation in Lynch syndrome: Where we are where we go. *Current Genomics* 2011;12:451-465.
17. Martínez-Delgado B, Yanowsky K, Inglada-Pérez L, Domingo S, et al. Genetic anticipation is associated with telomere shortening in hereditary breast cancer. *PLoS Genet* 2011;7:e1002182.
18. Westphalen AA, Russell AM, Buser M, Berthod CR, et al. Evidence for genetic anticipation in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Hum Genet* 2005;116:461-465.
19. Polito II JM, Rees RC, Childs B, Mendeloff AI, et al. Preliminary evidence for genetic anticipation in Crohn's disease. *Lancet* 1996;347:798-800.
20. McDermott E, Khan MA, Deighton C. Further evidence for genetic anticipation in familial rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1996;55:475-477.
21. Gülbay B, Acıcan T, DikenOE, Önen ZP. Familial Behçet's disease of adult age: A report of 4 cases from a Behçet family. *Intern Med* 2012;51:1609-1611.

22. Falah M, Houshmand M, Mahmoudian S, Emamdjomeh H, et al. The anticipation and inheritance pattern of c.487A>G mutation in the GJB2 gene. Arch Iran Med 2012;15:49-51.
23. Tegg EM, Thomson RJ, Stankovich JM, Banks A, et al. Anticipation in familial hematologic malignancies. Blood 2011;117:1308-1310.
24. Armanios M, Chen JL, Chang YP, Brodsky RA, et al. Haploinsufficiency of telomerase reverse transcriptase leads to anticipation in autosomal dominant dyskeratosis congenita. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:15960-15964.
25. Pink AE, Simpson MA, Desai N, Dafou N, et al. Mutations in the  $\gamma$ -secretase genes NCSTN, PSENEN and PSEN1 underlie rare forms of hidradenitis suppurativa (acne inversa). J Invest Dermatol 2012;132:2459-2461.
26. Grech I, Giatrakou S, Damoraki G, Pistiki G, et al. Single nucleotide polymorphisms of toll-like receptor-4 protect against acne conglobata. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;26:1538-1543.



LA ASOCIACIÓN MEXICANA DE MICOLOGÍA MÉDICA A.C.  
y la  
BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



Invitan a participar en el  
**VII Congreso Nacional de Micología Médica**  
**Dr. Rubén López Martínez**  
Que se realizará en la Ciudad de Puebla, Puebla  
del 17 al 19 octubre de 2013

#### INFORMES

ammm\_ac@yahoo.com.mx  
www.asociacionmexicanademicologiamedica.com.mx

#### COSTOS

##### Inscripción al congreso

Asociados al corriente de sus cuotas:  
\$800.00 hasta el 30 de mayo de 2013;  
\$ 1,000.00 a partir del 1 de junio de 2013

Estudiantes con comprobante escolar:  
\$500.00 hasta el 30 de mayo de 2013;  
\$800.00 a partir del 1 de junio de 2013

##### CURSOS PRECONGRESO (cupo máximo de 30 alumnos)

- Diagnóstico de micosis superficiales y subcutáneas: \$1,500.00
- Biología molecular aplicada a la Micología Médica: \$2,000.00

## Artículo original

## Activación de células mononucleares humanas de sangre periférica *in vitro* con *Candida albicans* (levadura) viva o muerta, y péptidos liberados al medio

Alejandro Palma Ramos,<sup>1</sup> Laura Estela Castrillón Rivera,<sup>1</sup> Diana Emma Becerril Parra,<sup>1</sup> José Roberto González Pacheco,<sup>1</sup> Rubén Zamora Alvarado,<sup>1</sup> Carmen Padilla Desgarenes<sup>2</sup>

## RESUMEN

**Antecedentes:** la pared celular de *Candida albicans* está compuesta principalmente por los polisacáridos manán, glucán y quitina. El polisacárido manán representa alrededor de 15.2 a 22.9% del peso seco y poco más de 40% de los polisacáridos de la pared celular del hongo. El D-glucán  $\beta$ -1-3 y el  $\beta$ -1-6 constituyen entre 47 y 60% del peso seco de la pared celular. Se han reportado otros componentes, como proteínas en cantidades entre 6 y 25%, lípidos entre 1 y 7%, y quitina entre 0.6 y 9% del peso de la pared celular. Especies de *Candida* opsonizada son ingeridas por los monocitos y macrófagos, pero organismos de *Candida* no opsonizada son fagocitados sólo por estos últimos, principalmente a través del enlace para el receptor de manosa. El interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), normalmente producido por linfocitos T activados, es uno de los principales factores que aumentan las actividades fagocíticas y la destrucción de *Candida albicans* en macrófagos humanos.

**Objetivo:** demostrar que ocurre estimulación de células mononucleares humanas *in vitro* con *Candida albicans* viva, muerta, o con péptidos liberados al medio, mediante cuantificación de la secreción de la IL-2 y el IFN- $\gamma$ .

**Material y método:** el crecimiento de *Candida albicans* (ATCC 10231) se efectuó en el medio de Sauton durante cinco días, a 37°C, se centrifugó y se separó la biomasa del medio, se ajustó al tubo 2 del nefelómetro de McFarland 600 x 10<sup>6</sup> UFC/mL en solución salina. Se dividió en cuatro fracciones, dos para utilizarlas como *Candida albicans* viva y dos como *Candida albicans* muerta (se trató con calor húmedo a 121°C, a 15 libras de presión, durante 15 minutos). Asimismo, se tomó una fracción de cada una (cepa viva y cepa muerta) para someterlas a opsonización con suero humano normal, incubándolas a 37°C durante una hora. Al sobrenadante se le precipitaron las proteínas con solución saturada de sulfato de amonio, se le llevó hasta 50% de saturación, se centrifugó y se resuspendió el precipitado en 3 mL de agua; se dializó contra agua, se determinó la concentración de proteínas por el método de Lowry y se ajustó el antígeno a una concentración de 1 mg/mL. Las células mononucleares humanas se purificaron con el método de Boyum y se ajustaron a una concentración de 2 x 10<sup>6</sup> cel/mL.

**Resultados:** con el objetivo de estimular células mononucleares humanas *in vitro*, el uso de levaduras de *Candida albicans* muertas por calor da buenos resultados en la inducción de IFN- $\gamma$  y de IL-2, pero los mejores resultados se obtuvieron al estimular a estas células con péptidos provenientes del microorganismo.

**Conclusión:** es preferible estimular al sistema inmunológico para la inducción del IFN- $\gamma$  con péptidos obtenidos de estos microorganismos, o con *Candida albicans* muerta por calor húmedo.

**Palabras clave:** *Candida albicans*, estimulación de IFN- $\gamma$ , estimulación de IL-2.

## ABSTRACT

**Background:** The cell wall of *C. albicans* is mainly composed of polysaccharides manan, glucan and chitin. Manan polysaccharide represents approximately 15.2% to 22.9% of dry weight and slightly more than 40% of the cell wall of fungus polysaccharides. The D-glucan 1-3 and the D-glucan 1-6- are between 47% and 60% of the dry weight of the cell wall. Other components have been reported, such as protein in quantities ranging between 6% and 25%, lipids between 1% and 7% and chitin between 0.6% and 9% of the weight of the cell wall. Species of *Candida* opsonized are ingested by monocytes and macrophages, but *Candida* organisms not opsonized are phagocytosed only by the latter, mainly through binding to mannose receptor. IFN- $\gamma$ , normally produced by activated T lymphocytes, is one of the main factors that increase activity phagocytic and destruction of *C. albicans* in human macrophages.

**Objective:** To demonstrate that it occurs stimulation of human mononuclear cells *in vitro* with *Candida albicans* alive, dead, or peptides released into the environment, quantifying the IFN- $\gamma$  and IL-2 secretion.

**Material and method:** The growth of *Candida albicans* (ATCC 10231) was carried out in the middle of Sauton, for 5 days at 37°C, centrifugation and broke the biomass of the medium, adjusted to tube the McFarland Nephelometer 600 2 x 10<sup>6</sup> CFU/mL saline. Divided into 4 fractions, 2 for use as *C. albicans* live and 2 as *C. albicans* dead (was treated with moist heat to 249.8°F (121°C) at 15 lbs of pressure for 15 minutes). It takes a fraction of each (strain alive and dead strain) for consideration by opsonization with normal human serum, incubating at 37°C for 1 h. To the supernatant proteins is precipitated with ammonium sulphate saturated solution, bringing it up to 50% saturation, centrifuged and the precipitate was resuspended in 3 mL of water, dialyzed against water, protein concentration was determined by the Lowry method and adjusted antigen at a concentration of 1 mg/mL. Human mononuclear cells are purified by the method of Boyum and adjusted at a concentration of 2 x 10<sup>6</sup> cel/mL.

**Results:** With the purpose of stimulating human mononuclear cells *in vitro*, the use of yeast *Candida albicans* core heat gives good results in both IL-2 as IFN- $\gamma$  obtained to stimulate these cells with peptides from the microorganism.

**Conclusion:** It is preferable to stimulate the immune system for induction of the presence of IFN- $\gamma$  with peptides obtained from the microorganism, or *Candida albicans* dead heat damp.

**Key words:** *Candida albicans*, stimulation of IFN- $\gamma$ , stimulation of IL-2.

**C***andida albicans* es un hongo patógeno oportunista, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. El delicado equilibrio entre el huésped y este hongo comensal puede tornarse hacia una relación parasitaria que resulta en una infección llamada candidiasis.<sup>1</sup>

Este hongo coloniza superficies mucocutáneas de la cavidad oral, la cavidad vaginal y el aparato gastrointestinal. La naturaleza y la medida del deterioro de las defensas del huésped influyen en la manifestación y severidad de la infección.<sup>2</sup>

De 80 a 90% de la pared celular es de naturaleza polisacárida. Tres constituyentes básicos representan los principales polisacáridos de la pared celular: *a*) polímeros ramificados de glucosa, que contienen enlaces  $\beta$ -1,3 y  $\beta$ -1,6 ( $\beta$ -glucanos); *b*) polímeros de *N*-acetil-D-glucosamina, que contienen enlaces  $\beta$ -1,4 (quitina), y *c*) polímeros de manosa (mananos), asociados covalentemente con proteínas (glucomanoproteínas). Además, las paredes celulares contienen proteínas (6 a 25%) y pequeñas cantidades de lípidos (1 a 7%).<sup>1</sup>

Se han realizado estudios de los principales componentes manoproteicos de *C. albicans* implicados en la inmunomodulación de las defensas del huésped. En el extracto ácido se encuentra una manoproteína de 65 kDa (MP65), que es el principal blanco sobre el que se monta una respuesta por parte de las células T. La respuesta proliferativa estimulada por este componente fue de na-

turalidad antigénica, más que mitogénica, y la respuesta se dirigió principalmente a los epítopos polipeptídicos. Un constituyente similar se detectó en el material liberado al medio de cultivo por *C. albicans*. El MP65 tiene un punto isoeléctrico de 4.1 y una relación proteína-polisacárido de 1.8:1. La proliferación de células T de células mononucleares de sangre periférica humana apareció con dosis de nanogramos de MP65 purificado.<sup>1,3,4</sup>

La respuesta y la actividad de queratinocitos y leucocitos polimorfonucleares juegan un papel clave en la erradicación de infecciones por *C. albicans*. Los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos son la primera línea de defensa del huésped y constituyen un paso fundamental en el proceso inflamatorio a infecciones micóticas, que lleva a la recuperación de la homeostasia por una subsecuente respuesta inmunitaria mediada por células (TCD4<sup>+</sup>).<sup>5</sup> Los macrófagos humanos responden a *C. albicans* por medio del incremento en la producción de factores de complemento y del factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), así como la expresión del receptor de complemento tipo 3, que son regulados por el factor transformador de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ). Los macrófagos también producen factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1 beta (IL-1 $\beta$ ) e interleucina 6 (IL-6), después de la estimulación *in vitro* con aislamientos clínicos de *C. albicans* muerta por calor.<sup>2</sup>

Las especies de *Candida* opsonizadas son fagocitadas por monocitos y macrófagos, pero las especies sin opsonizar son fagocitadas sólo por estos últimos, principalmente vía unión a receptores de manosa. El interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), típicamente producido por linfocitos T activados, es el factor principal que aumenta la actividad fagocítica y microbicida de macrófagos humanos; asimismo, aumenta la capacidad de monocitos y de macrófagos de fagocitar y matar levaduras opsonizadas y sin opsonizar.<sup>2</sup>

La estimulación de células mononucleares humanas con los antígenos de *C. albicans* resulta en la producción de diferentes citocinas, como el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), que se observa aumentado en 24 a 48 horas, además de la interleucina 2 (IL-2).<sup>6,7</sup> Asimismo, los antígenos de *C. albicans* son incapaces de estimular los genes que codifican hacia la producción de interleucina 4, interleucina 5 o interleucina 10 (IL-4, IL-5 o IL-10), las cuales tienen actividad inmunorreguladora.<sup>8</sup>

Otro factor importante que puede afectar la producción de citocinas es la viabilidad celular, que en el caso de *C.*

<sup>1</sup> Laboratorio de Inmunopotenciadores. Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, México, DF.

<sup>2</sup> Laboratorio de Micología del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. Secretaría de Salud, México, DF.

Correspondencia: Dr. Alejandro Palma Ramos. Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Calzada del Hueso 1100, colonia Villa Quietud, CP 04960, México, DF.  
Correo electrónico: alpalma@correo.xoc.uam.mx

Aceptado: mayo, 2013.  
Recibido: julio, 2013.

Este artículo debe citarse como: Palma-Ramos A, Castrillón-Rivera LE, Becerril-Parra DE, González-Pacheco JR y col. Activación de células mononucleares humanas de sangre periférica *in vitro* con *Candida albicans* (levadura) viva o muerta, y péptidos liberados al medio. *Dermatol Rev Mex* 2013;57:319-329.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

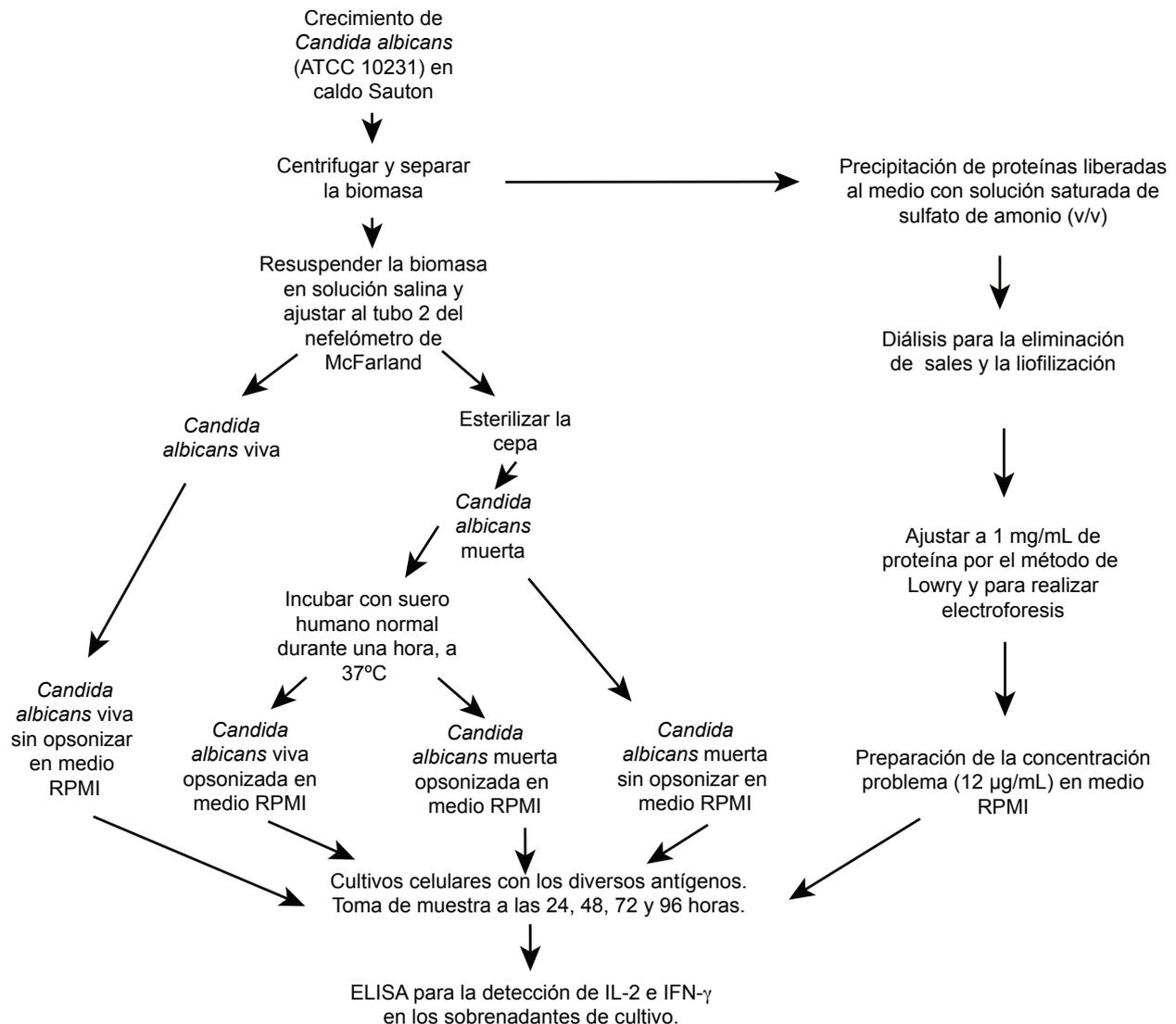
*albicans* puede modificar la capacidad de producción de citocinas. De acuerdo con este análisis, se observó que en el cultivo de células mononucleares vivas, las concentraciones de interleucina 12 (IL-12) e interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) disminuyen; mientras que las células muertas inducen altas concentraciones de estas mismas citocinas.<sup>9</sup>

Este trabajo realizó la estimulación de células mononucleares humanas de sangre periférica *in vitro* con *Candida albicans* viva, muerta y con péptidos liberados al medio, y cuantificó el IFN- $\gamma$  y la IL-2.

El objetivo de este artículo es demostrar que ocurre estimulación de células mononucleares humanas, *in vitro*, con *Candida albicans* viva, muerta, o con péptidos liberados al medio.

## MATERIAL Y MÉTODO

La descripción general de la metodología experimental se muestra en la Figura 1.



**Figura 1.** Descripción metodológica.  
IL-2: interleucina 2; IFN- $\gamma$ : interferón gamma.

### **Crecimiento de *C. albicans***

Se efectuó en el medio de Sauton, durante cinco días, a 37°C, se centrifugó y se separó la biomasa del medio; se ajustó al tubo 2 del nefelómetro de McFarland  $600 \times 10^6$  UFC/mL en solución salina. Se dividió en cuatro fracciones, dos para utilizarlas como *C. albicans* viva y dos como *C. albicans* muerta (se trató con calor húmedo, a 121°C, con 15 libras de presión durante 15 minutos). Asimismo, se tomó una fracción de cada una (cepa viva y cepa muerta) para someterlas a opsonización con suero humano normal, incubándolas a 37°C durante una hora. De esta manera se obtuvieron los antígenos para utilizar en la estimulación de células mononucleares humanas, quedando: a) *C. albicans* viva, b) *C. albicans* viva opsonizada, c) *C. albicans* muerta, d) *C. albicans* muerta opsonizada, ajustada cada una a  $20 \times 10^6$  levaduras/mL.

### **Purificación de proteínas**

El crecimiento de *Candida albicans* se efectuó en el medio de Sauton, durante cinco días, a 37°C, se centrifugó y se separó la biomasa del medio; al sobrenadante se le precipitaron las proteínas con solución saturada de sulfato de amonio, se diluyó con la muestra hasta 50% de saturación, se mantuvo por 24 horas, se centrifugó y se resuspendió el precipitado en 3 mL de agua; se dializó contra agua durante 48 horas y se congeló en un ultracongelador por 24 horas, y posteriormente se liofilizó durante 24 horas. Se determinó la concentración de proteínas por el método de Lowry y se ajustó el antígeno a una concentración de 1 mg/mL.

### **Western blot<sup>10</sup>**

Se realizó la técnica y como antígeno se usaron las proteínas del extracto total de *Candida albicans* (anteriormente descrito), contra sueros de humano normal (anticuerpo primario); como anticuerpo secundario se utilizó anti-IgG humano hecho en cabra y conjugado con la enzima.

### **Obtención de células mononucleares humanas de sangre periférica**

El siguiente procedimiento es de las muchas variantes del método original descrito por Boyum (1968).<sup>11</sup> Transferir 3 mL de solución de Ficoll-Hypaque (Lymphoprep) a un tubo de centrifugado de 15 mL. Mezclar 2 mL de sangre

heparinizada o desfibrinada de individuos sanos con 2 mL de solución fisiológica, colocar cuidadosamente la sangre diluida sobre los 3 mL del Lymphoprep a temperatura ambiente, en un tubo de 15 mL, y se crea así una interfase entre la sangre y el medio. Centrifugar el tubo a  $400 \times g$  a temperatura ambiente, de 15 a 30 minutos. Las células mononucleares humanas forman una banda que queda en la interfase del medio de separación. Retirar la capa de plasma hasta aproximadamente 2 o 3 mL antes de la capa de células mononucleares humanas. Quitar la capa de células mononucleares humanas junto con la mitad de volumen del medio de separación restante y transferirlo a un tubo de centrifugado, adicionar un volumen igual de amortiguador de fosfatos a la capa de células mononucleares humanas, centrifugar a 2,000 rpm durante 10 min, a temperatura ambiente, y transferir a medio de RPMI ajustando a  $2 \times 10^6$  cel/mL.

### **Cultivo de células mononucleares humanas, condiciones y concentraciones finales de los antígenos**

La incubación de células mononucleares humanas con el antígeno (*C. albicans*) se realiza en un medio de RPMI enriquecido con suero de ternera al 10% y mezcla de antibióticos (5,000 unidades de penicilina y 5 mg de estreptomycin en cloruro de sodio al 0.9%) al 0.1% en una atmósfera parcial de CO<sub>2</sub> al 5%, a temperatura de 37°C, y se toman 200 mL de sobrenadante de cultivo a las 24, 48, 72 y 96 horas.

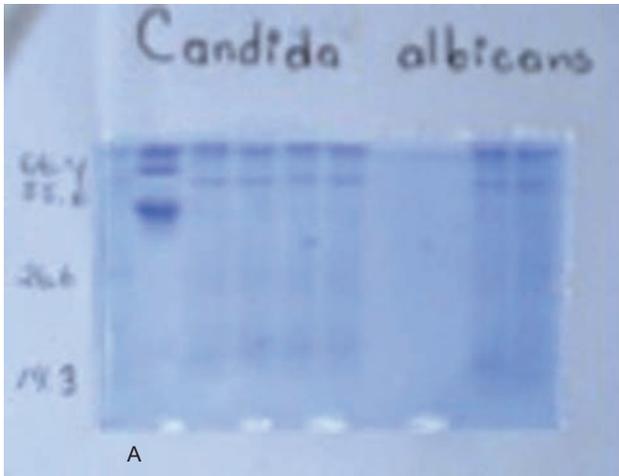
Se colocaron 0.5 mL de la suspensión de células mononucleares ( $1 \times 10^6$  células/mL) en una placa de cultivo celular de 24 pozos. Después se agregaron 0.5 mL de la suspensión de levaduras de *C. albicans* ajustadas a  $20 \times 10^6$  levaduras/mL: *C. albicans* viva opsonizada, sin opsonizar, *C. albicans* muerta opsonizada y sin opsonizar (se colocó una concentración final de  $10 \times 10^6$  levaduras/mL). Como testigo negativo se utilizaron células solas sin estimular y como testigo positivo se usaron células estimuladas con 10 mg/mL de fitohemaglutinina.

### **Técnica de ELISA**

Se realizó la técnica con el paquete de R&D Systems Quantikine® Human IFN- $\gamma$ , número de catálogo DIF50, para cuantificar al IFN- $\gamma$ . Y el paquete de R&D Systems Quantikine® Human IL-2, número de catálogo D2050, para cuantificar a la IL-2.

## RESULTADOS

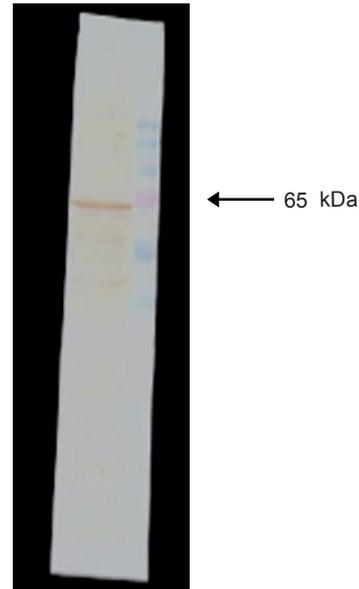
El estudio electroforético del péptido secretado al medio de cultivo (Sauton) de *Candida albicans* mostró varios péptidos, entre los que destaca uno de 60 a 65 kDa, aproximadamente, al que se le atribuye la estimulación de la respuesta inmunitaria tipo Th1, y que es esencial en la defensa contra infecciones causadas por este microorganismo<sup>10</sup> (Figura 2).



**Figura 2.** Péptidos obtenidos del medio de cultivo (Sauton) de *Candida albicans*. Electroforesis en un gel de poliacrilamida al 10%. Las proteínas se tiñeron con azul de Coomassie. Se usaron como estándares de peso molecular Protein Marker Broad Range P7702S, en el carril A. En los siguientes carriles se colocaron las proteínas liberadas al medio Sauton por *Candida albicans*, en donde resalta un péptido de 65 kDa.

Al realizar la electrotransferencia e inmunodetección (técnica de Western-blot) se observó que los anticuerpos IgG, provenientes de los sueros humanos normales, reconocen al péptido de 65 kDa, lo que habla de la importancia de su participación en la activación de la respuesta inmunológica (Figura 3).

En los estudios de la activación de células mononucleares humanas con proteínas de secreción al medio de cultivo de *C. albicans* se cuantificaron las concentraciones de IFN- $\gamma$  y de IL-2 en el sobrenadante de los cultivos de células. Como testigo negativo se utilizaron células solas sin estimular, y como testigo positivo se usaron células estimuladas con fitohemaglutinina. Los resultados se explican en la Figura 4. La línea indica el valor de corte y valores superiores a éste se consideraron estimulatorios.



**Figura 3.** Electrotransferencia e inmunodetección (Western blot), que usó el extracto total de *Candida albicans*, en el que se muestra que el péptido de 65 kDa (P65) es reconocido por los anticuerpos IgG del suero humano normal.

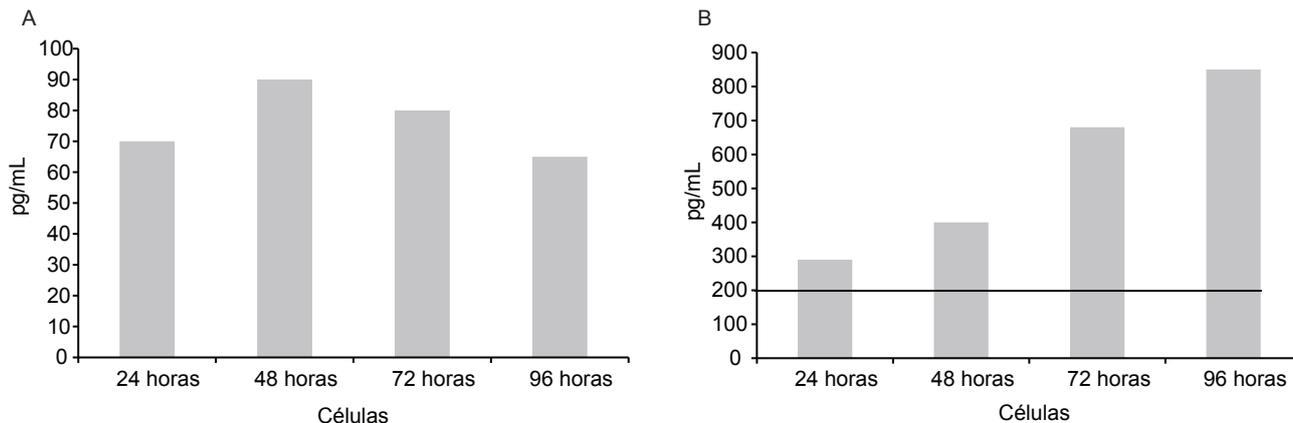
Al estimular células mononucleares humanas con péptidos purificados del medio de crecimiento de *Candida albicans* (Sauton), a una concentración de 12 mg/mL, se observaron concentraciones altas de IFN- $\gamma$  en los medios de cultivo, con un máximo a las 96 horas de 600 pg/mL y un mínimo de 460 pg/mL a las 72 horas, con buenas concentraciones a las 24 (565 pg/mL) y 48 (515 pg/mL) horas de estimulación (Figura 5).

Células mononucleares sin estimular sirvieron como grupo testigo, y valores con el doble (200 pg/mL) o más se tomaron como representativos.

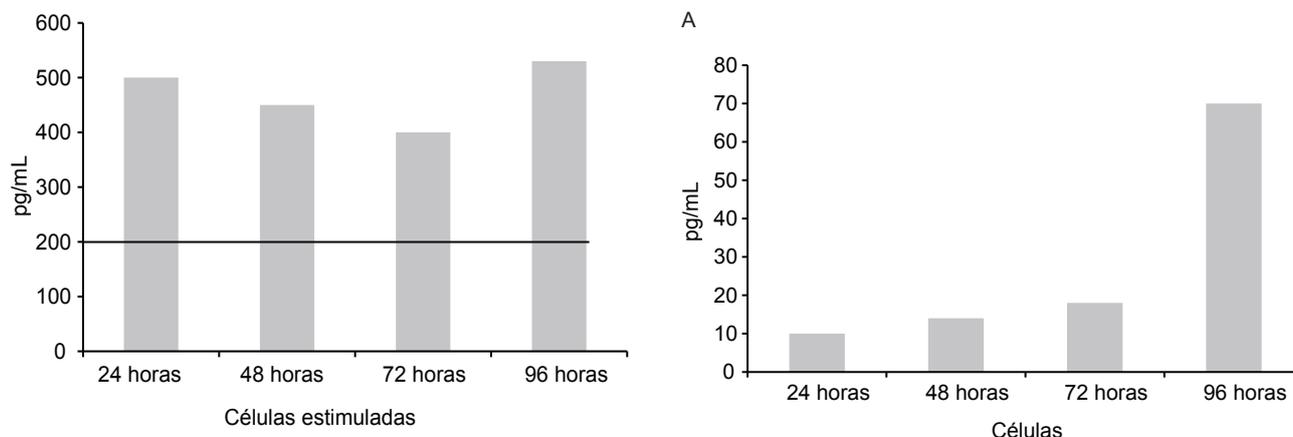
Se probaron células mononucleares humanas con levaduras vivas opsonizadas con suero humano normal y levaduras vivas sin opsonizar para valorar la eficiencia de la opsonización por la IgG y los factores de complemento provenientes de C3 (Figura 6).

Se observó que las células mononucleares humanas estimuladas con levaduras vivas de *Candida albicans* opsonizadas dan una muy buena estimulación con valores representativos y similares al testigo positivo a las 96 horas.

Al realizar el estudio con levaduras de *Candida albicans* muertas, opsonizadas y sin opsonizar con suero humano normal se obtuvieron los resultados que se muestran en la Figura 7.



**Figura 4.** Concentraciones de INF- $\gamma$  en cultivos de células mononucleares humanas sin estimular (testigo negativo, A) y estimuladas con fitohemaglutinina (testigo positivo, B).

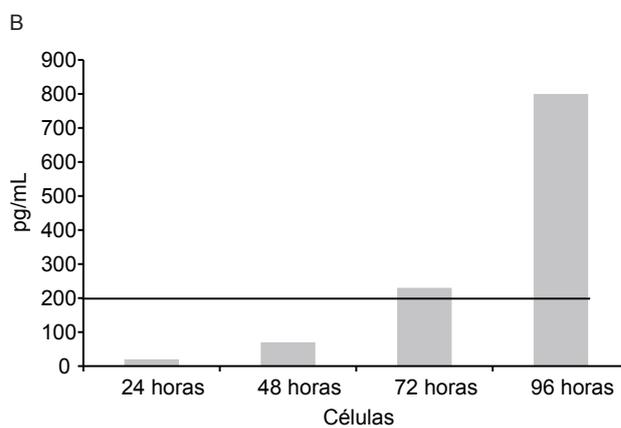


**Figura 5.** Concentración de IFN- $\gamma$  en sobrenadante de células mononucleares humanas estimuladas con péptidos purificados de medio de cultivo a una concentración de 12  $\mu$ g/mL.

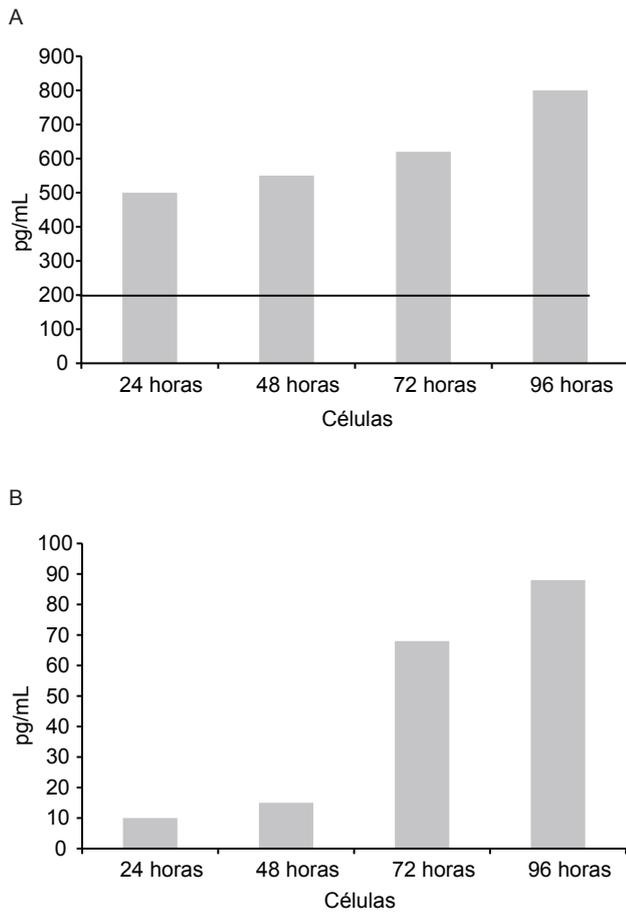
Se encontró que las células mononucleares humanas estimuladas con levaduras muertas de *Candida albicans* sin opsonizar dan buena estimulación con valores representativos a partir de las 24 horas, y con aumento gradual hasta un máximo similar al encontrado con el testigo positivo a las 96 horas. Sin embargo, las levaduras muertas opsonizadas no dieron resultados representativos.

La mejor estimulación para la obtención de IFN- $\gamma$  a partir de células mononucleares humanas con *Candida albicans* se encontró al utilizar levaduras vivas opsonizadas, y aún mejor, con levaduras muertas sin opsonizar.

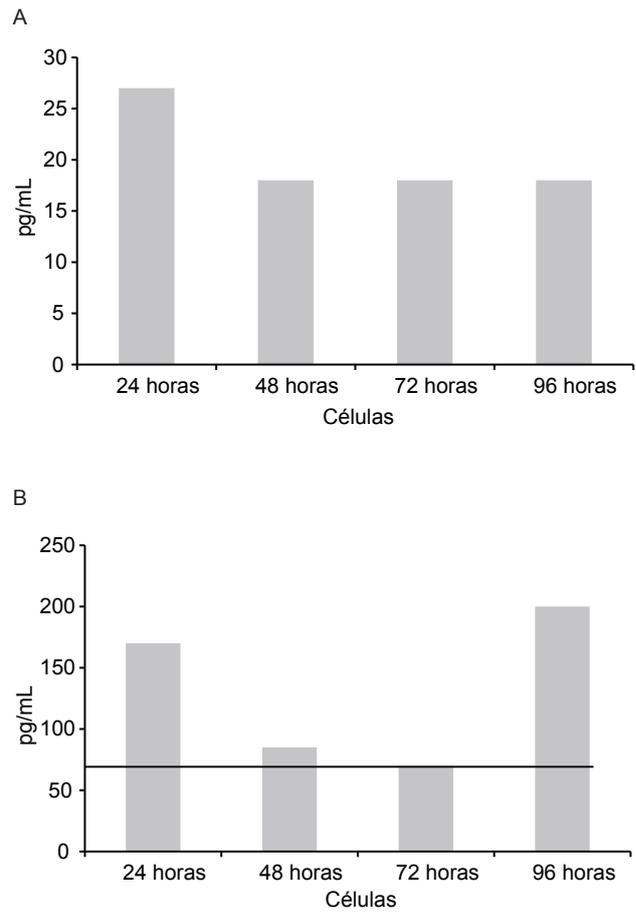
Al cuantificar la IL-2 en estos cultivos se encontró que en los estudios de estimulación de células mononucleares



**Figura 6.** Concentraciones de INF- $\gamma$  en cultivos de células mononucleares humanas activadas con levaduras de *Candida albicans* vivas sin opsonizar (A) y opsonizadas (B).



**Figura 7.** Concentraciones de IFN- $\gamma$  en cultivos de células mononucleares humanas estimuladas con levaduras de *Candida albicans* muertas sin opsonizar (A) y opsonizadas (B).



**Figura 8.** Concentraciones de IL-2 en cultivos de células mononucleares humanas sin estimular (testigo negativo, A) y estimuladas con fitohemaglutinina (testigo positivo, B).

humanas con proteínas de secreción al medio de cultivo de *C. albicans* se cuantificaron las concentraciones de IL-2 en el sobrenadante de los cultivos de células. Como testigo negativo se utilizaron células solas sin estimular y como testigo positivo se usaron células estimuladas con fitohemaglutinina. Los resultados se exponen en la Figura 8.

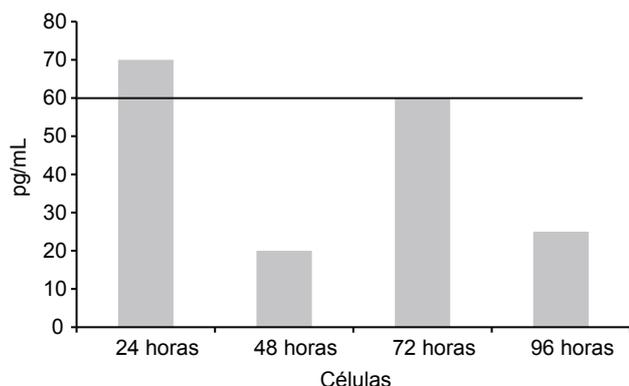
Las células sin estimular mostraron un valor máximo de 30 pg/mL a las 24 horas, por lo que el doble de este valor se considera representativo (60 pg/mL); y al observar el testigo positivo (fitohemaglutinina) se observaron valores de, incluso, 200 pg/mL a las 24 horas.

Al activar células mononucleares humanas con el péptido purificado del medio de cultivo del crecimiento de *Candida albicans* se encontró una buena estimulación para la producción de IL-2 (Figura 9).

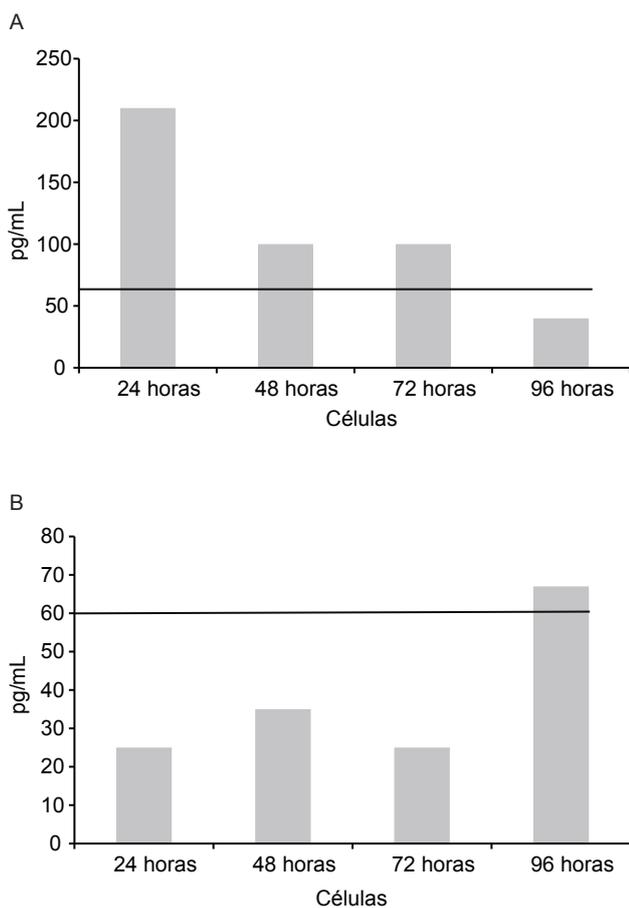
Se observó la IL-2 con una concentración significativa (78 pg/mL) a las 24 horas de activación de las células mononucleares humanas, con péptidos purificados del medio de crecimiento de *Candida albicans*.

Cuando se activaron las células mononucleares humanas con levaduras de *Candida albicans* vivas, opsonizadas y sin opsonizar, se encontró producción de IL-2 a las 24 horas de activación con levaduras vivas sin opsonizar; mientras que al utilizar las levaduras vivas opsonizadas no hubo estimulación en la producción de la citocina (Figura 10).

Al activar células mononucleares humanas con levaduras de *Candida albicans* muertas sin opsonizar, se encontró la producción de IL-2 a las 72 y 96 horas, con títulos superiores al valor que se considera representativo

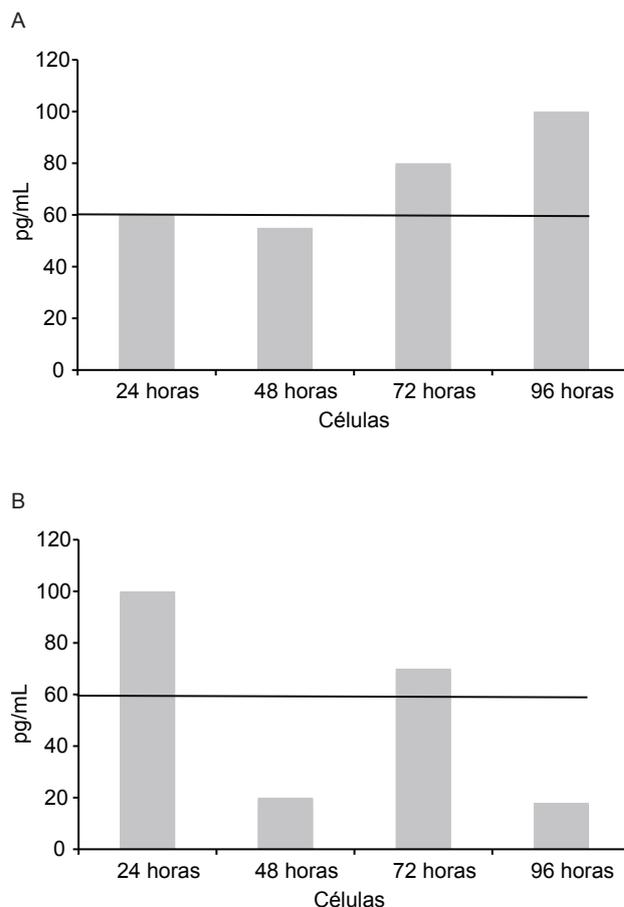


**Figura 9.** Concentración de IL-2 en cultivos de células mononucleares humanas activadas con proteínas purificadas del medio de cultivo (12 µg/mL).



**Figura 10.** Concentraciones de IL-2 en cultivos de células mononucleares humanas activadas con levaduras de *Candida albicans* vivas sin opsonizar (A) y opsonizadas (B).

(60 pg/mL): 87 y 110 pg/mL, respectivamente, pero cuando se activó con levaduras muertas opsonizadas hubo una buena concentración de IL-2 (108 pg/mL) a las 24 horas (Figura 11).



**Figura 11.** Concentraciones de IL-2 en cultivos de células mononucleares humanas estimuladas con levaduras de *Candida albicans* muertas sin opsonizar (A) y opsonizadas (B).

## DISCUSIÓN

Estudios iniciales, centrados en la caracterización de patrones de antígeno para la clasificación serológica o identificación de especies de *Candida* médicamente importantes, demostraron que los mananos de la pared celular son los antígenos principales de *Candida*, responsables de la especificidad de las diferentes reacciones serológicas. Los mananos no existen como tales en la estructura de la pared, pero están asociados con proteínas (manoproteínas).

En consecuencia, se ha hecho un esfuerzo considerable para determinar la estructura química específica de los mananos y definir los epítomos en este componente de la pared, que puede utilizarse para seroespecificidad. Sin embargo, el término “manano” también se usa para referirse al componente principal inmunodominante soluble en la capa exterior de la pared celular de *C. albicans*. Este componente, también llamado complejo fosfomanoproteína, o fosfopeptidomanano, contiene homopolímeros de fosfato de 1 a 2%, D-manosa (como el componente principal) y proteínas de 3 a 5%.<sup>1</sup>

La resistencia del huésped a infecciones por *Candida albicans* se basa en la activación de neutrófilos y macrófagos, que genera especies reactivas de oxígeno y liberación de proteasas que promueven la muerte del hongo. Estas funciones, además de las citocinas y quimiocinas producidas por las células de la inmunidad innata y adaptativa, mantienen a las infecciones micóticas bajo control. El reconocimiento de *Candida albicans* por neutrófilos se atribuye a los receptores de reconocimiento de patrón dectin-1, receptores *Toll-like* y la integrina CD18 Mac-1.<sup>12</sup> La dectin-1 se une a los  $\beta$ 1,3-glucanos y forma el polisacárido más abundante en hongos patógenos, que es necesario para la resistencia micótica en ratones<sup>13,14</sup> y en humanos.<sup>15</sup> El Mac-1 (CD11b/CD18, CR 3 de la familia de las integrinas), en neutrófilos, macrófagos y otros leucocitos, enlaza y estimula la fagocitosis de objetivos opsonizados por complemento; también enlaza las estructuras de  $\beta$ -glucano y manosa.<sup>16,17</sup>

Cassone y colaboradores<sup>4,18</sup> estudiaron los principales componentes de la manoproteína de 65 kDa de *C. albicans* (MP65), implicada en la inmunomodulación de defensa del huésped, ya que es el objetivo principal de la respuesta de células T humanas.<sup>18</sup> La respuesta proliferativa estimulada por este componente se dirigió principalmente a epítomos de polipéptido. La proteína MP65 se purificó mediante cromatografía de inmunoafinidad con anticuerpos contra epítomos de ésta y se encontró que tiene un punto isoeléctrico de 4.1 y una proporción de proteínas en relación con su polisacárido de 1.8:1.<sup>1</sup>

Otras proteínas con respuesta inmunológica específica a *Candida albicans* en la candidiasis humana incluyen una proteína de 47 kDa, una proteína de 90 kDa de choque térmico (HSP 90) y una enolasa de 48 kDa. Estas proteínas son antígenos inmunodominantes de *C. albicans*, analizados por Western blott (immunoblott).<sup>19</sup>

Asimismo, una de las funciones del monocito en las células mononucleares humanas, junto con los linfocitos, es la fagocitosis de partículas rodeadas de IgG y de factores del complemento, donde se observa la expresión de los receptores de la molécula del complemento CR3 que activan la fagocitosis mediada por C3; posteriormente actúan como célula presentadora de antígeno, ya que expresa MHC-II.

A nivel local, las citocinas dependen, en gran medida, del reconocimiento específico del antígeno por los linfocitos T. Se han descrito dos subconjuntos diferentes de linfocitos T (Th1 y Th2) y se demostró que desempeñan papeles antagónicos. Th1 se asocia principalmente con la producción de IFN- $\gamma$  e IL-2, y Th2 con IL-4, IL-5 e IL-10. Th1 corresponde a lo que durante mucho tiempo se designó como inmunidad celular; mientras que Th2 controla preferentemente la respuesta humoral.

Por medio de modelos experimentales murinos se demostró que la protección contra la candidiasis mucocutánea se asocia con una respuesta Th1; en cambio, la enfermedad estaba vinculada con la inactividad de Th2.

En este trabajo se estudió la capacidad de las células mononucleares humanas de ser activadas con levaduras vivas y muertas, así como opsonizadas y sin opsonizar de *Candida albicans* y la eficiencia de antígenos de este microorganismo para la activación de linfocitos Th1 y la producción de IFN- $\gamma$  e IL-2, ya que el monocito también actúa como célula de antígeno y expresa MHC-II (complejo principal de histocompatibilidad de tipo II). La actividad de los monocitos como células de antígeno se regula mediante citocinas: la IL-4 y el IFN- $\gamma$  estimulan la expresión de MHC-II; mientras que la IL-10, la inhibe. En el proceso de la inflamación, los macrófagos activados sintetizan y liberan moléculas que atraen a los monocitos a la zona, al aumentar la expresión de las moléculas de adhesión en éstos y en células endoteliales de vasos sanguíneos para su extravasación a tejidos. Estas moléculas se conocen como quimiocinas. Algunos ejemplos de quimiocinas son la proteína MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*: proteína quimiotáctica de monocitos 1), la proteína RANTES (*regulated on activation, normal T expressed and secreted*) y la MIP (*macrophage infectivity potentiator*: proteína inflamatoria de los macrófagos). Los macrófagos activos también pueden sintetizar otras citocinas, como el TNF- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$ .<sup>20,21</sup>

En este trabajo, *Candida albicans* viva en los cultivos de células mononucleares mostró la necesidad de estar opsonizada, en este caso con factores del complemento,

como iC3b, que se unen con los receptores del monocito Mac-1 o CR3 (CD11b), CR4 (CD11c) y los factores C3b, C4b, que se unen con CR1 (CD35) y que inducen la fagocitosis y estimulan a los antígenos para activar y diferenciar a los linfocitos T en el cultivo, formación y secreción de IFN- $\gamma$  que en los tejidos sirve para activar macrófagos; los títulos buenos se encontraron a partir de las 72 y 96 horas de activación. En el caso de los péptidos secretados al medio, la inducción de IFN- $\gamma$  es muy buena a partir de 24 horas y hasta 96 horas, con buenas concentraciones de IFN- $\gamma$  e IL-2 en el medio.

Cuando se probó la estimulación de células mononucleares con *Candida albicans* muerta por calor y presión (121°C y 15 libras), se reportaron buenos títulos de IFN- $\gamma$  al estar sin opsonizar, ya que es posible que no active al complemento y otra sea la molécula receptora del monocito; por ejemplo, por medio del receptor a manosa,<sup>2</sup> o la dectin-1 junto con el receptor *Toll-like 2* (TLR-2), que reconocen al  $\beta$ 1-3 glucano<sup>22,23</sup> en la pared del microorganismo.<sup>24</sup>

El tratamiento con IFN- $\gamma$  aumenta la capacidad de los monocitos y macrófagos derivados de monocitos a ingerir y matar levaduras de *Candida* opsonizadas o sin opsonizar.<sup>2</sup>

La IL-2 está en la mayor parte de los ensayos y da una idea de la activación de los linfocitos por estos antígenos, ya que es la mejor citocina que estimula la proliferación de estas células.

## CONCLUSIÓN

Es preferible estimular al sistema inmunológico para la inducción del IFN- $\gamma$  con péptidos obtenidos de estos microorganismos o, bien, con *Candida albicans* muerta por calor húmedo.

## REFERENCIAS

- Chaffin, WL, López Ribot JL, Casanova M, Gozalbo D, et al. Cell wall and secreted proteins of *Candida albicans*: Identification, function and expression. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998;62:130-180.
- Ashman RB, Papadimitriou JM. Production and function of cytokines in natural and acquired immunity to *Candida albicans* infection. *Microbiol Rev* 1995;59:646-672.
- Torosantucci A, Bromuro C, Gómez MJ, Ausiello CM, et al. Identification of a 65-kDa mannoprotein as a main target of human cell-mediated immune response to *Candida albicans*. *J Infect Dis* 1993;168:427-435.
- La Valle R, Sandini S, Gómez MJ, Mondello F, et al. Generation of a recombinant 65-kilodalton mannoprotein, a major antigen target of cell-mediated immune response to *Candida albicans*. *Infection Immunity* 2000;68:6777-6784.
- Schaller M, Boeld U, Oberbauer S, Hamm G, et al. Polymorphonuclear leukocytes (PMNs) induce protective Th1-type cytokine epithelial responses in an *in vitro* model of oral candidosis. *Microbiology* 2004;150:2807-2813.
- Henderson DC, Rippin JJ. Stimulus-dependent production of cytokines and pterins by peripheral blood mononuclear cells. *Immunology Letters* 1995;45:29-34.
- Nakayama T. Immune-specific production of gamma interferon in human lymphocyte cultures in response to mumps virus. *Infection Immunity* 1983;40:486-492.
- Ausiello CM, Urbani F, Gessani S, Spagnoli GC, et al. Cytokine gene expression in human peripheral blood mononuclear cells stimulated by mannoprotein constituents from *Candida albicans*. *Infection Immunity* 1993;61:4105-4111.
- Xiong J, Kang K, Liu L, Yoshida Y, et al. *Candida albicans* and *Candida krusei* differentially induce human blood mononuclear cell interleukin-12 and gamma interferon production. *Infection Immunity* 2000;68:2464-2469.
- Palma RA, Fabila AAN, Castrillón RL, Casillas PG, et al. Búsqueda de reacción cruzada entre un antígeno de 65 kDa de *Candida albicans* con sueros de pacientes con lepra lepromatosa nodular y lepra tuberculoide. *Dermatología Rev Mex* 2009;53:113-118.
- Boyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. *Scand J Clin Lab Invest* 1968;97:7.
- Netea MG, Brown GD, Kullberg BJ, Gow NA. An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system. *Nat Rev Microbiol* 2008;6:67-78.
- Saijo S, Fujikado N, Furuta T, Chung SH, et al. Dectin-1 is required for host defense against *Pneumocystis carinii* but not against *Candida albicans*. *Nat Immunol* 2007;8:39-46.
- Taylor PR, Tsoni, SV, Willment JA, Dennehy KM, et al. Dectin-1 is required for beta-glucan recognition and control of fungal infection. *Nat Immunol* 2007;8:31-38.
- Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga TS, Willment JA, et al. Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections. *N Engl J Med* 2009;361:1760-1767.
- Thornton BP, Vetvicka V, Pitman M, Goldman RC, et al. Analysis of the sugar specificity and molecular location of the betaglycan-binding lectin site of complement receptor type 3 (CD11b/CD18). *J Immunol* 1996;156:1235-1246.
- Xun L, Ahmad U, Cullere X, Myunghwan MC, et al. The beta-glucan receptor dectin-1 activates the integrin mac-1 in neutrophils via vav protein signaling to promote *Candida albicans* clearance. *Cell Host Microbe* 2011;10:603-615.
- Gómez MJ, Torosantucci A, Arancia S, Maras B, et al. Purification and biochemical characterization of a 65-kilodalton mannoprotein (MP65), a main target of anti-*Candida*. *Infection Immunity* 1996; 64:2577-2584.
- Constantino P J, Kathleen M, Franklyn NFG, Warmington JR. Production of antibodies to antigens of *Candida albicans* in CBA/H mice. *Infection Immunity* 1994;62:1400-1405.
- Kosonen J, Luhtala M, Viander M, Kalimo K, et al. *Candida albicans*-specific lymphoproliferative and cytokine (IL-4 and IFN-gamma) responses in atopic eczema dermatitis syndrome. Evidence of CD4/CD8 and CD3/CD16+CD56 ratio elevations *in vitro*. *Exp Dermatol* 2005;14:551-558.

21. Torosantucci A, Chiani P, Cassone A. Differential chemokine response of human monocytes to yeast and hyphal forms of *Candida albicans* and its relation to the  $\beta$ -1,6 glucan of the fungal cell wall. *J Leukocyte Biol* 2000;68:923-932.
22. Ariizumi K, Shen GL, Shikano S, Xu S, et al. Identification of a novel, dendritic cell-associated molecule, dectin-1, by subtractive cDNA cloning. *J Biol Chem* 2000;275:20157-20167.
23. Brown GD, Taylor PR, Reid DM, Willment JA, et al. Dectin-1 is a major beta-glucan receptor on macrophages. *J Exp Med* 2002;196:407-412.
24. Pontón J. La pared celular de los hongos y el mecanismo de acción de la anidulafungina. *Rev Iberoam Micol* 2008;25:78-82.

### Curso Universitario de Especialización en Dermatopatología

Servicio de Dermatopatología, Hospital General de México

Requisitos para presentar la solicitud como candidato al curso universitario 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 OD. Tel.-fax: 5004-3845 y 5543-3794.
3. Anexar a la solicitud *Curriculum Vitae*.
4. Entrevista con el profesor titular del curso. La documentación debe entregarse en el periodo del 1 de septiembre al 30 de octubre de 2013.
5. Se seleccionarán 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.
7. Se extenderá diploma Universitario de la Especialización en Dermatopatología por la Universidad Nacional Autónoma de México.

## Artículo original

## Manifestaciones cutáneas en niños en los primeros 100 días posteriores al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas

Dulce María Angulo Álvarez,<sup>1</sup> Alba T Hernández Guerrero,<sup>2</sup> Nancy Pulido Díaz<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es una herramienta terapéutica que cada vez se utiliza con más frecuencia; se vincula con múltiples complicaciones, como infecciones, reacciones medicamentosas y enfermedad injerto contra huésped.

**Objetivo:** identificar la frecuencia, tipo y causa de las manifestaciones cutáneas en pacientes pediátricos en los primeros 100 días postrasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

**Pacientes y método:** estudio prospectivo que incluyó a pacientes que tuvieron manifestaciones cutáneas en los primeros 100 días posteriores al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el Departamento de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza.

**Resultados:** de los pacientes trasplantados, 56.3% ( $n=9$ ) tuvo manifestaciones cutáneas. El diagnóstico más frecuente fue farmacodermia, 77.8% ( $n=6$ ), seguida de enfermedad aguda injerto contra huésped, 22.2% ( $n=2$ ). La mortalidad fue de 18.8%.

**Conclusiones:** la farmacodermia es el origen más común de las manifestaciones cutáneas en los pacientes postrasplante en los primeros 100 días, y la enfermedad injerto contra huésped fue la principal causa de defunción en este estudio; por lo que es necesaria la participación de un dermatólogo en la detección oportuna de las manifestaciones cutáneas en este grupo de pacientes.

**Palabras clave:** postrasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, farmacodermia, enfermedad injerto contra huésped.

### ABSTRACT

**Background:** Allogeneic hematopoietic stem cell therapy is a tool used more frequently and is associated with multiple complications such as infections, drug reactions and graft *versus* host disease.

**Objective:** To identify the frequency, type and cause of skin manifestation in pediatric patients in the first 100 days after allogeneic transplantation of hematopoietic progenitor cells.

**Patients and method:** A prospective study that included patients with cutaneous manifestations in the first 100 days after stem cell transplantation in the Department of Pediatric Hematology, General Hospital of National Medical Center La Raza, Mexico City, was done.

**Results:** The 56.3% ( $n = 9$ ) transplant patients had cutaneous manifestations. The most frequent diagnosis was pharmacodermia (77.8%,  $n = 6$ ), followed by acute graft *versus* host disease (22.2%,  $n = 2$ ). Mortality was of 18.8%.

**Conclusions:** The pharmacodermia is the most common cause of cutaneous manifestations in patients after transplantation in the first 100 days and the graft *versus* host disease was the main cause of death in our study. So, it is necessary to involve a dermatologist in the early detection of skin manifestations in this patient group.

**Key words:** allogeneic transplantation of hematopoietic progenitor cells, pharmacodermia, graft *versus* host disease.

<sup>1</sup> Médico residente del tercer año de la especialidad de Dermatología.

<sup>2</sup> Médico adscrito al Departamento de Dermatología Pediátrica.

<sup>3</sup> Médico adscrito al Departamento de Dermatología. Departamento de Dermatología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.

Correspondencia: Dra. Dulce María Angulo Álvarez. Seris y Zaachila s/n, colonia La Raza, CP 02990, México, DF. Correo electrónico: dulcemariaa@hotmail.com

Recibido: enero, 2013.

Aceptado: junio, 2013.

Este artículo debe citarse como: Angulo-Álvarez DM, Hernández-Guerrero AT, Pulido-Díaz N. Manifestaciones cutáneas en niños en los primeros 100 días posteriores al trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. *Dermatol Rev Mex* 2013;57:330-335.

www.nietoeditores.com.mx

El trasplante es la transferencia de células humanas, tejidos u órganos llamados injertos de un donador a un receptor con el objetivo de restaurar la(s) función(es) del organismo.<sup>1</sup> Un injerto trasplantado entre dos individuos genéticamente diferentes, pero de la misma especie, se denomina “allogénico” o “aloinjerto”. El trasplante alogénico es el más utilizado en la práctica clínica.

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas es una herramienta terapéutica que cada vez se utiliza con más frecuencia. La cantidad de centros que lo realizan y de pacientes sometidos a este procedimiento va en aumento. En el mundo se practican más de 20,000 trasplantes alogénicos al año<sup>2</sup> como tratamiento contra una gran variedad de enfermedades (hemopatías malignas, anemia aplásica,

inmunodeficiencias y tumores sólidos). El trasplante alogénico se asocia con múltiples complicaciones, entre las que destacan las infecciones virales<sup>3</sup> del grupo herpes. La infección por citomegalovirus tiende a ocurrir 4 a 10 semanas después del trasplante, se manifiesta como neumonitis en 20 a 30% de los pacientes. Esta afección se asocia con alta mortalidad, a pesar del tratamiento.<sup>4</sup> Las infecciones bacterianas y fúngicas pueden ocurrir durante las primeras dos semanas después del trasplante y la mortalidad por estas infecciones es de aproximadamente 3 a 5%, a pesar de los cuidados intensivos de apoyo y tratamiento adecuado con medicamentos antimicrobianos. Otras complicaciones son las reacciones medicamentosas,<sup>5</sup> que pueden ser condicionadas por la quimioterapia de acondicionamiento (ciclosporina y metotrexato, ciclosporina sola o ciclosporina con prednisona) en las primeras etapas del trasplante, y que disminuyen significativamente la enfermedad injerto contra huésped aguda, con mejoría en la supervivencia.

Sin embargo, la enfermedad injerto contra huésped es el principal obstáculo que afecta los resultados en estos pacientes. Este padecimiento es la expresión del reconocimiento como extraños a los antígenos de histocompatibilidad de los tejidos del receptor por el sistema inmunitario procedente del donante. El resultado es la agresión de distintos órganos diana del paciente por parte de una serie de células efectoras estimuladas del injerto, con el concurso de diversas citocinas.<sup>6</sup>

Aunque la enfermedad injerto contra huésped es sistémica, el órgano principalmente afectado en todas las etapas es la piel. La enfermedad injerto contra huésped se clasifica en dos grupos: aguda, en la que las manifestaciones clínicas sobrevienen durante los primeros tres meses (100 días) después del trasplante, y crónica, que incluye las manifestaciones clínicas que ocurren después de 100 días.<sup>5</sup> Las manifestaciones cutáneas habitualmente son el signo más temprano de aparición de la enfermedad injerto contra huésped. La prevención es la clave del tratamiento.

El objetivo del estudio fue identificar la frecuencia, tipo y causa de las manifestaciones cutáneas en pacientes pediátricos en los primeros 100 días postrasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

## PACIENTES Y MÉTODO

Estudio prospectivo que incluyó a pacientes pediátricos que tuvieron manifestaciones cutáneas en los primeros

100 días postrasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en el Departamento de Hematología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, en la Ciudad de México, del 1 de enero al 31 de diciembre de 2011. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, derechohabientes del IMSS que tuvieran seis meses a 16 años de edad y cuyos familiares aceptaron la participación en el estudio y firmaron el consentimiento. Se excluyeron los pacientes que no aceptaron participar.

A todos los pacientes se les hizo una historia clínica completa y evaluación dermatológica. Se realizó un análisis descriptivo de los datos mediante frecuencias simples y relativas para variables cualitativas y medidas de tendencia central (promedio y desviación estándar) para variables continuas. Se calculó la frecuencia de manifestaciones clínicas y defunciones con intervalos de confianza de 95%. Para comparar la distribución de las variables independientes en los grupos con y sin manifestaciones clínicas y defunciones y mejoría clínica se utilizó la prueba t de Student para variables continuas, y prueba exacta de Fisher para variables dicotómicas. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. Para el análisis se utilizó el programa SPSS versión 15.

## RESULTADOS

Se incluyeron 16 pacientes que recibieron trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, realizado del 1 de enero al 31 de diciembre de 2011. Once pacientes (68.8%) eran hombres. La edad varió de 5 a 14 años, con promedio de  $9.6 \pm 4.4$  años. El padecimiento más frecuente por el que se realizó el trasplante fue leucemia linfocítica aguda (56.3%), seguida de anemia aplásica (18.8%) y anemia de Fanconi (12.5%). Se reportó un caso (6.3%) de leucemia granulocítica crónica y otro de síndrome mielodisplásico. El tiempo promedio entre la realización del diagnóstico de la enfermedad hematológica y el trasplante fue de  $2.58 \pm 2.08$  años. A 14 pacientes (87.5%) se les practicó trasplante de médula ósea proveniente de hermano o hermana, uno de ellos fue autólogo y uno más proveniente del padre. A dos pacientes (12.5%) se les realizó trasplante de células progenitoras del cordón umbilical proveniente de hermano.

En 15 pacientes (93.8%) hubo compatibilidad HLA. Todos los sujetos recibieron quimioterapia como parte del tratamiento contra la enfermedad de base y ciclospo-

rina como tratamiento postrasplante. El panel TORCH postrasplante fue positivo en 12.5% (dos pacientes) de los casos (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Características basales de la población de estudio

Característica	n = 16
Sexo masculino	11 (68.8)
Edad, años	9.6 ± 4.4
Causa de trasplante	
Leucemia linfocítica aguda	9 (56.3)
Anemia aplásica	3 (18.8)
Anemia de Fanconi	2 (12.5)
Leucemia granulocítica crónica	1 (6.3)
Síndrome mielodisplásico	1 (6.3)
Tiempo de evolución, años	2.58 ± 2.08
Tipo de trasplante	
Médula ósea	14 (87.5)
Cordón umbilical	2 (12.5)
Compatibilidad HLA	15 (93.8)
TORCH positivo	2 (12.5)
Tratamiento con quimioterapia, BMF	16 (100)
Tratamiento con ciclosporina postrasplante	16 (100)

Los datos se presentan como número (%) o promedio ± desviación estándar.

De los pacientes trasplantados, 56.3% ( $n=9$ ) tuvo manifestaciones cutáneas (IC<sub>95%</sub> 33.18-76.9%); 22.2% ( $n=2$ ) correspondió a exantema morbiliforme y 77.8% ( $n=7$ ) a exantema máculo-papular. Dos pacientes tuvieron manifestaciones cutáneas cinco días antes del trasplante, secundarias al tratamiento con esteroide sistémico. Todos los pacientes con exantema fueron biopsiados para determinar la causa del mismo y se reportó que la farmacodermia fue la más frecuente (66.6%,  $n=6$ ); seguida de la enfermedad injerto contra huésped aguda (22.2%,  $n=2$ ) e intertrigo (11.1%,  $n=1$ ). La incidencia de muerte fue de 18.8% ( $n=3$ , IC<sub>95%</sub> 6.59-43.01%), cuya causa principal en dos casos fue por enfermedad injerto contra huésped y en uno por neumonía bacteriana; estos pacientes tuvieron una afección importante en las pruebas de funcionamiento hepático, manifestaciones gastrointestinales (vómito y diarrea), TORCH positivo en los pacientes que manifestaron enfermedad injerto contra huésped, exantema máculo-papular con afección de 50 a 75% de la superficie corporal total, con daño en las palmas y las plantas (66.7 *versus* 0% para todas las variables,  $p=0.025$ ). Cuadro 2 y Figuras 1, 2 y 3

## DISCUSIÓN

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas tiene complicaciones asociadas con infecciones virales, bacterianas y fúngicas.<sup>3</sup> Entre las virales, la infección por citomegalovirus tiende a aparecer 4 a 10 semanas después del trasplante, con neumonitis por citomegalovirus en 20 a 30% de los pacientes.<sup>4</sup> La manifestación clínica incluye disnea, taquipnea, fiebre, hipoxemia y afección pulmonar intersticial difusa. Las manifestaciones cutáneas de la infección por citomegalovirus son infrecuentes en pacientes postrasplante y es muy difícil establecer su diagnóstico sin biopsia.

En este trabajo se encontró esta infección en dos pacientes con manifestaciones cutáneas tipo máculo-papular con afección de 25 a 50% de la superficie corporal total; sin embargo, en la histopatología no se corroboró infección por citomegalovirus, a pesar de los altos títulos de anticuerpos anti-citomegalovirus; aunque estos pacientes sí tuvieron manifestaciones clínicas compatibles con neumonitis por este virus. De acuerdo con la bibliografía, esta afección se asocia con alta mortalidad a pesar del tratamiento;<sup>4</sup> como sucedió en este estudio, ya que los dos pacientes fallecieron.

Otras complicaciones son las reacciones medicamentosas,<sup>5</sup> que pueden ser condicionadas por la quimioterapia de acondicionamiento en las primeras etapas del trasplante o postrasplante; los fármacos más relacionados son ciclosporina, metotrexato y prednisona, entre otros.

Las farmacodermias representaron 66.6% ( $n=6$ ) y la causa más frecuente de las manifestaciones cutáneas en los pacientes postrasplantados, con predominio del tipo máculo-papular y exantema morbiliforme con afección de 25 a 50% de la superficie corporal total. Debido a que estos pacientes recibieron una gran cantidad de medicamentos, es difícil establecer cuál fue el causal en todos los casos; sin embargo, en dos pacientes las manifestaciones cutáneas fueron desencadenadas por el tratamiento con esteroide sistémico durante cinco días previos a la realización del trasplante, y en un paciente se asoció con difenilhidantoína para el tratamiento de crisis convulsivas.

La enfermedad injerto contra huésped es la expresión del reconocimiento como extraños a los antígenos de histocompatibilidad de los tejidos del receptor por el sistema inmunitario procedente del donante,<sup>6</sup> y en todos los pacientes existía compatibilidad HLA. Aunque es

**Cuadro 2.** Características basales de la población de estudio de acuerdo con el desenlace

Característica	Muertes (n = 3)	Mejoría clínica (n = 13)	p
Sexo masculino	2 (66.7)	9 (69.2)	1
Edad, años	9.1 ± 5.2	9.8 ± 4.4	0.826
Tiempo de evolución, años	1.66 ± 0.75	2.79 ± 2.08	0.415
Trasplante de médula ósea	3 (100.0)	11 (84.6)	1.000
Compatibilidad HLA	3 (100.0)	12 (92.3)	1.000
Pruebas de función hepática alteradas	2 (66.7)	0	0.025*
Manifestaciones gastrointestinales	2 (66.7)	0	0.025*
TORCH positivo	2 (66.7)	0	0.025*
Manifestaciones cutáneas	2 (66.7)	7 (53.8)	1
Exantema generalizado	2 (66.7)	0	0.025*
Diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped aguda	2 (66.7)	0	0.025*

Los datos se presentan como número (%) o promedio ± desviación estándar. Valor de p mediante prueba exacta de Fisher o t de Student.



**Figura 1.** Farmacodermia secundaria al tratamiento con esteroide sistémico.



**Figura 2.** Exantema máculo-papular posterior a tratamiento con anticonvulsivos.

una enfermedad sistémica, el órgano diana principalmente afectado en todas las etapas del padecimiento es la piel;<sup>5</sup> por ello, el dermatólogo juega un papel cada vez más importante en el diagnóstico y el tratamiento. En este estudio se encontraron dos casos de enfermedad injerto contra huésped aguda y las manifestaciones cutáneas aparecieron en los primeros 100 días postrasplante, caracterizadas por exantema máculo-papular con afección de las palmas y las plantas, además de manifestaciones clínicas gastrointestinales como vómito y diarrea y alteraciones en las pruebas de funcionamiento

hepático (elevación de bilirrubinas), lo que integra este diagnóstico.

La incidencia de la enfermedad injerto contra huésped aguda varió entre 20 y 70%, según las diferencias



**Figura 3.** Enfermedad injerto contra huésped. Exantema máculo-papular en las palmas.

de histocompatibilidad entre el donador y el receptor, la intensidad del régimen de acondicionamiento, la edad del receptor y el estadio de la enfermedad primaria, entre otros factores.<sup>7-11</sup> En este estudio se observó que la enfermedad injerto contra huésped afectó a 22.2% de los pacientes y no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de las variables de sexo, edad, tiempo de evolución, tipo de trasplante, compatibilidad HLA, alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, manifestaciones gastrointestinales ni TORCH positivo entre los pacientes con manifestaciones dermatológicas y los que no las tuvieron.

Entre las características clínicas de la enfermedad injerto contra huésped aguda se encontró prurito, disestesias, eritema máculo-papular,<sup>12</sup> como en el caso de los pacientes estudiados, y edema. Los cambios histopatológicos en la piel pueden confirmar la sospecha clínica de enfermedad injerto contra huésped, pero no precisan el grado o estadio de este padecimiento. Es muy difícil establecer clínicamente la diferencia entre un exantema debido a enfermedad injerto contra huésped, medicamentos o infección viral; y aunque la confirmación histológica es de gran ayuda, algunas veces resulta inespecífica.<sup>13</sup>

Los corticoesteroides sistémicos son el tratamiento inicial estándar de la enfermedad injerto contra huésped aguda, pero aun con el inicio rápido del tratamiento, la respuesta puede no ser óptima. Menos de 50% de los pacientes tienen una respuesta adecuada después de la terapia inicial y requieren tratamiento coadyuvante.<sup>14</sup> Por

desgracia, la administración de dosis muy altas de corticoesteroides y de un agente inmunosupresor no produce una mejor respuesta. El resultado en los pacientes con enfermedad injerto contra huésped resistente a esteroides es malo, con mortalidad, incluso, de 70%.<sup>15</sup> En este estudio la mortalidad fue de 18.8% ( $n=3$ ) y, de ésta, 66.7% ( $n=2$ ) correspondió a enfermedad injerto contra huésped aguda más infección por citomegalovirus, lo que corrobora que las causas primarias de defunción por esta enfermedad son insuficiencia orgánica e infección relacionada con una mala reconstitución inmunitaria. Por ello, es necesario mejorar las estrategias para prevenir esta afección, ya que son el foco primario en el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda.

## CONCLUSIONES

En este estudio se encontró que las manifestaciones cutáneas afectaron a más de la mitad de los pacientes y se distinguieron por exantema máculo-papular. Las farmacodermias son la causa más común de este exantema.

Es recomendable que dentro del equipo médico de trasplantes alogénicos de médula ósea se integre un dermatólogo, con la finalidad de dar diagnóstico y tratamiento oportunos de las manifestaciones cutáneas en estos pacientes para disminuir la morbilidad y mortalidad.

## REFERENCIAS

1. Global Glossary of Terms and Definitions on Donation and Transplantation. Geneva: World Health Organization, 2009.
2. Ringden O, Le Blanc K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: state of the art and new perspectives. *APMIS* 2005;113:813-830.
3. Zaia J. Viral infections associated with bone marrow transplantation. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990;4:603-623.
4. Kaiser MO, Kirwan RM, Strutton GM, Hawley CM, et al. Cutaneous manifestations of cytomegalovirus disease in renal transplant recipients: a case series. *Transpl Infect Dis* 2008;10:209-213.
5. Peñas PF, Zaman S. Many faces of graft-versus-host disease. *Australas J Dermatol* 2010;51:1-10.
6. Brufau Redondo C, Fernández-Blasco G, Vallejo-Llamas JC. Enfermedad injerto contra huésped en el trasplante hematopoyético. *Piel* 2004;19:431-441.
7. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986;314:729-35.
8. Storb R, Deeg HJ, Fisher L, Appelbaum F, et al. Cyclosporine v methotrexate for graft-v-host disease prevention in patients

- given marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of three controlled trials. *Blood* 1988;71:293-298.
9. Storb R, Deeg HJ, Pepe M, Appelbaum F, et al. Methotrexate and cyclosporine *versus* cyclosporine alone for prophylaxis of graft-*versus*-host disease in patients given HLA-identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Blood* 1989;73:1729-1734.
  10. Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, Devine SM, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-*versus*-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998;92:2303-2314.
  11. Nash RA, Antin JH, Karanes C, Fay JW, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-*versus*-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000;96:2062-2068.
  12. Friedman KJ, LeBoit PE, Farmer ER. Acute follicular graft-*vs*-host reaction. A distinct clinicopathologic presentation. *Arch Dermatol* 1988;124:688-691.
  13. Marra DE, McKee PH, Nghiem P. Tissue eosinophils and the perils of using skin biopsy specimens to distinguish between drug hypersensitivity and cutaneous graft-*versus*-host disease. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:543-546.
  14. Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-*versus*-host disease: secondary treatment. *Blood* 1991;77:1821-1828.
  15. Weisdorf D, Haake R, Blazar B, Miller W, et al. Treatment of moderate/severe acute graft-*versus*-host disease after allogeneic. *Blood* 1990;75:1024-1030.

### Actividades dermatológicas de 2013

#### **12<sup>th</sup> World Congress of Pediatric Dermatology**

25 al 27 de septiembre, 2013, Madrid, España  
[www.wcpd2013.com](http://www.wcpd2013.com)

#### **22<sup>nd</sup> European Academy Dermatology**

##### **Venereology Congress**

3 al 6 de octubre, 2013, Estambul, Turquía  
[www.eadv.org/eadv-meetings](http://www.eadv.org/eadv-meetings)

#### **XXVIII Congreso Centroamericano y del Caribe de Dermatología**

19 al 23 de noviembre, 2013, Panamá, Panamá  
[www.sccad.net](http://www.sccad.net)

## Artículo original

**Hidradenoma nodular de células claras**Ely Cristina Cortés Peralta,<sup>1</sup> Luciano Domínguez Soto,<sup>2</sup> Elisa Vega Memije<sup>3</sup>**RESUMEN**

**Antecedentes:** el hidradenoma nodular de células claras es una neoformación benigna proveniente del epitelio secretor de las glándulas sudoríparas ecrinas.

**Objetivo:** describir las características clínico-patológicas de los casos diagnosticados como hidradenoma nodular de células claras en el servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

**Material y método:** estudio retrospectivo en el que se analizaron los archivos de Dermatopatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González de 1979 a 2012; de éstos, se seleccionaron los que correspondieron a pacientes con diagnóstico de hidradenoma nodular e hidradenoma nodular de células claras.

**Resultados:** se localizaron 22 casos de pacientes histológicamente diagnosticados como hidradenoma nodular de células claras. De estos casos, 12 pertenecieron al sexo femenino (54.5%) y se ubicaron en la cuarta y quinta décadas de vida principalmente. Los sitios de afección más frecuentes fueron la cabeza, el tronco y las extremidades inferiores en 27.2% (6/22 casos cada uno); seguidos de las extremidades superiores en 9% (2/22 casos).

**Conclusiones:** en este estudio, la edad de manifestación del padecimiento fue principalmente en la cuarta y quinta décadas de la vida y predominaron los casos en la piel cabelluda, el tronco y las extremidades inferiores. Algunas de estas lesiones tenían un tiempo de duración superior al año, ulceración en su superficie y secreción de líquido serohemático. Ningún caso tuvo transformación maligna.

**Palabras clave:** hidradenoma nodular, células claras.

**ABSTRACT**

**Background:** Clear cell hidradenoma is a benign tumor derived from the secretor eccrine gland epithelium.

**Objective:** To describe the clinical and histologic characteristic of cases diagnosed as clear cell nodular hidradenoma at Dermatology Service of General Hospital Dr. Manuel Gea Gonzalez in Mexico City.

**Material and method:** A retrospective study was done in which Dermatopathology files of General Hospital Dr. Manuel Gea Gonzalez from 1979 to 2012 were analyzed; from which, those corresponding to patients with nodular hidradenoma and clear cell nodular hidradenoma were selected.

**Results:** Twenty-two cases of patients histologically diagnosed as clear cell nodular hidradenoma were located. From them, 12 were female (54.5%) and were mainly between the fourth and fifth decade of life. The most frequent sites of affection were: head, trunk, lower limbs in 27.2% (6/22 each); followed by upper limbs in 9% (2/22 cases).

**Conclusions:** In this study, age of manifestation of the disease was mainly between the fourth and fifth decade of life and had a predominance of cases in scalp, trunk and lower limbs. Some lesions had a length time of a year or more, ulceration in their surface and secretion of serohematic liquid. None case had malignant transformation.

**Key words:** nodular hidradenoma, clear cell.

<sup>1</sup> Residente de Dermatología.

<sup>2</sup> Jefe del Departamento de Dermatología.

<sup>3</sup> Departamento de Dermatología.  
Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, DF.

Correspondencia: Dra. Ely Cortés Peralta. Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González. Calzada de Tlalpan 4800, colonia Sección XVI, CP 14080, México, DF. Correo electrónico: elycortesp@hotmail.com

Recibido: mayo, 2013.

Aceptado: julio, 2013.

Este artículo debe citarse como: Cortés-Peralta EC, Domínguez-Soto L, Vega-Memije E. Hidradenoma nodular de células claras. Dermatol Rev Mex 2013;57:336-341.

www.nietoeditores.com.mx

**E**l hidradenoma es un tumor originado del epitelio, de las células que recubren la capa superficial de las glándulas sudoríparas. Este tipo de tumor no tiene características clínicas propias, por lo que hay una clasificación histológica de tumores que conforman este grupo (Cuadro 1). De ellos, el hidradenoma nodular de células claras es el motivo de este artículo.

El hidradenoma nodular de células claras constituye el subtipo más común, incluso, en 95%.<sup>1</sup> Es un tumor benigno, derivado de las glándulas sudoríparas ecrinas, conocido también por diversos sinónimos, como: hidradenoma nodular, acrospiroma ecrino, mioepitelioma de

**Cuadro 1.** Tipos histológicos de hidradenoma

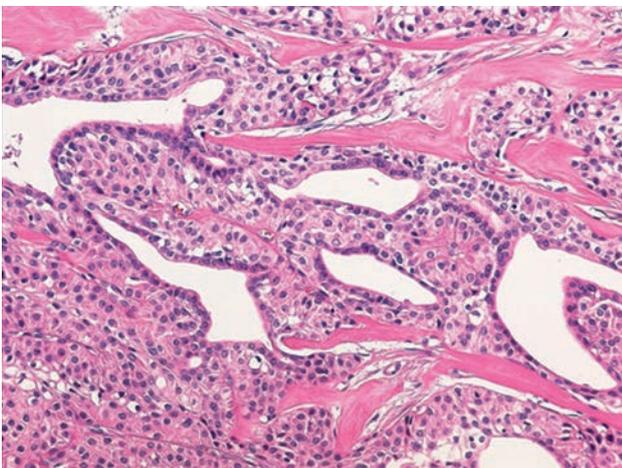
Hidradenoma nodular de células claras
Hidradenoma oncocítico
Hidradenoma epidermoide
Hidradenoma poroide
Hidradenoma tubulopapilar ecrino
Hidradenoma papilífero

células claras, epitelioma de glándulas sudoríparas de células claras e hidradenoma sólido-quístico.

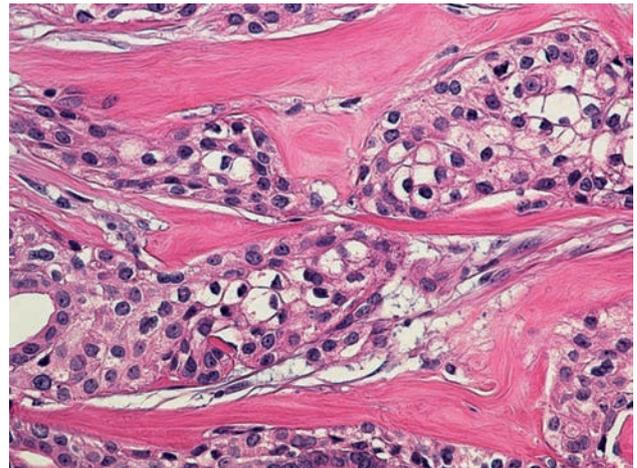
En el estudio histopatológico de las lesiones se distingue un tumor dérmico bien delimitado, compuesto por varios lóbulos celulares, que tienen estructuras tubulares ramificadas, de patrón sólido o sólido-quístico. Las células que lo componen son poligonales, grandes, de núcleo oval excéntrico o redondo pequeño, y citoplasma claro PAS positivo, debido a la acumulación de glucógeno, con formación de ductos con cutícula o de túbulos con diferenciación apocrina, ecrina o escamosa (Figuras 1 y 2).<sup>2,3</sup>

El tumor tiene reactividad a queratina, antígeno epitelial de membrana, antígeno carcino-embriionario, proteína S-100 y vimentina, con expresión de citoqueratinas 6/18, 7, 8/18 en las células escamosas, las células de revestimiento tubular y los espacios quísticos. Las citoqueratinas 10/17/18 son expresadas en los agregados de las células escamosas.<sup>4</sup>

En el examen dermoscópico se reportaron áreas rojo-purpúricas y algunos vasos en horquilla en la superficie del



**Figura 1.** Imagen histopatológica de hidradenoma nodular que muestra las células claras y las dilataciones tubulares con diferenciación glandular. HE.



**Figura 2.** Acercamiento de la Figura 1. Se observan células con citoplasma claro y núcleo redondo central. HE.

tumor. Las áreas rojizas pueden indicar espacios quísticos con hemorragia en la histología.<sup>5</sup>

El hidradenoma nodular de células claras muestra en el examen ultrasonográfico masas quísticas bien definidas o tumores sólidos con hipoecogenicidad e hipervascularidad. Al examinarlos por resonancia magnética se describen como masas quísticas o sólidas, bien circunscritas, lobuladas, subcutáneas, con señal baja a intermedia en la secuencia T1, e intermedia a alta en T2. La intensidad es variable en relación con hemorragia o excreción glandular de sudor.<sup>6-8</sup>

En la bibliografía dermatológica se describen escasos reportes de las características de este tumor; la mayor parte comprende reportes de caso. El objetivo de este estudio fue describir las características clínico-patológicas de los casos diagnosticados como hidradenoma nodular de células claras en el servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo en el que se analizaron los archivos de Dermatopatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González de 1979 a 2012, y se seleccionaron los que correspondieron a pacientes con diagnóstico de hidradenoma nodular e hidradenoma nodular de células claras. Se registró el sexo, la edad de los pacientes, la localización y las características clínicas de las lesiones, el diagnóstico clínico de envío, el tiempo de evolución, el reporte histopatológico y el tratamiento.

## RESULTADOS

Se localizaron 22 casos de pacientes histológicamente diagnosticados como hidradenoma nodular de células claras. De ellos, 12 eran de sexo femenino (54.5%) y estaban en la cuarta y quinta décadas de la vida (Figura 3). Los sitios de afección más frecuentes fueron la cabeza, el tronco y las extremidades inferiores en 27.2% (6/22 casos cada uno); seguidos de las extremidades superiores en 9% (2/22 casos). Los diagnósticos clínicos presuntivos fueron: quiste epidermoide, carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular, melanoma maligno y tumor de anexos (Cuadro 2).

Las características clínicas se resumen en el Cuadro 3. Las lesiones de hidradenoma nodular de células claras mostraron diversas características. La forma predominantemente observada fue esférica o semiesférica, de tamaño variable, desde 0.5 hasta 8 cm de diámetro. En cuatro casos se encontró una úlcera en la superficie (Figuras 4 y 5). Tres neoformaciones tenían secreción de líquido serohemático, una con líquido purulento y dos más con líquido seroso.

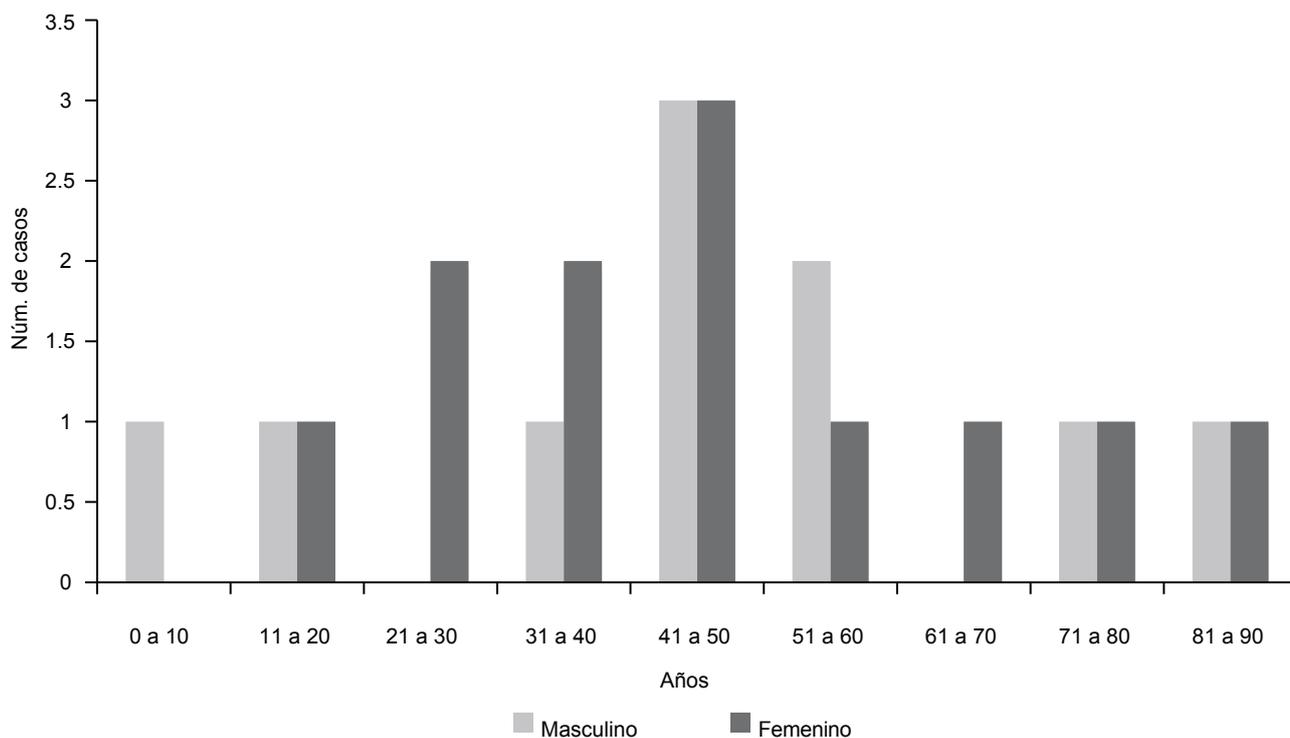
El tiempo de evolución fue variable, desde un mes hasta tres años, con duración promedio de 9.24 meses.

En todos los casos el tratamiento fue la escisión completa.

## DISCUSIÓN

El hidradenoma de células claras es un tumor de origen ecrino suborganoide que se diferencia en estructuras ecquinas intraepidérmicas e intradérmicas, desde el acrosiringio hasta el segmento secretor. Este tipo de lesión comparte características con el espiradenoma y el poroma ecrino. Se le atribuye diferenciación ecrina respecto a su similitud morfológica con las células ecquinas y en hallazgos enzimáticos.<sup>2</sup> Asimismo, se reportó secreción por decapitación en áreas de diferenciación tubular, característica de las glándulas apocrinas.<sup>1</sup>

Kersting,<sup>4</sup> en una revisión de 69 tumores, resumió las características epidemiológicas y clínicas del tumor y describió mayor incidencia en hombres; mientras que en este estudio fue más frecuente en mujeres. Los autores reportan



**Figura 3.** Frecuencia de manifestación del hidradenoma nodular de células claras por edad y sexo.

**Cuadro 2.** Distribución por edad, sexo, localización y diagnóstico presuntivo de casos de hidradenoma nodular de células claras

Caso	Sexo	Edad	Localización	Diagnóstico prequirúrgico
1	F	43	Piel cabelluda	Carcinoma espinocelular, tumor de anexos, melanoma maligno
2	F	66	Piel cabelluda	Hidradenoma nodular
3	M	47	Axila derecha	Tumor de glándula sudorípara
4	F	73	Muslo izquierdo	Dermatofibroma, tumor vascular, melanoma maligno
5	F	50	Axila derecha	Hidrocistoma apocrino, quiste epidermoide
6	M	58	Mano izquierda	Hidradenoma nodular mucinoso
7	F	34	Nariz	Tumor de anexos, linfocitoma cutis, neurofibroma, nevo intradérmico traumatizado
8	F	35	Tronco posterior	Nevo melanocítico, nevo displásico
9	M	45	Muslo derecho	Quiste epidérmico abscedado
10	M	80	Nariz	Carcinoma basocelular nodular
11	M	55	Tórax anterior	Carcinoma espinocelular, poroma ecrino, espiradenoma
12	F	86	Abdomen	Quiste epidermoide, esteatocistoma, hidrocistoma
13	F	16	Brazo izquierdo	Granuloma piógeno, poroma ecrino
14	M	82	Piel cabelluda	Carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular
15	M	11	Pierna izquierda	Espiradenoma, hidroadenoma apocrino, quiste epidermoide
16	F	21	Muslo izquierdo	Quiste epidermoide, dermatofibroma, reacción a cuerpo extraño
17	F	54	Región lumbar	Quiste epidermoide, tumor de anexos
18	M	8	ND	ND
19	F	25	ND	ND
20	F	50	Muslo derecho	Quiste epidermoide, linfangioma, angioliopoma
21	M	48	Muslo derecho	Quiste epidermoide, pilomatrixoma, dermatofibroma
22	M	38	ND	Quiste pilar, quiste epidermoide

ND: no disponible.

crecimiento progresivo lento con las localizaciones más frecuentes en la piel cabelluda, la cara, la pared torácica y el abdomen, con aparente daño a cualquier región cutánea, tendencia a la ulceración, recurrencia frecuente después del tratamiento quirúrgico, asociación del crecimiento y expansión rápida del tumor con traumatismos (rayos X, cirugía, cauterio y lesión directa).

Hernández y colaboradores<sup>9</sup> identificaron 89 casos de hidradenoma nodular. La edad más frecuente de manifestación fue a los 37.2 años, con picos en la segunda y quinta décadas de la vida, con predilección por el sexo femenino en 64%, con razón de 1.7:1. La localización principal en ese reporte correspondió a la cabeza, en 30.3%, seguida por las extremidades superiores, en 25.8%. Se han reportado en la bibliografía otros casos de hidradenoma nodular, que afectaban las extremidades superiores en niños de cinco años;<sup>10,11</sup> así como el caso de un hidradenoma nodular en un paciente con cáncer renal, en el que se sospechó metástasis cutánea.<sup>9</sup>

En este estudio, la edad de manifestación fue principalmente en la cuarta y quinta décadas de la vida, lo que

coincide con el reporte de Hernández y su grupo,<sup>9</sup> y hubo predominio de casos en la piel cabelluda, el tronco y las extremidades inferiores. En todos los casos, el diagnóstico preciso no se consideró, algunos casos se consignaron como tumor de anexos. Se observó que algunas lesiones tenían un tiempo de duración superior al año, úlcera en su superficie y secreción de líquido serohemático. Ningún caso tuvo transformación maligna.

En uno de los casos de este estudio se hizo, por dermoscopia, la consideración diagnóstica de carcinoma basocelular, en presencia de velo azul, vasos arborizantes periféricos y ulceración superficial (Figura 5). Reportes anteriores<sup>5,12</sup> consideraron a la dermoscopia una herramienta adicional de utilidad en la descripción clínica de estos tumores. Gatti y su grupo<sup>12</sup> reportaron el caso de una lesión nodular, azul oscuro, bien circunscrita en la pierna izquierda, que en la dermoscopia mostró un patrón homogéneo de estructuras azul brillantes, rodeadas por red de pigmento sin elementos vasculares o estructuras de regresión y que correspondió a un hidradenoma nodular de células claras.

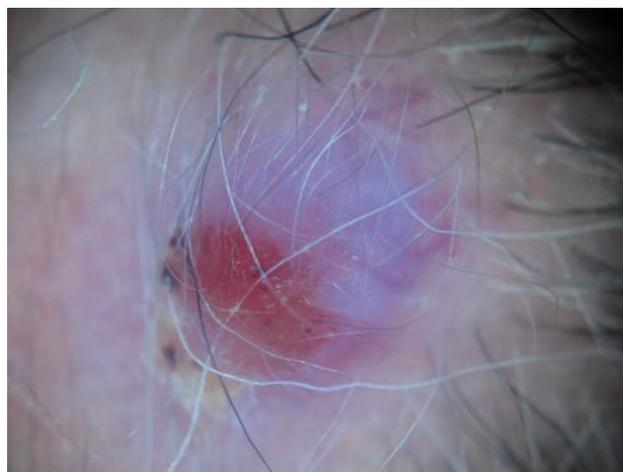
**Cuadro 3.** Características clínicas de las lesiones

Caso	Forma	Diámetro (cm)	Úlcera superficial	Color	Superficie	Exudado	Tiempo de evolución
1	Vegetante	8x5	Sí	Rosa	Anfractuosa	Purulento	3 años
2	ND	ND		ND	ND		5 meses
3	ND	4		ND	ND	Líquido serohemático	3 meses
4	Cupuliforme	ND		ND	ND		8 meses
5	Cupuliforme	2.6x1.5		Marrón	Lisa		3 años
6	Esférica	Chicharo		ND	Lisa		3 años
7	Esférica	ND		Eritematoso, amarillento	ND		3 años
8	ND	ND		Marrón	ND		Varios años
9	Semiesférica	Lima	Sí	Eritematoso	ND	Líquido serohemático	2 meses
10	Nodular	ND		Piel	ND		1 año
11	Pediculada, exofítica	6		ND	ND		2 años
12	Esférica	5		ND	ND		Varios años
13	Exofítica, sésil	2x1.5x1.8		Eritematoso	ND		1 mes
14	Nodular	1.2	Sí	Eritematoso	Lisa		5 meses
15	Subcutánea	5x6x4		Sin cambios	Lisa		2 meses
16	Subcutánea	1	Sí	Pigmentado	Cicatriz	Líquido seroso	1 año
17	Subcutánea	2 cm		Pigmentado	Costras serohemáticas	Líquido serohemático	8 meses
18	ND	0.8x0.6		ND	ND		ND
19	ND	0.7x0.5		ND	ND		ND
20	Semiesférica	1.5x1.5		Rojizo	Lisa, telangiectasias	Líquido seroso	8 meses
21		3x3		Pigmentado	Retracción		2 años
22	Semiesférica	2.5		ND	Sin cambios		ND

ND: no disponible.



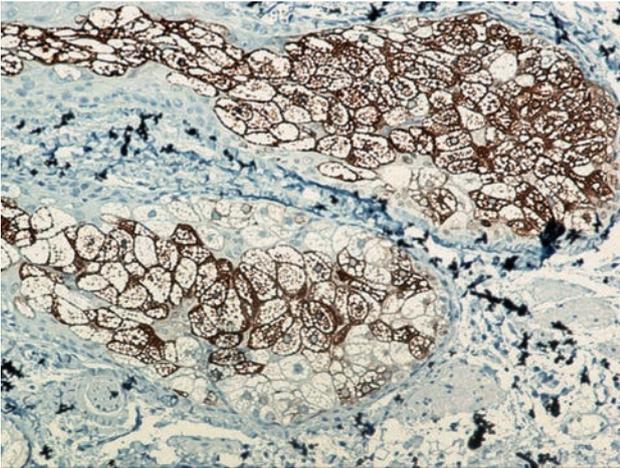
**Figura 4.** Paciente con hidradenoma nodular localizado en la piel cabelluda con úlcera en el tercio anterior.



**Figura 5.** El examen con dermatoscopio del paciente de la Figura 4 reportó velo azul que recubre la lesión, vasos en horquilla en la periferia y úlcera que abarca el tercio anterior.

A un caso reciente se le realizó inmunohistoquímica y mostró reactividad para antígeno epitelial de membrana

(Figura 6) y fue negativo para citoqueratinas de alto y bajo peso molecular.



**Figura 6.** Inmunohistoquímica. Reactividad a antígeno epitelial de membrana.

## CONCLUSIONES

La manifestación clínica del hidradenoma nodular se confunde con lesiones nodulares o quísticas de la piel, y tiene características clásicas de otros tumores cutáneos. Su diagnóstico debe considerarse ante un tumor de manifestación primordial en la piel cabelluda, en pacientes femeninas en la cuarta década de la vida que pudieran tener cambios inflamatorios en su superficie, complementado con el diagnóstico histopatológico como parte fundamental en el abordaje, lo que dará lugar a mayor número de casos.

## REFERENCIAS

1. Barnhill, R, Crowson AN, Magro C, Piepkorn M. *Dermatopathology*, 3<sup>rd</sup> ed. México: McGraw-Hill, 2010;756-757.
2. Hashimoto K, DiBella, RJ, Lever WF. Clear cell hidradenoma. Histological, histochemical, and electron microscopic studies. *Arch Derm* 1967;96:18-38.
3. Torres S, Navarrete G, Márquez CE. Hidradenoma de células claras. Comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Dermatología Rev Mex* 2008;52:188-191.
4. Kersting DW. Clear cell hidradenoma and hidradenocarcinoma. *Arch Dermatol* 1963;7:323-333.
5. Yoshida Y, Nakashima K, Yamamoto O. Dermoscopic features of clear cell hidradenoma. *Dermatol* 2008;217:250-251.
6. Cho KE, Son EJ, Kim JA, Youk JH, et al. Clear cell hidradenoma of the axilla: a case report with literature review. *Korean J Radiol* 2010;11:490-492.
7. Jin W, Kim GY, Lew BL, Yang DM, et al. Sonographic findings of an eccrine spiradenoma: case report and literature review. *J Ultrasound Med* 2008;27:813-818.
8. Mullaney PJ, Becker E, Graham B, Ghazarian D, et al. Benign hidradenoma: magnetic resonance and ultrasound features of two cases. *Skeletal Radiol* 2007;36:1185-1190.
9. Hernández-Pérez E, Cestoni-Parducci R. Nodular hidradenoma and hidradenocarcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:15-20.
10. Faulhaber D, Wörle B, Trautner B, Sander CA. Clear cell hidradenoma in a young girl. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:693-695.
11. Ozawa O, Fujiwara M, Nose K, Muraoka M. Clear-cell hidradenoma of the forearm in a young boy. *Pediatr Dermatol* 2005;22:450-452.
12. Gatti A, di Meo N, Trevisan G. Dermoscopy of eccrine acrosiroma masquerading as nodular malignant melanoma. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2010;19:23-25.

## Artículo original

## Tratamiento de verrugas anogenitales en niños con imiquimod crema al 5%

Carolina Guadalupe Palacios López,<sup>1</sup> Jorge Peniche,<sup>1†</sup> Amelia Peniche,<sup>1</sup> Ernestina Neri,<sup>1</sup> Patricia Mercadillo,<sup>2</sup> Elzier Manuel González Gómez,<sup>3</sup> Francisco Durazo Quiroz<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** las verrugas anogenitales en niños se han estudiado poco; hasta antes de 1990 sólo se reportaron 74 casos pediátricos. Sin embargo, el aumento explosivo de casos en adultos ha causado un incremento también en los niños. Su forma de transmisión en el niño puede ser vertical: intraútero, perinatal, casual (autoinoculación o heteroinoculación) y sexual.

**Objetivos:** probar la eficacia-seguridad de imiquimod en crema al 5% en niños con condilomas acuminados anogenitales. Tipificar el virus del papiloma humano en estos pacientes, sus padres y cuidadores para determinar el mecanismo de transmisión del virus en nuestros pacientes.

**Pacientes y método:** estudio piloto efectuado en 10 niños con verrugas anogenitales menores de 10 cm del servicio de Dermatología del Hospital General de México. Los pacientes fueron tratados con imiquimod en crema al 5%. El diagnóstico se confirmó por biopsia de piel y técnica molecular de hibridación.

**Resultados:** la mayoría de los pacientes (seis de nueve) se curaron totalmente y tres tuvieron remisión de más de 50% de las lesiones; una paciente suspendió el tratamiento por irritación e hiperpigmentación. Todos los pacientes tuvieron un seguimiento de 14 meses y no hubo recidivas.

**Conclusiones:** imiquimod en crema al 5% es eficaz y seguro en el tratamiento de niños con verrugas anogenitales.

**Palabras clave:** verrugas anogenitales, virus del papiloma humano, imiquimod, hibridación de ADN.

### ABSTRACT

**Background:** Anogenital warts in children have not been studied completely. Before 1990 there were only 74 pediatric cases; however, the explosive increase of cases in adults had an impact on children. The transmission in the child can be vertical: *in utero*, perinatal, casual (autoinoculated or heteroinoculated) and sexual.

**Objectives:** To prove efficacy and safety of 5% imiquimod cream in children with anogenital warts.

**Patients and method:** A pilot study was done with 10 children with anogenital warts of less than 10 cm of length, treated with 5% imiquimod cream at the Dermatology Service of General Hospital of Mexico. Clinical diagnosis was confirmed by skin biopsy and molecular hybridation technique.

**Results:** Most subjects experienced total clearance and three patients showed partial improvement on dermatosis lesions. Only one patient presented irritation and hyper-pigmentation which caused the cancelation of her treatment. All patients had a follow-up of 14 months and they showed no recurrence after a period of at least a year.

**Conclusions:** 5% imiquimod cream is effective and safe for the treatment of children with anogenital warts.

**Key words:** anogenital warts, human papilloma virus, imiquimod, DNA hybridization.

<sup>1</sup> Servicio de Dermatología.

<sup>2</sup> Servicio de Patología.

Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, México, DF.

<sup>3</sup> Hospital Español de México, México, DF.

Correspondencia: Dra. Carolina Guadalupe Palacios López. Insurgentes Sur 3700-C, colonia Insurgentes Cuicuilco, CP 03450, México, DF. Correo electrónico: caroderma@yahoo.com.mx

Recibido: abril, 2013.

Aceptado: junio, 2013.

Este artículo debe citarse como: Palacios-López CG, Peniche J, Peniche A, Neri E y col. Tratamiento de verrugas anogenitales en niños con imiquimod crema al 5%. Dermatol Rev Mex 2013;57:342-349.

www.nietoeditores.com.mx

Los virus del papiloma humano pertenecen a la familia *Papovaviridae*, incluida en el género *Papillomavirus*. La replicación y maduración de estos virus depende del grado de diferenciación de los queratinocitos,<sup>1</sup> por tanto, las partículas virales maduras sólo se detectan en núcleos del estrato granuloso y córneo, esto da como resultado que no puedan cultivarse y que la única fuente de partículas virales y sus ácidos nucleicos sean los tejidos infectados.<sup>1-3</sup>

Las verrugas anogenitales afectan al epitelio, la mucosa de la zona genital, o ambos; son causadas por la infección del virus del papiloma humano tipos 6, 11, 16 y 18 y, con menos frecuencia, el tipo 2.<sup>1-3</sup>

Desde el punto de vista clínico, pueden aparecer como lesiones de aspecto papular color piel normal o rosado, con superficie lisa y lesiones verrugosas o vegetantes (condilomas acuminados).<sup>4,5</sup>

Las verrugas anogenitales suelen ser asintomáticas y, ocasionalmente, se acompañan de prurito y dolor. Se observan en número variable, desde pocas lesiones hasta cientos. En ambos sexos, la localización más común es el área perianal. En las niñas se ven afectados, en orden de frecuencia, la vulva y el periné; mientras que en los varones, el periné y, excepcionalmente, el pene. Los condilomas acuminados se localizan más frecuentemente alrededor de los introitos vaginal y anal. Pueden durar de semanas a años y las recurrencias son comunes, aunque pueden involucionar espontáneamente.<sup>3-5</sup>

La tipificación molecular del virus es de mucha utilidad para el seguimiento de los pacientes, ya que de acuerdo con la asociación con neoplasias anogenitales, y específicamente con cáncer cérvico-uterino, se consideran de alto riesgo los virus del papiloma humano tipos 16, 18, 31, 33, 35, 51, 52 y 56, y de bajo riesgo los tipos 6, 11, 42, 43 y 44.<sup>6-8</sup>

El diagnóstico es clínico, pero debe corroborarse con estudio histopatológico, en especial cuando hay duda clínica, ausencia de respuesta al tratamiento o empeoramiento con el mismo, lesiones pigmentadas o para descartar malignidad.<sup>9</sup>

Para el tratamiento debe considerarse la posibilidad de que las verrugas anogenitales involucionen espontáneamente; por tanto, la modalidad terapéutica debe elegirse cuidadosamente. Los fármacos prescritos con más frecuencia son productos tópicos antimetabólicos, como podofilina (no recomendable en niños y pacientes embarazadas, por su toxicidad), podofilotoxina, 5-fluorouracilo, ácido tricloroacético, nitrógeno líquido<sup>1,9,10,11</sup> e imiquimod al 5% en crema, que es un modulador de la respuesta inmunológica. Cuando se aplica en la piel y las mucosas, el imiquimod induce la producción de interferón  $\alpha$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina (IL) 1, IL-6 e IL-8. Cuando las verrugas anogenitales son resistentes, el tratamiento requiere ser combinado (médico y quirúrgico: electrodesecación o láser de CO<sub>2</sub>).<sup>9-11</sup>

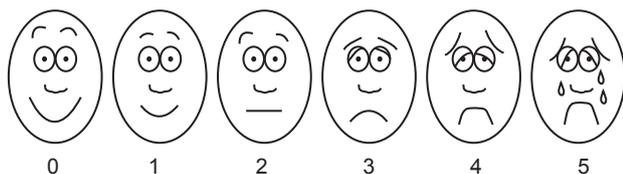
## PACIENTES Y MÉTODO

Estudio piloto efectuado con 10 pacientes de un mes a 18 años de edad, con verrugas anogenitales menores de 10

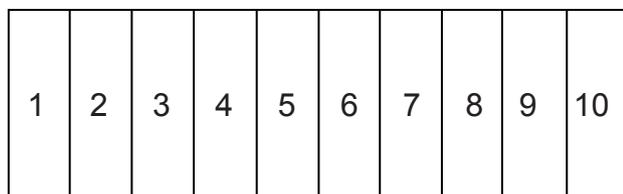
cm, tratados en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México durante un año. Los niños debían estar sin tratamiento un mes antes de ingresar al protocolo. Fueron diagnosticados por una dermatóloga pediatra (como parte del trabajo de tesis del curso de alta especialidad en dermatooncología y cirugía dermatológica). A todos los niños se les realizó historia clínica completa, biopsia de una de las lesiones y determinación del tipo de virus del papiloma humano por hibridación de ADN y exámenes de laboratorio: VDRL, VIH, exudado vaginal, iconografía de las lesiones y seguimiento durante 12 meses. Se excluyeron los sujetos mayores de 18 años, pacientes embarazadas, pacientes con tratamiento previo e hipersensibles al compuesto, con verrugas anogenitales cervicales, en el recto o el meato urinario, con extensión mayor a 10 cm<sup>2</sup>, con efectos colaterales severos, enfermedades concomitantes y falla del seguimiento de control en seis meses. Asimismo, se efectuó historia clínica y exploración física de los padres o de los cuidadores de los niños. Después de confirmar el diagnóstico clínico, histopatológico y la tipificación de virus del papiloma humano por técnica de hibridación *in situ*, los niños, padres y cuidadores que tenían la enfermedad recibieron tratamiento con imiquimod en crema al 5%, tres veces por semana durante cuatro meses. Se capacitó a los padres y cuidadores en la técnica de aplicación del medicamento, informándoles que imiquimod en crema al 5% causa una reacción inflamatoria intensa con eritema y, en ocasiones, exulceraciones y que es indispensable que se manifieste esta reacción porque es parte del mecanismo de acción del medicamento. En niños mayores de tres años la valoración del dolor se realizó por interrogatorio directo y en menores de tres años con la Escala de dibujos faciales modificada de Beyer<sup>12</sup> (Figuras 1 y 2). A todos los pacientes los consultaron una dermatóloga pediatra, un proctólogo y un ginecólogo.

## RESULTADOS

En el Cuadro 1 se muestran los principales datos demográficos; de éstos, se obtuvo la siguiente información: de los 10 pacientes, ocho eran niñas y dos niños; la localización más frecuente fue perianal (siete pacientes), vulvar (cinco) y escrotal (dos pacientes), con tres a cinco lesiones en promedio. El modo de transmisión en siete pacientes fue por heteroinoculación y en tres por contacto sexual. En dos casos, las madres tenían condilomas acuminados ya



**Figura 1.** Escala de dibujos faciales (*Faces pain rating scale*) para valorar dolor en menores de seis años.



**Figura 2.** Escala visual análoga.

tratados y los niños nacieron por cesárea. Tres pacientes tipificaron para virus del papiloma humano de alto riesgo con el antecedente de contacto y abuso sexual, y dos de ellas tenían candidiasis vulvovaginal.

En el Cuadro 2 se explican los tipos de tratamiento, su duración y los resultados obtenidos.

En la paciente 2, que correspondió a una niña de siete años con diagnóstico histopatológico de papulosis bowenoides asociada con *Candida* sp y antecedente de abuso sexual, la tipificación resultó positiva para virus de alto riesgo; la paciente requirió tratamiento mixto con imiquimod en crema, rasurado, electrodesecación y fluconazol oral (Figura 3).

En el Cuadro 2 se observa que seis pacientes se curaron totalmente, tres tuvieron mejoría de 50% de las lesiones con imiquimod en crema al 5% (Figura 4). En una paciente, los padres suspendieron el tratamiento por irritación e hiperpigmentación (Figura 5).

Los efectos colaterales más frecuentes fueron: eritema (siete pacientes), erosión y ardor (cuatro pacientes cada uno), prurito (dos sujetos) e hiperpigmentación residual (un paciente). No obstante que las reacciones inflamatorias se observaron intensas, no se correlacionaron con el dolor.

El tiempo de evolución de las verrugas anogenitales fue de uno a siete meses. Sólo la madre de una paciente adolescente tenía verrugas anogenitales perianales, y también fue tratada con imiquimod en crema al 5%, con mejoría a los dos meses de tratamiento.

## DISCUSIÓN

En la mayoría de los pacientes, imiquimod en crema al 5% fue efectivo y seguro; y en los pacientes que no se curaron, disminuyeron el tamaño y número de las lesiones, por lo que el tratamiento se completó con rasurado y electrodesecación. Los resultados mostraron la heteroinoculación como el modo de transmisión más frecuente, debido a que estos mecanismos en niños son: vertical: la infección del virus del papiloma humano del aparato genital materno al niño es la vía de entrada más probable en los casos de verrugas anogenitales en niños de hasta dos años de edad; intraútero: por vía transplacentaria, debido a la diseminación hemática del virus del papiloma humano; por infección ascendente: desde el canal del parto materno infectado, que puede ocurrir por membranas íntegras o no. Es más frecuente que la vía transplacentaria; esta forma de transmisión explica la aparición de condilomas acuminados congénitos; se ha detectado ADN de virus del papiloma humano en el líquido amniótico, así como en células mononucleares de sangre del cordón umbilical. Perinatal o durante el parto: es el contagio del virus del papiloma humano por el pasaje del canal del parto materno infectado (con lesiones clínicas o subclínicas); este mecanismo de contagio es el más comúnmente responsable de la vía vertical de transmisión del virus. Se observa ADN de virus del papiloma humano en la nasofaringe, la cavidad oral y el área anogenital en neonatos.<sup>1-3</sup> La horizontal (no sexual) es la vía de transmisión más común en niños de 2 a 12 años y ocurre de diferentes maneras:

*Autoinoculación:* inoculación a partir de verrugas no genitales coexistentes en el paciente.

*Heteroinoculación:* inoculación desde verrugas genitales o extragenitales de los padres o cuidadores del niño por contacto directo íntimo (baño, cambio de pañales).<sup>1,7</sup> Ésta fue la vía de contagio más común en los pacientes del estudio. La vía de transmisión del virus del papiloma humano más común en adolescentes es la sexual. La enfermedad se comporta igual en adolescentes que en la población adulta.

*Abuso sexual:* éste puede ocurrir por contacto (genito-genital, anogenital u orogenital), caricias o por penetración digital de la vagina o el ano. La posibilidad de abuso sexual aumenta conforme se incrementa la edad del niño. La manifestación de verrugas anogenitales no es patognomónica

**Cuadro 1.** Principales datos demográficos y clínicos de los pacientes

N	Edad	Género	Transmisión	Nacimiento	Virus del papiloma humano de alto riesgo	Topografía clínica	Morfología clínica	Antecedentes	Laboratorio
1	1 año	M	Heteroinoculación	Parto	(-)	Perianal y escrotal	Papular	Madre con verrugas virales en las manos	VDRL (-), VIH (-), cultivo (-)
2	7 años	F	Abuso sexual	Parto	(+)	Introito	Pápulas color marrón-vinoso agrupadas en racimos	Dos hermanas con verrugas anogenitales	Exudado vaginal: negativo, colposcopia: cuello uterino normal
3	16 años	F	Heteroinoculación	Cesárea	(+)	Perianal	Neoformación en "coliflor"	Madre con condilomas acuminados perianales tratados con imiquimod. Curación de 100%	Exudado vaginal: <i>Candida</i> sp, VDRL (-), VIH (-), colposcopia: normal
4	11 meses	F	No se identificó	Parto	(+)	Glúteos y perianal	Verrugoso	No se identificó	VDRL (-), VIH (-), exudado vaginal (-)
5	1 año	F	Heteroinoculación	Parto	(-)	Glúteos y vulva	Papular	Madre con verrugas virales en las extremidades tratadas	Exudado vaginal (-), VDRL (-), VIH (-)
6	6 meses	M	Heteroinoculación	Cesárea	(-)	Escroto y perianal	Pápulas color piel	Madre con condiloma acuminado (una lesión), tratada con nitrógeno líquido; alta en dos semanas	Exudado vaginal (-), VDRL (-), VIH (-)
7	1 año	F	No se identificó	Cesárea	(-)	Perianal	Pápulas color piel	No se identificó	Exudado vaginal (-), VDRL (-), VIH (-)
8	1 año	F	Heteroinoculación	Parto	(-)	Perianal	Pápulas color piel	Abuela con condiloma acuminado	Exudado vaginal (-), VDRL (-), VIH (-)
9	11 años	F	Abuso sexual	Parto	(+)	Introito	Neoformaciones en "coliflor"	Madre con condiloma gigante	Exudado vaginal: <i>Candida</i> sp, VDRL (-), VIH (-)
10	1 año	F	Abuso sexual	Parto	(+)	Perianal	Neoformaciones en "coliflor"	No se identificó	Exudado vaginal (-), VDRL (-), VIH (-)

de abuso sexual, pero debe investigarse y precisa establecer un diagnóstico certero por las complicaciones legales y psicológicas que conlleva; por ello es necesario descartar verrugas en otras localizaciones o en otros integrantes de

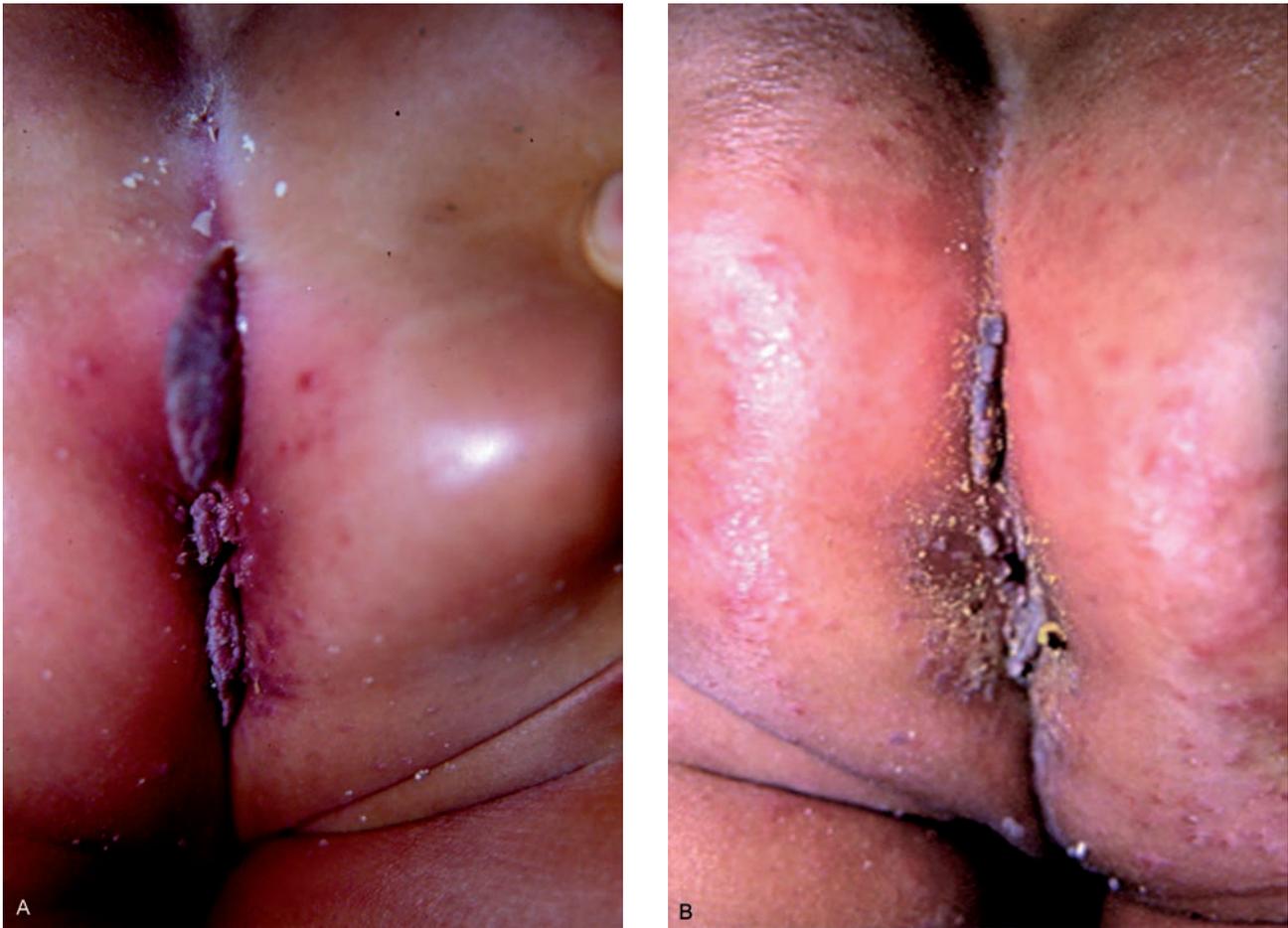
la familia y tipificar el genotipo viral.<sup>1,3</sup> La mayor parte de las verrugas anogenitales en niños menores de tres años de edad se debe a transmisión vertical (durante el nacimiento) y casual por heteroinoculación (contagio de la madre). En

**Cuadro 2.** Tipo de tratamiento y resultado

<i>Núm. de paciente</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Tiempo de tratamiento</i>	<i>Recidiva en 14 meses</i>	<i>Curación</i>
1	Imiquimod	4 meses	No	100%
2	Imiquimod, rasurado y electrodesecación	8 meses	No	50%
3	Imiquimod	4 meses	No	100%
4	Imiquimod	2 meses	No	100%
5	Imiquimod	4 meses	Fuera de estudio	Desconocido
6	Imiquimod, rasurado y electrodesecación	5 meses	No	50%
7	Imiquimod	2 meses	No	100%
8	Imiquimod, rasurado y electrodesecación	6 meses	No	50%
9	Imiquimod	2 meses	No	100%
10	Imiquimod	3 meses	No	100%



**Figura 3.** A. Nífa de siete años con papulosis bowenoide. B. Misma paciente después del tratamiento con imiquimod en crema y electrodesecación.



**Figura 4. A.** Niña de 11 meses con verrugas anogenitales perianales. **B.** Misma paciente con disminución de las lesiones e irritación en los glúteos después de cuatro meses de tratamiento con imiquimod en crema.

niños mayores de tres años, la transmisión sexual se reporta en uno por cada tres niños con verrugas anogenitales.<sup>1,3</sup>

Las verrugas anogenitales en los pacientes del estudio predominaron en la localización perianal, como se reporta en la bibliografía.<sup>1,2</sup> Si estas verrugas se encuentran en la región perianal, es importante enviar al niño al proctólogo y, si es necesario, realizar rectoscopia, ya que en muchas ocasiones, el fracaso del tratamiento se debe a que existen verrugas en el recto. De la misma manera, las anogenitales pueden encontrarse en el glande, el surco balano-prepucial o la mucosa del meato urinario y requerir uretroscopia. En caso de niñas adolescentes con actividad sexual, debe realizarse colposcopia. En los pacientes tratados, los estudios mencionados resultaron negativos.

Se observó correlación entre la localización, la morfología y el modo de transmisión de las verrugas anogenitales con contacto sexual. En estos casos, se localizan en las mucosas preferentemente con morfología de aspecto vegetante, verrugosas o en forma “de coliflor o crestas”; en los pacientes de este estudio, las verrugas tipificaron para virus de alto riesgo, y en dos casos se asociaron con candidiasis vulvovaginal.

El periodo de incubación varía de 1.5 a 8 meses (promedio de tres meses); no obstante, se han reportado periodos de más de 20 meses. Periodos de incubación tan largos ocasionan dificultad para establecer el origen exacto.<sup>10</sup> Sin embargo, en caso de duda o que se sospeche abuso sexual, debe realizarse el estudio histopatológico con tipificación del virus. Esto dará la pauta a seguir para el control posterior del paciente.



**Figura 5.** Hiperpigmentación en una niña tratada con imiquimod en crema.

En el estudio histopatológico, los datos son característicos y comunes a todas las verrugas; se observa hiperqueratosis, paraqueratosis y papilomatosis de grado variable, así como hipergranulosis y coilocitos en la capa granulosa.

Sin embargo, el riesgo de cambios malignos en niños con verrugas anogenitales se desconoce.<sup>5,11</sup> Se reportó el caso de una niña con papulosis bowenoide con morfología típica, relacionada con abuso sexual; la madre detectó como responsable al tío paterno. En la bibliografía<sup>7</sup> está descrito que el agresor se encuentra frecuentemente dentro del hogar o cerca del mismo. Existe en la bibliografía un reporte de un lactante con papulosis bowenoide asociada con virus del papiloma humano tipo 16 o 18;<sup>13</sup> y otro reporte de carcinoma de vulva en una niña de 14 años que había tenido verrugas anogenitales.<sup>14</sup> No cabe duda de la asociación del virus del papiloma humano, sobre todo de los genotipos 16 y 18, con la neoplasia cervical, vulvar, vaginal e, incluso, con carcinoma de pene y recto en el adulto.<sup>1</sup> Esto hace pensar que existe mayor riesgo

de neoplasia anogenital en estos pacientes y la necesidad de mantener un estrecho seguimiento.

Los tipos 6, 11, 16, 18 y 31 se observan en formas transmitidas sexualmente. Sin embargo, esto no es prueba de abuso sexual. En los niños prepúberes con verrugas anogenitales, comúnmente se aísla el virus del papiloma humano tipo 2 y este tipo de virus habitualmente se encuentra en las manos.<sup>1,6,14,15</sup>

La toma de biopsia en niños es particularmente difícil, debido a la región a tratar, por lo que en ocasiones será necesario hacerlo bajo sedación y con EMLA® en crema, anestésico tópico que es de gran ayuda.

La aplicación de ácido acético al 5% en la zona afectada es muy útil, ya que existe blanqueamiento de las lesiones, lo que las hace más aparentes.<sup>14</sup>

Las técnicas biomoleculares más utilizadas de tipificación del virus del papiloma humano son:

*Hibridación in situ:* permite identificar secuencias específicas de los papilomavirus mediante una sonda (segmento del ADN o ARN complementario a secuencias específicas del virus del papiloma humano marcado como trazador isotópico) preservando la estructura histológica; tiene alta especificidad.

*Reacción en cadena de la polimerasa:* es una técnica que permite amplificar enzimáticamente los fragmentos de ADN del virus del papiloma humano. Con esta técnica se detecta una sola molécula de ADN en 10 células. Puede realizarse *in situ*, permitiendo efectuar de manera conjunta el diagnóstico histopatológico. Su sensibilidad y especificidad dependen de los reactivos y condiciones aplicadas.<sup>1,14</sup>

Las verrugas anogenitales son un reto para el pediatra y el dermatólogo pediatra, y se requiere un equipo multidisciplinario para su tratamiento. Debemos pensar en inmunodeficiencias en los casos resistentes y verificar que los padres apliquen de manera adecuada el tratamiento; investigar la posibilidad de abuso sexual, aun durante el curso del tratamiento, o considerar alguno de los diagnósticos diferenciales, como nevos epidérmicos verrugosos o nevo epidérmico inflamatorio lineal.

El estudio histopatológico apoya al confirmar una afección viral y puede aportar datos de malignidad. La tipificación ayuda en el diagnóstico y pronóstico.

La prescripción de imiquimod disminuye la necesidad de un tratamiento quirúrgico extenso, aunque el tiempo de curación es largo y las reacciones secundarias pueden causar el abandono del tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Boggio P. Infecciones por virus del papiloma humano. En: Larralde M. Dermatología pediátrica. 2ª ed. Argentina: Ediciones Journal, 2010;199-205.
2. Allen A, Siegfried E. The natural history of condyloma in children. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:951-955.
3. Obalek S, Jablonska S, Favre M, Walczak L, et al. Condylomata acuminata in children: Frequent association with human papillomaviruses responsible for cutaneous warts. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:205-213.
4. Obalek S, Misiewicz J, Jablonska S, Favre M, et al. Childhood condyloma acuminatum: association with genital and cutaneous human papillomaviruses. *Pediatr Dermatol* 1993;10:101-106.
5. Mancini A, Wargon O. Infections and Infestations. In: Schachner L. *Pediatric Dermatology*. 4th ed. China: Mosby Elsevier, 2011;1463-1464.
6. Handley J, Hanks E, Armstrong K, Bingham A, et al. Common association of HPV 2 with anogenital warts in prepubertal children. *Pediatr Dermatol* 1997;14:339-343.
7. Cohen BA, Honig P, Androphy E. Anogenital warts in children. Clinical virologic evaluation for sexual abuse. *Arch Dermatol* 1990;126:1575-1580.
8. Grussendorf-Conen EI, Jacobs S. Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of recalcitrant warts in children. *Pediatr Dermatol* 2002;19:263-266.
9. Majewski S, Pniewski T, Malejezyk M, Jablonska S. Imiquimod is highly effective for extensive hyperproliferative condyloma in children. *Pediatr Dermatol* 2003;20:440-442.
10. Tyring S. Perspectives on human papillomavirus infection. *Am J Medicine* 1997;102:1-43.
11. Tatti S, Belardi G. Consenso en la metodología diagnóstica y tratamiento para verrugas anogenitales. *Rev Obst Ginecol Latin-Am* 2001;59:117-131.
12. Beyer J, Wells N. The assessment of pain in children. *Pediatric Clinics North Am* 1989;36:837-854.
13. Breneman DL, Lucky AW, Ostrow RS, Faras AJ, et al. Bowenoid papulosis of the genitalia associated with human papillomavirus DNA type 16 in an infant with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 1985;2:297-301.
14. Marini M, Oxilia M, Saponaro A. Tratamiento de verrugas anogenitales. *Act Terap Dermatol* 1999;22:10-16.
15. Moreno Giménez JC, Rodríguez-Pichardo A. Condilomas acuminados en niños. *Piel* 1993;8:161-162.

## Artículo de revisión

**Biopelículas fúngicas**Laura Estela Castrillón Rivera,<sup>1</sup> Alejandro Palma Ramos,<sup>1</sup> María del Carmen Padilla Desgarenes<sup>2</sup>**RESUMEN**

Las infecciones oportunistas causadas por hongos son una causa de muerte en individuos inmunodeprimidos, así como de infecciones nosocomiales relacionadas con catéteres y dispositivos médicos. En relación con estas últimas infecciones, está demostrado que los hongos tienen gran capacidad para formar biopelículas sobre estos materiales, lo que favorece su diseminación en el organismo. Además, este tipo de procesos facilita la aparición de resistencia hacia los antifúngicos. Por esta razón, es necesario conocer cuál es el origen, desarrollo y control de las biopelículas, así como los mecanismos de resistencia y las opciones de tratamiento dirigido a esta forma de organización microbiana.

**Palabras clave:** biopelículas fúngicas, resistencia a antibióticos, *biofilms*, *Candida* sp, *Cryptococcus* sp.

**ABSTRACT**

Opportunistic infections caused by fungi can be a cause of death in immunocompromised individuals and nosocomial infections related to catheters and medical devices. In relation to the latter infection has been shown that fungi have a great ability to form biofilms on these materials, which favors its dissemination into the body. In addition, this type of organization facilitates the emergence of resistance to antifungal agents. For this reason, it is necessary to know the origin, development and control of biofilms, and the mechanisms of resistance and treatment options targeting this form of microbial organization.

**Key words:** fungal biofilms, antibiotic resistance, biofilms, *Candida* sp, *Cryptococcus* sp.

Cuando una comunidad microbiana se une irreversiblemente a un sustrato y está embebida en una matriz extracelular autoproducida, sus células muestran un fenotipo alterado con respecto a su velocidad de crecimiento y transcripción génica. Es cuando se describe un tipo de asociación que se conoce como biopelícula (*biofilm*), que puede estar for-

mada por una sola especie bacteriana o fúngica, o por una comunidad derivada de múltiples especies microbianas.<sup>1,2</sup>

Las ventajas que ofrece este tipo de asociación son la fuerte unión a superficies vivas o inertes, colonización a tejidos huésped, expresión de características de virulencia, cooperación metabólica, captura eficiente de nutrientes, comunicación célula a célula y, debido a que aumenta su tolerancia a estresores químicos, físicos y biológicos, la comunidad microbiana puede sobrevivir a condiciones críticas.

De las infecciones humanas, 65% están relacionadas con la formación de biopelículas,<sup>3,4</sup> que actúan como un reservorio de fuente persistente de infecciones, son difíciles de eliminar y a menudo se asocian con infecciones recidivantes, como las urinarias, de la placa dental (gingivitis, periodontitis), del oído medio, endocarditis y fibrosis quística por la infección bacteriana causada por *Pseudomonas aeruginosa*, entre otras; además, se asocian frecuentemente con infecciones vinculadas con catéteres y dispositivos médicos, lo que favorece las infecciones nosocomiales.<sup>5</sup>

La capacidad de los hongos para colonizar la superficie de catéteres y dispositivos médicos y formar biopelículas

<sup>1</sup> Laboratorio de Inmunología. Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.

<sup>2</sup> Laboratorio de Micología del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. Secretaría de Salud, México, DF.

Correspondencia: Dra. Laura Estela Castrillón Rivera. Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Calzada del Hueso 1100, colonia Villa Quietud, CP 04960, México, DF.

Correo electrónico: lrivera@correo.xoc.uam.mx

Recibido: abril, 2013.

Aceptado: junio, 2013.

Este artículo debe citarse como: Castrillón-Rivera LE, Palma-Ramos A, Padilla-Desgarenes MC. Biopelículas fúngicas. Dermatol Rev Mex 2013;57:350-361.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

contribuye a la prevalencia de estos microorganismos como agentes etiológicos de infecciones nosocomiales, entre las que se encuentran las de las vías urinarias y la septicemia. El tratamiento de estas infecciones es difícil y costoso; *C. albicans* es el patógeno aislado con mayor frecuencia en niños, neonatos y en unidades de cuidados intensivos y se asocia principalmente con el uso de catéteres venosos centrales. Las infecciones nosocomiales en catéteres vasculares son las más frecuentes y corresponden a 5% de este tipo de infecciones; la morbilidad y la mortalidad se deben a la necesidad de retirar el implante para alcanzar tasas de curación superiores a 90%; en caso de no retirar el implante, la tasa de fracaso llega hasta 50%.<sup>6</sup>

Por tanto, los hongos representan una carga significativa de infecciones en la población hospitalaria debido a que muchas candidiasis se asocian con la formación de biopelículas sobre catéteres, prótesis dentales o cardíacas y otros dispositivos biomédicos, y se convierten en un foco de diseminación de la infección, entorpecen las funciones propias de estos dispositivos, incrementan la estancia hospitalaria y, por ende, los costos de atención y la mortalidad. Las especies de *Candida* son patógenos emergentes de infecciones hospitalarias y ocupan el tercero o cuarto lugar entre los patógenos aislados del torrente circulatorio.<sup>7</sup>

## FORMACIÓN DE BIOPELÍCULAS

La formación de una biopelícula es un proceso complejo que se inicia con la adherencia sobre una superficie abiótica, un tejido o en la interfase aire-líquido; ocurre como un proceso continuo, de acuerdo con sus diferentes fases de desarrollo: *a)* acondicionamiento, *b)* adhesión, *c)* síntesis de matriz extracelular inducida por *quorum sensing*, *d)* maduración y *e)* dispersión. Estas fases conducen a la formación de una estructura uniforme en forma de depósitos homogéneos y acumulaciones viscosas celulares rodeadas de una matriz de polímeros con canales abiertos para el movimiento de agua.<sup>8</sup> En general, la formación de biopelícula de cualquier organismo sigue una secuencia similar de estos sucesos y los hongos no son la excepción.

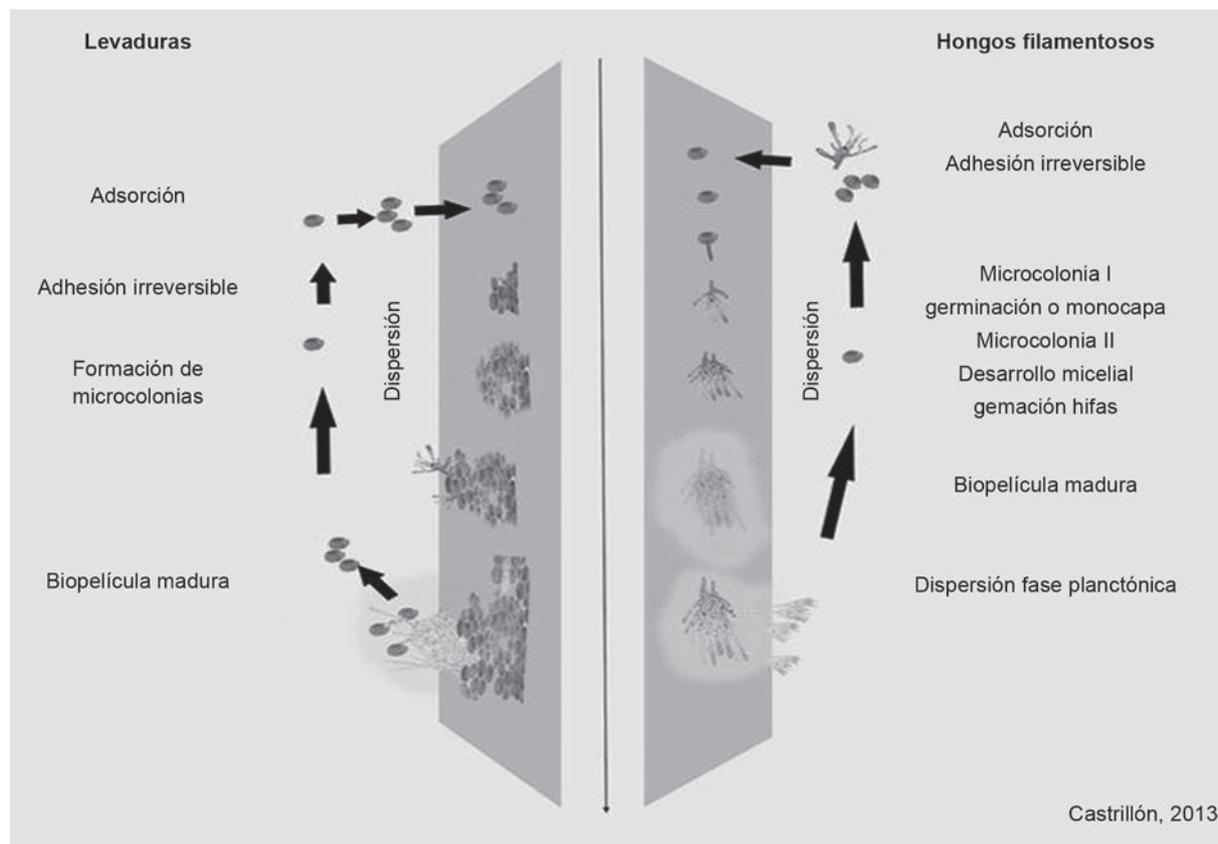
Las biopelículas de hongos oportunistas asociadas con procesos infecciosos se describieron inicialmente en diferentes especies de *Candida*,<sup>9</sup> *Cryptococcus neoformans*,<sup>10</sup> *Cryptococcus laurentii*<sup>11</sup> y *Aspergillus*.<sup>12,13</sup> En 2013 se reportó la formación de biopelículas de *Rhodotorula*, un saprófito no virulento y contaminante común; en la

actualidad, estas levaduras han emergido como patógenos oportunistas.<sup>14</sup> Otras infecciones relacionadas con biopelículas de levaduras y recientemente con hongos filamentosos han aumentado de manera notoria, se reportaron por *Pneumocystis*, *Coccidioides*, *Zygomycetes*, *Blastoschizomyces*, *Saccharomyces*, *Malassezia* y *Trichosporon*.<sup>15</sup>

La formación de biopelículas de *C. albicans* es un proceso que se inicia cuando las levaduras se adhieren a la superficie tisular y las biopelículas se forman como etapa temprana (8-11 horas), intermedia (12-30 horas) y madura (38-72 horas). La biopelícula madura consiste en una densa red de levaduras, hifas y pseudohifas, recubiertas por una matriz extracelular y frecuentemente asociada con bacterias.<sup>16</sup>

En el caso de los hongos filamentosos, la secreción de hidrofobinas (pequeñas proteínas exclusivas de este tipo de hongos) participa en la formación de estructuras aéreas, en la unión de la hifa a superficies hidrofóbicas y en la formación de estructuras más complejas; también participa en la formación de biopelículas.<sup>17</sup> La formación de biopelículas en hongos filamentosos, descrita por Harding en 2009,<sup>18</sup> ocurre por las fases: *a)* adsorción de propágulos, *b)* unión activa a superficies, *c)* formación de colonias I, donde hay crecimiento y colonización de hongos y ramificación de hifas a través de la superficie como monocapa y producción de matriz extracelular que se adhiere al sustrato, *d)* formación de colonias II, que involucra la formación de redes de hifas compactadas de micelo y adhesión hifa-hifa y formación de canales de agua, *e)* maduración y desarrollo reproductivo, donde se forman cuerpos fructíferos, células esporógenas, esclerotia y otras estructuras de supervivencia, y *f)* dispersión de esporas o liberación de fragmentos de biopelícula para reiniciar el ciclo (Figura 1).

La adhesión y colonización de las poblaciones fúngicas se favorece por diversos factores, como el flujo del medio que las rodea (orina, sangre, saliva y moco), el pH, la temperatura y la osmolaridad, entre otros; hay que recordar que la formación de la matriz extracelular favorece en buena medida la adhesión celular y la maduración de la biopelícula. Esta matriz proporciona a la célula protección contra factores hostiles, como la inmunidad del huésped y los antimicrobianos, debido a que es una malla de proteínas y azúcares que se forma alrededor de las células microbianas y crea una presión osmótica que fuerza a las biopelículas a hincharse y expandirse.<sup>19</sup>



**Figura 1.** Fases de desarrollo de biopelículas fúngicas. Modificado de Harding, 2009.

La producción de la matriz extracelular aumenta con la edad de la biopelícula; además, su composición varía en función de los microorganismos que la forman: en *C. albicans*, el azúcar principal es glucosa; sin embargo, en *C. tropicalis* es hexosamina, lo que explica que esta composición sea la causa de una penetración diferente de los antifúngicos, por lo que resulta más lenta la difusión de 5-fluocitosina y del fluconazol en las biopelículas de *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*.<sup>20</sup>

Uno de los principales componentes en *C. albicans* es el  $\beta$ 1,3-glucano, que tiene la capacidad de secuestrar a los azoles y les confiere resistencia en las biopelículas, así como a las equinocandinas, las pirimidinas y los polienos.<sup>21</sup> Este efecto se revierte con la  $\beta$ 1,3-glucanasa, que mejora la actividad antifúngica del fluconazol y la anfotericina B.<sup>22</sup>

## RESISTENCIA A ANTIFÚNGICOS

El aumento de infecciones por hongos en todo el mundo, asociado con diversos estados de inmunodeficiencias, entre los que se encuentran las infecciones por VIH o el tratamiento con inmunosupresores, elevó la prescripción de tratamientos con antifúngicos y favoreció la aparición de cepas resistentes, dependientes del tipo de hongo y del antibiótico administrado.

La resistencia clínica se define como la persistencia o progresión de una infección, a pesar de la terapia antimicrobiana apropiada. La resistencia intrínseca ocurre cuando ningún integrante es sensible al fármaco, como *Candida krusei* y el fluconazol. Se denomina resistencia primaria cuando un organismo es resistente al fármaco antes de su exposición, como *Candida albicans* ante la

5-fluorocitosina; mientras que la resistencia secundaria ocurre en respuesta a la exposición al fármaco, como *Candida albicans* al fluconazol y 5-fluorocitosina.<sup>23</sup>

Los microorganismos que crecen como biopelícula tienen un fenotipo único, comparado con su contraparte planctónica (libre), particularmente en el aumento a la resistencia a los agentes antimicrobianos. Este fenómeno corresponde a un fenotipo inducible y es parte de una serie de rutas moleculares que regulan el desarrollo de la biopelícula y su homeostasia.

Se demostró la capacidad de supervivencia de una biopelícula a concentraciones de antibiótico incluso 1,000 veces por encima de la concentración mínima inhibitoria activa hacia su forma planctónica; sin embargo, esta resistencia al tratamiento antimicrobiano aún no se ha aclarado completamente.<sup>24</sup>

Algunas evidencias experimentales demostraron que, en general, la concentración mínima inhibitoria de las equinocandinas sobre las biopelículas son más elevadas (entre 10 y 100 veces superiores) que las observadas en sus homologías planctónicas, pero están dentro del intervalo de concentraciones que se alcanzan en suero a dosis terapéuticas.<sup>25</sup>

La variación en la resistencia como biopelícula varía según el fármaco y la especie de hongo que la forma; por ejemplo *C. albicans* y *C. parapsilosis* son relativamente resistentes al fluconazol, anfotericina B, nistatina, voriconazol y a los nuevos triazoles (posaconazol). Se reportó que *C. dubliniensis* tiene resistencia al fluconazol, así como a la anfotericina B, cuando este hongo crece como biopelícula.<sup>7</sup>

Existen reportes de resistencia de biopelículas de otros hongos, como *Trichosporon asahii*, que tiene resistencia elevada a anfotericina B, caspofungina, voriconazol y fluconazol;<sup>26</sup> o como en el caso de fracaso del tratamiento con azoles y con anfotericina B hacia biopelículas de *Pneumocystis carinii*, realizadas en modelo animal o, bien, las biopelículas de *A. fumigatus*, que son resistentes al itraconazol, y en algún grado a la caspofungina; también se observó resistencia para el caso de las biopelículas de *Cryptococcus* que no son afectadas por la acción del fluconazol y del voriconazol.<sup>27</sup>

## MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIFÚNGICOS

El fenómeno de resistencia es complejo y multifactorial; sus mecanismos son variables y pueden deberse principal-

mente a diversas situaciones, como: inactivación directa de la molécula, alteración de la sensibilidad del cuerpo al cambiar su blanco de acción, reducción de la concentración del fármaco para alcanzar su blanco sin cambiar su estructura química, extrusión activa a través de bombas de eflujo y a alteraciones fisiológicas, entre otras.<sup>28-31</sup>

*Estado fisiológico:* en poblaciones sésiles (adheridas) hay modificaciones en su capacidad de respuesta metabólica en comparación con las células planctónicas (libres), lo que trae modificaciones en su respuesta a los antibióticos, ya que las células dentro de las biopelículas modifican su respiración mitocondrial debido al gradiente de oxígeno y nutrientes, lo que genera heterogeneidad fisiológica, que constituye una característica de las biopelículas.<sup>32</sup> Sin embargo, en el caso de *C. albicans*, esta disminución metabólica, así como su crecimiento en anaerobiosis o, bien, en deficiencia de glucosa o hierro, no tiene un papel importante en su resistencia hacia la anfotericina B, por lo que deben participar otros factores que explican su resistencia.<sup>33</sup>

La velocidad de crecimiento es un modulador importante para la actividad de los fármacos en las biopelículas microbianas, ya que un lento crecimiento se asocia con la adopción de diferentes fenotipos por microorganismos que cambian en su cubierta celular o afectan la susceptibilidad de agentes antimicrobianos, porque hay varios antibióticos que son más eficientes en matar rápidamente a células en crecimiento, y otros tienen un requerimiento absoluto para lograr la muerte del microorganismo.

Debido a que la resistencia a los antibióticos en *C. albicans* no puede atribuirse exclusivamente al lento crecimiento, se propuso que la inducción de la expresión de genes se logra por contacto con las superficies, como los que codifican a las adhesinas de la familia ALS en *C. albicans*, que implican una serie de proteínas relacionadas con la adhesión de superficies en el huésped y, por tanto, cambios en la transcripción de genes que ocurren durante las diferentes fases del desarrollo de biopelículas.<sup>34-36</sup>

*Baja penetración:* los antibióticos pueden difundirse a través de la matriz de las biopelículas e inactivar a las células atrapadas, pero las biopelículas también pueden servir como barrera física al afectar la diseminación del antibiótico a capas más profundas para difundirse a través de la estructura polisacárida y polianiónica que envuelve a los microorganismos, modificar su transporte hacia el interior y causar resistencia hacia estas moléculas o, bien,

evitar el paso de ellas, debido a su tamaño. Por tanto, las células libres de las biopelículas (planctónicas) se exponen a altas concentraciones del antibiótico, a diferencia de las que están en capas más profundas (sésiles); además, la composición de la matriz puede interactuar directamente con los antibióticos y ocasionar su inactivación o secuestro para anular su actividad.

Aunque el papel de la baja difusión en biopelículas de *Candida* se sugiere como un mecanismo de resistencia,<sup>37,38</sup> el grado de la formación de matriz en biopelículas de *Candida* parece no afectar la susceptibilidad de las biopelículas a cinco antifúngicos importantes.<sup>7</sup>

**Densidad celular:** la arquitectura de las biopelículas es muy ordenada y permite la perfusión de nutrientes y la expulsión de material de desecho, por lo que la densidad celular puede ser un factor importante en la resistencia, ya que se demostró que hay sensibilidad a los azoles cuando la población celular de *Candida* y *Aspergillus* es baja (10<sup>3</sup> UFC/mL); sin embargo, la resistencia aparece cuando se aumenta 10 veces su número.<sup>39</sup>

**Sobreexpresión de moléculas blanco:** los azoles son fungistáticos contra levaduras en algunas especies de *Candida*, y fungicidas hacia hifas de algunas especies de *Aspergillus*. Esto se debe a que el blanco de este antibiótico es la 1,4 $\alpha$ -demetilasa, que es codificada por ERG1, y su mecanismo es bloquear la biosíntesis del ergosterol, lo que ocasiona la eliminación de este esteroide en las membranas generando acumulación de intermediarios tóxicos que inhiben el crecimiento del hongo.<sup>40</sup> Las concentraciones de ergosterol disminuyen significativamente en las fases intermedia y madura, en comparación con las fases tempranas.

**Bombas de eflujo:** los mecanismos primarios que llevan a la resistencia a los azoles de *C. albicans* dependen del aumento del eflujo de los antibióticos, mediado por las bombas de eflujo dependientes de ATP, codificados por los genes CDR y los transportadores de la superfamilia de facilitadores mayores.<sup>41</sup> Varios agentes antifúngicos son sustratos de estos transportadores, por lo que su sobreexpresión puede llevar a resistencia cruzada entre diferentes antibióticos, principalmente los azoles. Los genes que codifican a las bombas de eflujo en las biopelículas están regulados diferencialmente durante el desarrollo y por la exposición de los agentes antifúngicos. Se reportó la participación de este mecanismo de resistencia hacia el voriconazol por *Aspergillus fumigatus*.<sup>42</sup>

**Células persistentes:** mecanismo importante en la resistencia, asociado con infecciones crónicas. Estas células son variantes de la población normal que es sumamente tolerante a los antibióticos (menos de 1% de la población) y se manifiesta únicamente en las células de la biopelícula y no en población planctónica. Se propone que la aparición de estas células se propicia por la aplicación periódica de antibióticos que puedan seleccionar cepas con altas concentraciones de células persistentes, que no muestran regulación de bombas de eflujo ni cambios en la composición de su membrana plasmática.<sup>43</sup>

Una nueva hipótesis explica que la resistencia a los antibióticos depende de la formación de células persistentes que perseveran y resisten al ataque de estas sustancias y corresponden a una población celular que evita la muerte por apoptosis cuando la concentración de antibiótico es elevada o los nutrientes son limitados; por tanto, se genera tolerancia hacia los agentes antimicrobianos.

## GENES DE RESISTENCIA

Está demostrada la expresión de un patrón de genes diversos en las células que forman parte de las biopelículas (sésiles o adheridas), a diferencia de las células planctónicas (libres); su discrepancia se refleja con mayor detalle a nivel de la expresión genética, como la síntesis proteica de genes que codifican a proteínas ribosomales, recambio de proteínas y factores relacionados con la traducción.

Varios mecanismos están implicados en la adquisición de estas características, entre ellos, el intercambio genético de biopelícula mediado, en parte, por ADN extracelular y, aunque se detectó ADN extracelular en biopelícula de *Candida albicans*, el mecanismo principal de intercambio implica apareamiento y fusión celular de células (a/a o  $\alpha/\alpha$ ) con fenotipo de colonias blancas a opacas por la liberación de feromonas, que inducen una respuesta de apareamiento y ocasionan un fenotipo adhesivo.<sup>44</sup> Los tres tipos de combinaciones de genes a/a,  $\alpha/\alpha$  y  $\alpha/a$  en *Candida* forman biopelículas densas en las que los heterocigotos, en promedio, son 28% más gruesos que sus contrapartes homocigotos, lo que causa que sean impermeables a los antifúngicos.<sup>45</sup>

Existen factores transcripcionales que regulan la formación de biopelícula, como el Bcr 1, que es requerido por *C. parapsilosis*, y factor Ace 2 para *C. albicans*. Estos factores son necesarios para la adherencia y formación de hifas. El

factor Egf1 es un regulador de la expresión de proteínas de superficie y también participa en la formación de hifas.<sup>46</sup>

Los genes que contribuyen a la resistencia de fármacos y que codifican a las bombas de eflujo a multifármacos causan un fenotipo de resistencia. En *C. albicans* y *C. dubliniensis* poseen dos tipos diferentes de bombas de eflujo: transportadores casete de unión de adenosín-trifosfato, codificados por los genes CDR (CDR1 y CDR2), y los facilitadores mayores, codificados por los genes MDR, se expresan durante el crecimiento como biopelícula, que para el caso de *A. fumigatus* son MDR1m, MDR2m y MDR4.

Las cepas mutantes deficientes de bombas de eflujo e hipersusceptibles al fluconazol en células planctónicas retienen su fenotipo de resistencia en biopelícula, por lo que se sugiere que opera otro mecanismo de resistencia a este antibiótico.

La producción de matriz extracelular es un componente esencial para la maduración de una biopelícula, por lo que se requiere la síntesis del beta glucano, que depende de la enzima  $\beta$ -(1,3) d-glucano sintetasa, que en su estructura tiene dos subunidades: Rho1p y Fskp, con funciones catalítica y reguladora, respectivamente. El sitio de unión de las equinocandinas es Fskp1 y actúan inhibiéndolo, lo que produce la lisis celular por edema de la célula.<sup>25</sup> Se reportaron cepas mutantes de *C. albicans* que requieren hasta 20 veces mayor dosis de equinocandinas para ejercer su actividad; en estas cepas hay sustitución de tres aminoácidos en una región definida HS1 y HS2, que corresponde a la subunidad Fks1 y a la familia Fsk.<sup>47</sup> En el caso de la resistencia de *C. glabrata*, también se han reportado mutaciones en este gen.<sup>48</sup> Este tipo de cepas tiene resistencia cruzada a anidulafungina y micafungina.

## TRATAMIENTO

Existe un número limitado de antifúngicos seguros y efectivos en la práctica médica, que incluyen cuatro clases de moléculas (azoles, candinas, análogos de pirimidina y polienos). Sin embargo, la emergencia de resistencia a estas sustancias es consecuencia de la administración prolongada de estos agentes, como en la quimioterapia contra el cáncer, la prescripción de inmunosupresores en pacientes con trasplante de órganos o en pacientes inmunosuprimidos por infección por VIH, entre otros. Por tanto, como resultado de la resistencia intrínseca de los hongos crecidos como biopelícula, la mayor parte de

los antifúngicos necesita nuevas estrategias para combatir estas infecciones con nuevos mecanismos de acción que no muestren resistencia cruzada, como interferencia en la expresión de adhesinas,<sup>49</sup> o inhibición de glucosilación de manoproteínas por tunicamicina.<sup>50</sup>

En el Cuadro 1 se muestran los principales avances del tratamiento dirigido hacia las biopelículas fúngicas en ensayos *in vitro* e *in vivo*, que incluyen las nuevas opciones terapéuticas.

La contaminación de catéteres y dispositivos médicos por biopelículas y el aumento de infecciones nosocomiales generaron diversos estudios para evaluar el efecto de la instilación prolongada de soluciones con altas concentraciones de antimicrobianos y antisépticos para esterilizar los catéteres; entre estos trabajos están los estudios de tratamientos con agentes quelantes<sup>51</sup> y los de catéteres venosos colonizados con *Candida* y su exposición a anfotericina B, fluconazol y voriconazol, donde se logra la disminución, mas no la eliminación, de la biopelícula,<sup>52</sup> o la utilidad de caspofungina para prevenir y tratar biopelículas maduras en modelos experimentales murinos de catéteres venosos colonizados con esta levadura,<sup>53</sup> también se reportó la administración de anidulafungina para el sellado terapéutico, que demostró ser activa y no tiene efecto paradójico (pérdida de actividad a dosis altas).<sup>4</sup>

Uno de los problemas para evaluar la actividad antifúngica en biopelículas generadas en catéter es la falta de modelos *in vitro* que sean equivalentes, lo que explica la variabilidad de resultados en los diversos trabajos publicados. Se reportó un modelo reproducible basado en discos de catéteres en microplacas, donde se evalúa la densidad de la biopelícula por el ensayo de absorbancia del 2,3-bis(2-metoxi-4nitro-5-sulfenil)-2H-tetrazolio-5-carboxanilida (XTT) y se observó falla de la actividad de azoles, en contraste con la anidulafungina.<sup>54</sup>

Un trabajo interesante que puede considerarse para la terapéutica resulta de la descripción de las combinaciones exitosas para el tratamiento de biopelículas de *C. albicans* y *C. parapsilosis* en modelos *in vitro* con discos de silicón, se reportó que la combinación secuencial de una equinocandina seguida de un triazol tiene mayor eficacia que la combinación simultánea de estos antifúngicos.<sup>55</sup>

Los reportes más recientes del tratamiento de bloqueo exitoso para catéteres con antifúngicos describen la administración de anfotericina B, etanol y equinocandinas para el tratamiento de las contaminaciones por *Candida*.<sup>56</sup>

**Cuadro 1.** Avances en el conocimiento y tratamiento de biopelículas fúngicas (Continúa en la siguiente página)

Descripción de los principales hallazgos	Hongos	Referencia
Las formulaciones lipídicas de anfotericina B (liposomas, complejo lipídico) y caspofungina o equinocandina son activas contra biopelículas, a diferencia del fluconazol, nistatina, clorhexidina, terbinafina y anfotericina.	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i>	Kuhn, 2002 <sup>57</sup>
La caspofungina afecta la morfología y metabolismo en biopelículas. El recubrimiento de materiales con este antifúngico tiene un efecto inhibitorio en la formación de biopelículas.	<i>C. albicans</i>	Bachmann, 2002 <sup>60</sup>
El tratamiento de dispositivos médicos con clorheximida o cloruro de benzalconio reduce la adherencia a las superficies plásticas, pero no previene la adherencia de proteínas de matriz extracelular.	<i>Candida</i>	Imbert, 2003 <sup>61</sup>
La aspirina es activa contra el crecimiento de biopelícula madura ( <i>in vitro</i> ) de manera dosis-dependiente. Posible papel de las prostaglandinas en la colonización.	<i>C. albicans</i>	Alem, 2004 <sup>62</sup>
Se describen cambios de susceptibilidad a antifúngicos y biocidas durante el desarrollo de biopelículas.	<i>C. albicans</i>	Lamfon 2004 <sup>63</sup>
La caspofungina en el pretratamiento para evitar la adherencia en placas recubiertas por proteínas de matriz extracelular inhibe la adherencia del hongo.	<i>Candida</i>	Soustre, 2004 <sup>64</sup>
La caspofungina es activa en diferentes fases de crecimiento de las biopelículas y la resistencia al fluconazol sobre levaduras no afecta su actividad.	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i>	Cocuaud, 2005 <sup>65</sup>
El fluconazol y el voriconazol son inactivos contra biopelículas; la anfotericina y la caspofungina son susceptibles con efectos disminuidos si la cepa manifiesta melanina.	<i>C. neoformans</i>	Martínez, 2006 <sup>66</sup>
Hay resistencia a fluconazol por acción de los $\beta$ -1,3 glucanos.	<i>C. albicans</i>	Nett, 2007 <sup>22</sup>
La formación de biopelículas de cepas sensibles y resistentes al fluconazol se inhibe en presencia de este antifúngico.	<i>C. albicans</i>	Bruzual, 2007 <sup>67</sup>
La caspofungina y la micafulgina son activas contra biopelículas de <i>C. albicans</i> y <i>C. glabrata</i> , pero no contra <i>C. tropicalis</i> o <i>C. parapsilosis</i> .	<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. parapsilosis</i>	Choi, 2007 <sup>68</sup>
En biopelículas maduras hay mayor resistencia hacia anfotericina que anidulafungina en <i>C. albicans</i> , sin lograr la eliminación completa, la anidulafungina fue inactiva contra <i>C. tropicalis</i> .	<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i>	Valentín, 2007 <sup>69</sup>
La concentración mínima inhibitoria de voriconazol y posaconazol fue elevada, en contraste con caspofungina y anidulafungina.	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i>	Katragkou, 2008 <sup>58</sup>
Se demuestra la actividad de anidulafungina contra biopelículas en estudios <i>in vitro</i> .	<i>C. albicans</i>	Jacobson, 2008 <sup>70</sup>
La combinación de dos biocidas (etanol y peróxido de hidrógeno) con fuconazol es activa contra biopelículas de <i>Candida</i> .	<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. glabrata</i>	Nett, 2008 <sup>71</sup>
Tunicamicina (nucleósido que inhibe la glucosilación de manoproteínas en biopelículas) como tratamiento preventivo.	<i>C. albicans</i>	Pierce, 2009 <sup>50</sup>
La micafulgina es muy activa en biopelículas de <i>C. albicans</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. glabrata</i> y <i>C. krusei</i> ; manifiesta actividad variable contra <i>C. parapsilosis</i> y <i>C. tropicalis</i> y es inactiva contra biopelículas de <i>Cryptococcus</i> y <i>Trichosporum</i> .	<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Trichosporum</i>	Quindós, 2009 <sup>72</sup>
La anfotericina y el posaconazol producen sinergismo, mientras que la anfotericina B y la caspofungina no tienen interacción.	<i>C. albicans</i>	Tobudic, 2010 <sup>73</sup>
El miconazol es activo contra biopelículas de <i>Candida</i> al inducir altas concentraciones de metabolitos reactivos del oxígeno (ROS), sin afectar la apoptosis como mecanismo fungicida.	<i>C. albicans</i>	Vandenbosch, 2010 <sup>74</sup>
La anidulafungina no tiene interacción antagónica con neutrófilos y muestra acción aditiva contra biopelículas.	<i>C. parapsilosis</i>	Katragou, 2011 <sup>75</sup>
Inhibición de la acción antifúngica de equinocandinas hacia biopelícula en presencia de concentraciones altas de suero (10-20%), determinada en modelos animales.	<i>P. murina</i> , <i>P. carinii</i>	Cushion, 2011 <sup>76</sup>
La inhibición de superóxido dismutasa puede potenciar la actividad antifúngica del miconazol.	<i>C. albicans</i>	Bink, 2011 <sup>77</sup>
El voriconazol reduce la formación de biopelículas en todas las cepas estudiadas.	<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. orthopsilosis</i>	Valentín, 2012 <sup>78</sup>

**Cuadro 1.** Avances en el conocimiento y tratamiento de biopelículas fúngicas (Continuación)

Descripción de los principales hallazgos	Hongos	Referencia
El eugenol y el cinnamaldehído son antibióticos prometedores que muestran sinergia con fluconazol en estudios <i>in vitro</i> .	<i>C. albicans</i>	Sajjad, 2012 <sup>79</sup>
La miltefosina y otros alquilfosfolípidos inhiben la formación y maduración de biopelículas.	<i>C. albicans</i>	Vila, 2013 <sup>80</sup>
El aumento del contenido de quitina reduce la susceptibilidad a caspofungina.	<i>Candida</i>	Walker, 2013 <sup>81</sup>

En 2002, Kuhn y su grupo<sup>57</sup> hicieron pruebas de susceptibilidad en aislamientos de *Candida*, y administraron fluconazol, nistatina, clorhexidina, terbinafina, anfotericina B y los triazoles voriconazol y ravuconazol. Revelaron resistencia en todos los aislamientos de biopelículas de *Candida*, en comparación con las formas planctónicas. En contraste, las formulaciones lipídicas de anfotericina B (anfotericina B liposomal y anfotericina B complejo lipídico) y equinocandinas (caspofungina y micafungina) mostraron actividad contra los biopelículas de *Candida*.<sup>58,59</sup>

Un enfoque diferente para el tratamiento de biopelículas es la radioinmunoterapia, que puede ser una nueva opción para la entrega específica de agentes antimicrobianos en el sitio de infección, como lo demuestra el tratamiento con anticuerpos específicos contra la cápsula de *Cryptococcus neoformans* marcados con radiación alfa 213 bismuto (<sup>213</sup>Bi), que demostraron ser activos en la prevención o tratamiento de estas biopelículas en dispositivos médicos.<sup>82</sup>

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Las biopelículas son el tipo de crecimiento microbiano más común en la naturaleza, participan de manera importante en la aparición de enfermedades y se asocian directamente con los problemas de resistencia hacia los antimicrobianos. Aunque la resistencia es un fenómeno complejo, los mecanismos de resistencia en biopelículas aún no están completamente comprendidos.

En el caso de las infecciones por hongos, la prescripción racional de los antifúngicos debe combinar procedimientos diagnósticos microbiológicos y de imagen, así como evaluar la posible resistencia a estos antimicrobianos considerando a la organización de biopelículas un factor determinante para explicar esta resistencia.

Con estudios de genética microbiana, recientemente se describió una serie de circuitos regulatorios que parti-

cipan como reguladores transcripcionales para entender el origen bioquímico de la resistencia de hongos patógenos.<sup>83</sup> Mientras tanto, se realizan avances importantes en el desarrollo de nuevos antifúngicos con nuevos sitios de acción, así como tratamientos de catéteres y dispositivos médicos que eviten la formación de biopelículas y, por tanto, su diseminación, para abatir la elevada incidencia de infecciones nosocomiales relacionadas con ellas.

## REFERENCIAS

1. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:167-193.
2. Stoodley PK, Sauer, Davies DG, Costerton JW. Biofilms as complex differentiated communities. *Annu Rev Microbiol* 2002;56:187-209.
3. Potera C. Forging a link between biofilms and disease. *Science* 1999;283:1837-1839.
4. Pemán J, Cantón E, Valentín A. Actividad de la anidulafungina sobre biopelículas de *Candida*. *Rev Iberoam Micol* 2008;25:124-128.
5. Vila J, Soriano A, Mensa J. Bases moleculares de la adherencia microbiana sobre los materiales protésicos. Papel de las biocapas en las infecciones asociadas a los materiales protésicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26:48-55.
6. Soriano A. Significado clínico de la resistencia antimicrobiana de las biocapas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:423-424.
7. Jabra-Rizk MA, Falkler AW, Meiller FT. Fungal biofilms and drug resistance. *Emerging Infect Dis* 2004;10:14-19.
8. Castrillón RLE, Palma RA, Padilla DC. Importancia de las biopelículas en la práctica médica. *Dermatología Rev Mex* 2010;54:14-24.
9. Douglas LJ. *Candida* biofilms and their role in infection. *Trends Microbiol* 2003;11:30-36.
10. Martínez RL, Casadevall A. *Cryptococcus neoformans* biofilm formation depends on surface support and carbon source and reduces fungal cell susceptibility to heat, cold, and UV light. *Appl Environmental Microbiol* 2007;73:4592-4601.
11. Ajesh K, Sreejith K. *Cryptococcus laurentii* biofilms: Structure, development and antifungal drug resistance. *Mycopathologia* 2012;174:409-419.

12. Seidler JM, Salvenmoser S, Müller FM. *Aspergillus fumigatus* Forms biofilms with reduced antifungal drug susceptibility on bronchial epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:4130-4136.
13. Müller FM, Seider M, Beaubais A. *Aspergillus fumigatus* biofilms in the clinical setting. *Medical Mycol* 2011;49:96-100.
14. Meneses NJ, Bizerra FC, Carmona FC, López CA. Molecular identification, antifungal susceptibility profile and biofilm formation of clinical and environmental *Rhodotorula* species isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:382-389.
15. Ramage G, Rajendran R, Sherry L, Williams C. Fungal biofilm resistance. *Int J Microbiol* 2012:1-9.
16. Ramage G, VandeWalle K, Wickes LB, López-Ribot J. Characteristics of biofilm formation by *Candida albicans*. *Rev Iberoam Micol* 2001;18:163-170.
17. Wessels JG. Hydrophobins: proteins that change the nature of the fungal surface. *Adv Microb Physiol* 1997; 38:1-45.
18. Harding WM, Marques LLR, Howard JR, Olson ME. Can filamentous fungi form biofilms? *Trends Microbiol* 2009;17:475-480.
19. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol* 2010;8:623-633.
20. Al-Fattani AM, Douglas J. Penetration of *Candida* biofilms by antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3291-3297.
21. Vedyappan G, Rossignol T, d'Enfert Ch. Interaction of *Candida albicans* biofilms with antifungals: transcriptional response and binding of antifungals to beta-glucans. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2096-2111.
22. Nett J, Lincoln L, Marchillo K, Massey R, et al. Putative role of  $\beta$ -1,3 glucans in *Candida albicans* biofilm resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:510-520.
23. Fernández MC, Martínez MG, Illnait MT, Perurena MR y col. Sensibilidad *in vitro* de cepas de *Candida* frente a fluconazol y anfotericina B. *Rev Cubana Med Trop* 2007;59.
24. Ramage G, Walle VK, Wickles BL, López-Ribot JL. Standardized method for *in vitro* antifungal susceptibility testing of *Candida albicans*. *Rev Iberoam Micol* 2001;18:163-170.
25. Cortés LAJ, Russi NJA. Equinocandinas. *Rev Chil Infect* 2011;28:529-536.
26. Giovanni Di BG, Pompilio A, Picciani C, Iezzi M, et al. Biofilm formation by the emerging fungal pathogen *Trichosporon asahii*: development, architecture and antifungal resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3269-3276.
27. Fanning S, Mitchell AP. Fungal biofilms. *PLOS Pathogens* 2012;8:1-4.
28. Pontón J, Quindós G. Mecanismos de resistencia a la terapéutica antifúngica. *Med Clin* 2006;126:56-60.
29. Castrillón RLE, Palma RA. Biofilms: A survival and resistance mechanism of microorganisms. In: *Antibiotic resistant bacteria. A continuous challenge in the new millennium*. Marina Pana, editor. *InTech* 2012;7:159-178.
30. Kanafani AZ, Perfect RJ. Resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. *Clin Infect Dis* 2008;46:120-128.
31. Ghannoum AM, Rice BL. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:501-517.
32. Stewart SP, Franklin JM. Physiological heterogeneity in biofilms. *Nat Rev Microbiol* 2008;292:199-210.
33. Fisher FJ, Henson M. Amphotericin B resistance in *Candida*. *Ann Intern Med* 1985;102:563-564.
34. Castrillón RLE, Palma RA, Padilla DC. Factores de virulencia en *Candida* sp. *Dermatología Rev Mex* 2005;49:12-27.
35. Hoyer LL. Identification of *Candida albicans* ALS2 and ALS4 and localization of ALS proteins to the fungal cell surface. *J Bacteriol* 1998;180:5334-5343.
36. Klotz AS, Lipke P. The perfect adhesive. In: *Current research, technology and education topics in applied microbiology and microbial biotechnology*. Mendez Vilas, editor. Tucson: Department of Medicine, University of Arizona, 2010;838-844.
37. Baillie SG, Douglas J. Matrix polymers of *Candida* biofilms and their possible role in biofilm resistance to antifungal agents. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:397-403.
38. Al-Fattani M, Douglas J. Penetration of *Candida* biofilms by antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;4:3291-3297.
39. Perumal P, Mekala S, Chaffin L. Role for cell density in antifungal drug resistance in *Candida albicans* biofilms. *Antimicrobial Agents Chemother* 2007;51:2454-2463.
40. Gómez QCH. Resistencia de levaduras del género *Candida* al fluconazol. *Infeccion* 2010;14:172-180.
41. Cannon DR, Lamping E, Holmes RA, Niimi K, et al. Efflux-mediated antifungal drug resistance. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:291-321.
42. Rajendran R, Mowat E, McCulloch E, Lappin FD, et al. Azole resistance of *Aspergillus fumigatus* biofilms is partly associated with efflux pump activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2092-2097.
43. LaFleur DM, Kumamoto AC, Lewis K. *Candida albicans* biofilms produce antifungal-tolerant persister cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3839-3846.
44. Anderson, JM, Soll, DR. Unique phenotype of opaque cells in the white-opaque transition of *Candida albicans*. *J Bacteriol* 1987;169:5579-5588.
45. Heller K. A tale of two biofilms. *PLoS Biol* 2011;9:1-2.
46. Nantel A, Dignard D, Bachewich C, Harscus D, et al. Transcription profiling of *Candida albicans* cells undergoing the yeast-to-hyphal transition. *Molecular Biology of the Cell* 2002;13:3452-3465.
47. Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drug. *Drug Resist Updat* 2007;10:121-130.
48. García-Effron G, Lee S, Cleary JD, Perlin DS. Effect of *Candida glabrata* FKS1 and FKS2 mutation on echinocandin sensitivity and kinetics of 1,3-beta-D-glucan synthase: implication for the existing susceptibility breakpoint. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:3690-3699.
49. Watanabe N, Miyazaki M, Horii T, Sagane K, et al. E1210, a new broad-spectrum antifungal, suppresses *Candida albicans* hyphal growth through inhibition of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:960-971.
50. Pierce CG, Thomas DP, López-Ribot JL. Effect of tunicamycin on *Candida albicans* biofilm formation and maintenance. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:473-479.
51. Raad I, J. Reitzel RR, Jiang Y, Dvorak T, et al. Chelator-based catheter lock solutions in eradicating organisms in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:586-588.

52. Lewis RE, Kontoyiannis DP, Darouiche RO, Raad II, et al. Antifungal activity of amphotericin B, fluconazole and voriconazole. In: An *in vitro* model of *Candida* catheter-related bloodstream infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3499-3505.
53. Lazzell AL, Chaturvedi AK, Pierce CG, Prasad D, et al. Treatment and prevention of *Candida albicans* biofilms with caspofungin in a novel central venous catheter murine model of candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 2009;2009:567-570.
54. Nweze EI, Ghannoum A, Chandra J, Ghannoum MA, et al. Development of a 96-well catheter-based microdilution method to test antifungal susceptibility of *Candida* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2012;2011:149-153.
55. Chatzimoschou A, Katragkou S, Simitsopoulou M, Antachopoulos Ch, et al. Activities of triazole-echinocandin combinations against *Candida* species in biofilms as planktonic cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1960-1974.
56. Walraven JC, Lee AS. Antifungal lock therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1-8.
57. Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, et al. Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1773-1780.
58. Katragkou A, Chatzimoschou A, Simitsopoulou M, Dalakirouridou M, et al. Differential activities of newer antifungal agents against *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:357-360.
59. Martínez RL, Fries CB. Fungal biofilms: relevance in the setting of human disease. *Curr Fungal Infect Rep* 2010;1:266-275.
60. Bachmann PS, Walle VK, Ramage G, Patterson FT, et al. *In vitro* activity of caspofungin against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3591-3596.
61. Imbert Ch, Lassy E, Daniault G, Jacquemin JL, et al. Treatment of plastic and extracellular matrix components with chlorhexidine or benzalkonium chloride: effect on *Candida albicans* adherence capacity *in vitro*. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:281-287.
62. Alem ASM, Douglas LJ. Effects of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs on biofilms and planktonic cells of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:41-47.
63. Lamfon H, Porter SR, McCullough M, Pratten J. Susceptibility of *Candida albicans* biofilms grown in a constant depth film fermentor to chlorhexidine, fluconazole and miconazole: a longitudinal study. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:383-385.
64. Soustre J, Rodier MH, Imbert BS, Daniault G, et al. Caspofungin modulates *in vitro* adherence of *Candida albicans* to plastic coated with extracellular matrix proteins. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:522-525.
65. Cocuau Ch, Rodier MH, Daniault G, Imbert Ch. Anti-metabolic activity of caspofungin against *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:507-512.
66. Martínez RL, Casadevall A. Susceptibility of *Cryptococcus neoformans* biofilms to antifungal agents *in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1021-1033.
67. Bruzual I, Riggle P, Hadley S, Kumamoto AC. Biofilm formation by fluconazole-resistant *Candida albicans* strains is inhibited by fluconazole. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:441-450.
68. Choi WH, Shin HJ, Jung IS, Park HK, et al. Species-specific differences in the susceptibilities of biofilms formed by *Candida* bloodstream isolates to echinocandin antifungals. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:1520-152.
69. Valentín A, Cantón E, Pemán J, Quindós G. Actividad *in vitro* de la anfotericina B y la anidulafungina sobre biopelículas de *Candida albicans* y *Candida tropicalis*. *Rev Iberoam Micol* 2007;24:272-277.
70. Jacobson MJ, Piper KE, Nguyen G, Steckelberg MJ, et al. *In vitro* activity of anidulafungin against *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2242-2243.
71. Nett EJ, Guite MK, Ringeisen A, Holoyda AK, et al. Reduced biocide susceptibility in *Candida albicans* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3411-3413.
72. Quindós G, Villar-Vidal M, Eraso E. Actividad de la micafungina contra las biopelículas de *Candida*. *Rev Iberoam Micol* 2009;26:49-55.
73. Tobudic S, Kratzer Ch, Lassnigg A, Graninger W, et al. *In vitro* activity of antifungal combinations against *Candida albicans* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:271-274.
74. Vandenbosch DD, Braeckmans KK, Nelis JHJ, Coenye TT. Fungicidal activity of miconazole against *Candida* spp biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:694-700.
75. Katragkou A, Chatzimoschou A, Simitsopoulou M, Georgiadou E, et al. Additive antifungal activity of anidulafungin and human neutrophils against *Candida parapsilosis* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:588-591.
76. Cushion TM, Collins SM. Susceptibility of *Pneumocystis* to echinocandins in suspension and biofilm cultures. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4513-4518.
77. Bink A, Vandenbosch D, Coenye T, Nelis H, et al. Superoxide dismutases are involved in *Candida albicans* biofilm persistence against miconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4033-4037.
78. Valentín A, Cantón E, Pemán J, Martínez JP. Voriconazole inhibits biofilm formation in different species of the genus *Candida*. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2418-2423.
79. Sajjad M, Khan A, Ahmad I. Antibiofilm activity of certain phytochemicals and their synergy with fluconazole against *Candida albicans* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:618-621.
80. Vila MVT, Ishida K, De Souza W, Prousis K, et al. Effect of alkylphospholipids on *Candida albicans* biofilm formation and maturation. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:113-125.
81. Walker AL, Gow ARN, Munro AC. Elevated chitin content reduces the susceptibility of *Candida* species to caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:146-154.
82. Martínez LR, Bryan RA, Apostolidis C, Morgenstern A, et al. Antibody-guided alpha radiation effectively damages fungal biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2132-2136.
83. Sanglard D, Coste A, Ferrari S. Antifungal drug resistance mechanisms in fungal pathogens from the perspective of transcriptional gene regulation. *FEMS Yeast Res* 2009;9:1029-1050.

## EVALUACIÓN

- Para que el crecimiento microbiano se considere biopelícula, las características de los microorganismos que las conforman deben:
  - tener un fenotipo uniforme
  - tener velocidad de crecimiento exponencial
  - estar conformadas siempre por una especie microbiana
  - tener fenotipo alterado y una matriz extracelular autoproducida
  - tener matriz extracelular y células mutantes
- En la actualidad se estima que el porcentaje de infecciones relacionadas con la formación de biopelículas es:
  - 10%
  - 50%
  - 90%
  - 65%
  - 5%
- El fracaso terapéutico cuando no se retiran dispositivos o catéteres colonizados por biopelículas es de:
  - 5%
  - 30%
  - 50%
  - 70%
  - 15%
- La síntesis de matriz extracelular es un proceso dependiente de:
  - quorum sensing*
  - inhibición competitiva de nutrientes
  - mutación inducida por radiaciones
  - la fase estacionaria del crecimiento microbiano
  - antagonismo microbiano
- En el caso de biopelículas de *Candida*, se alcanza la fase de maduración en:
  - 5 a 10 horas
  - 8 a 15 horas
  - 38 a 72 horas
  - 50 a 130 horas
  - 20 a 24 horas
- ¿Qué tipo de moléculas favorecen la aparición de biopelículas en hongos filamentosos?
  - citocinas
  - hidrofobinas
  - toxinas
  - quitina
  - celulosa
- El principal azúcar de la matriz extracelular en biopelículas de *C. tropicalis* es:
  - glucosa
  - N-acetil glucosamina
  - heptosa
  - hexosamina
  - fucosa
- La resistencia intrínseca al fluconazol se demostró en:
  - Candida albicans*
  - Candida krusei*
  - Candida parapsilosis*
  - Candida glabrata*
  - Candida dubliniensis*
- Los mecanismos relacionados con la baja penetración de los antifúngicos a través de las biopelículas son:
  - antagonismo entre antifúngicos
  - retención por tamaño molecular e interacción con los componentes de la matriz extracelular
  - formación de complejos macromoleculares solubles con los componentes de la matriz extracelular
  - receptores dentro de la matriz extracelular que capturan al antifúngico
  - hidrólisis del antimicrobiano por enzimas asociadas con la matriz extracelular
- Los genes que codifican a las bombas de flujo dependientes de ATP se denominan:
  - ABC
  - CDR
  - MTP

- d) EF  
e) AT
11. El porcentaje de células persistentes presentes en biopelículas es de:  
a) 10%  
b) menor de 5%  
c) menor de 1%  
d) 15%  
e) 20%
12. El factor transcripcional de *Candida albicans* requerido para la adherencia y formación de hifas es:  
a) Ace2  
b) Bc1  
c) Upu  
d) HgF  
e) Hba
13. Rho1p y Fskp son:  
a) factores transcripcionales de expresión de bombas de flujo  
b) adhesinas  
c) genes relacionados con *quorum sensing*  
d) subunidades de la D-glucano sintetasa  
e) reguladores de la expresión genética
14. Son moléculas con actividad antifúngica:  
a) nucleótidos cíclicos  
b) polímeros de azúcares neutros  
c) análogos de aminoácidos  
d) azoles y polienos  
e) betalactámicos
15. La función de la tunicamicina es:  
a) inhibir la síntesis proteica  
b) inhibir la glucosilación de manoproteínas  
c) inhibir la síntesis de quitina  
d) interferir en la síntesis de ácidos nucleicos  
e) interferir en el transporte activo
16. Se describe como efecto paradójico del tratamiento con antibióticos cuando:  
a) hay pérdida de actividad en asociación con otro antibiótico  
b) hay mayor actividad a dosis altas  
c) hay pérdida de actividad a dosis altas
- d) hay mayor actividad a dosis bajas  
e) no hay actividad antimicrobiana
17. Es un antifúngico activo para el sellado terapéutico de catéteres sin que ocurra el efecto paradójico:  
a) anidulafungina  
b) caspofungina  
c) micafungina  
d) fluconazol  
e) anfotericina B
18. Isótopo utilizado para marcar anticuerpos anticápsula de *C. neoformans* para su uso en radioterapia (radiación alfa):  
a)  $^{99}\text{Tc}$   
b)  $^{131}\text{I}$   
c)  $^{60}\text{Co}$   
d)  $^{226}\text{Ra}$   
e)  $^{213}\text{Bi}$
19. Concentraciones de suero que inhiben *in vitro* la acción de las equinocandinas en estudios con *Pneumocystis*:  
a) 0.2-2%  
b) 10-20%  
c) 1-5%  
d) 0.5-3%  
e) 25-30%
20. En las biopelículas se consideran mecanismos de resistencia a antifúngicos:  
a) baja solubilidad del antibiótico  
b) aumento en la síntesis del ergosterol  
c) existencia de matriz extracelular  
d) inducción de *quorum sensing*  
e) existencia de células persistentes y bombas de flujo

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 2013, 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:  
31 de enero de 2014.

## Artículo de revisión

## La unidad pilosebácea y su relación con la resistencia a la insulina en pacientes con acné

María Emilia del Pino Flores

### RESUMEN

La piel es el órgano efector de una gran cantidad de mensajeros químicos, específicamente la glándula sebácea. Entre ellos se incluyen algunas hormonas que ejercen sus efectos biológicos en la piel por medio de la interacción de receptores de alta afinidad en la membrana citoplasmática y en la nuclear de varios de sus componentes: queratinocitos, melanocitos, glándulas sudoríparas y la unidad pilosebácea, células de Langerhans, fibroblastos, células endoteliales. Algunas de estas estructuras poseen, además, receptores para neurotransmisores. Algunos efectos hormonales en la piel son ampliamente conocidos, como la unidad pilosebácea que, a partir de la pubertad y mediante la acción de varias hormonas, inicia sus funciones, que resultan evidentes en la fisiopatología del acné. Además de ser un órgano efector, la piel es un órgano endocrino clásico, ya que posee la capacidad de sintetizar algunas hormonas y de regular la producción de éstas. La insulina, hormona producida en el páncreas y principal responsable del metabolismo energético, también es una importante hormona anabólica. La piel, como órgano efector, es blanco de los efectos anabólicos de la insulina. En este artículo se revisan los efectos de la insulina en la piel en condiciones normales y patológicas, así como algunas de las funciones endocrinas de la piel relacionadas, sobre todo, con la insulina, la hormona del crecimiento, el factor de crecimiento insulínico tipo 1 y los esteroides sexuales.

**Palabras clave:** resistencia a la insulina, acné, gluconeogénesis, factores de crecimiento, enfermedades metabólicas.

### ABSTRACT

The skin is organ effector of a large amount of chemical messengers, specifically the sebaceous gland. Among them are included some hormones that exert their biological effects in the skin by interaction of high affinity receptors both in the nuclear and cytoplasmic membranes through several of its components: keratinocytes, melanocytes, sweat glands and pilosebaceous unit, Langerhans cells, fibroblasts, endothelial cells. Some of these structures additionally possess receptors for neurotransmitters. Some hormonal effects on skin are widely known as is the case of pilo-sebaceous unit that from puberty and through action of several hormones initiates its functions that prove evident in the pathophysiology of acne. But besides being an organ effector, skin is a classic endocrine organ since it possesses the ability to synthesize some hormones regulating production of these. Insulin hormone, produced in the pancreas and principal responsible of energy metabolism, is also an important anabolic hormone. The skin, as effector organ, is target of the anabolic effects of insulin. This paper reviews the effects of insulin on the skin, both under normal conditions as in pathological conditions, as well as some of the endocrine functions of the skin, related overall with insulin, growth hormone, insulin growth factor type 1 and sex steroids.

**Key words:** insulin resistance, acne, gluconeogenesis, growth factors, metabolic diseases.

Dermatóloga y dermatopatóloga.

Correspondencia: Dra. María Emilia del Pino Flores. Hospital Ángeles del Pedregal. Camino a Santa Teresa 1055, consultorio S31, colonia Héroes de Padierna, CP 10700, México, DF. Correo electrónico: [delpinoflores@gmail.com](mailto:delpinoflores@gmail.com)

Recibido: abril, 2013.

Aceptado: mayo, 2013.

Este artículo debe citarse como: Del Pino-Flores ME. La unidad pilosebácea y su relación con la resistencia a la insulina en pacientes con acné. *Dermatol Rev Mex* 2013;57:362-370.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

**E**l acné inicia al comienzo de la pubertad, así como la actividad de las glándulas sebáceas en la unidad pilosebácea. Las hormonas implicadas en este padecimiento son: andrógenos, estrógenos, progesterona, hormona del crecimiento, insulina, factor de crecimiento insulínico tipo 1, hormona liberadora de corticotropina, hormona adrenocorticotrópica, melanocortinas y glucocorticoides.<sup>1-4</sup> Al estudiar la fisiopatología del acné se observa que entre los factores de riesgo más señalados están los andrógenos; sin embargo, es poco frecuente encontrar una elevación franca de

alguna de estas hormonas que explique las razones de su cronicidad, en especial en los casos difíciles de controlar. En esta revisión se tratarán de explicar los efectos de la insulina en la piel y su relación con la fisiopatología del acné como parte del estímulo hormonal efector en la unidad pilosebácea.

## INSULINA

La insulina es la hormona anabólica conocida más potente; su función principal es facilitar la entrada de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos a través de la membrana celular para la obtención de energía; al suceder esto aumenta la expresión y la acción de las enzimas que catalizan la síntesis de glucógeno, lípidos y proteínas. Asimismo, a la vez que se inhibe la actividad y la expresión de las enzimas que catalizan la degradación de estos últimos, se estimula el crecimiento celular y su diferenciación. La insulina aumenta el uso de la glucosa por parte del músculo y la grasa e inhibe la producción de glucosa hepática.<sup>1,2</sup>

### Pasos metabólicos

**Regulación.** Para mantener las concentraciones plasmáticas de glucosa en un estrecho intervalo de normalidad (72 y 126 mg/dL), a pesar de los periodos de alimentación y ayuno, se necesita la regulación estricta de las concentraciones plasmáticas de insulina. Este equilibrio se logra a partir de regular la absorción de la glucosa a través del intestino hacia el torrente sanguíneo, por la liberación de insulina y la inhibición de la producción de glucosa por el hígado; a su vez, el metabolismo en los tejidos periféricos disminuye las concentraciones séricas de glucosa. A través de dos vías metabólicas (la clásica y la indirecta) se estimula la glucogenólisis en el hígado.<sup>2,3,5</sup> La vía clásica es aquella por la que el hígado reconoce las diferentes necesidades energéticas por los cambios en la concentración de insulina y glucosa en la sangre; esto significa que al aumentar las concentraciones de insulina sérica se detiene la producción de glucosa hepática. Por la vía indirecta, descrita por Pocai y colaboradores,<sup>6</sup> al disminuir las concentraciones séricas de glucosa, en las membranas de las neuronas externas del hipotálamo –muy sensibles a la hipoglucemia– se estimula la apertura de canales del KATP, lo que transforma los cambios metabólicos en estímulos nerviosos para la transmisión de señales al hígado, a través del nervio vago, para la liberación de glucosa a

la sangre. De manera simultánea, en las células  $\beta$  del páncreas se inhibe la formación de canales del KATP, donde la prioridad es liberar insulina en presencia de glucosa.<sup>4-7</sup>

### Metabolismo

Para iniciar sus acciones metabólicas de producción energética en el hígado, la insulina se une al receptor tiro-sincinasa. Por reacciones de fosforilación se activan otras señales moleculares, que activan dentro del citoplasma a las vías metabólicas PI(3)K (fosfatidilinositol-3-cinasa), cuya acción es el inicio de las funciones metabólicas intracitoplasmáticas, y la vía MAP (*mitogen-activated proteins*, o proteínas activadas por mitógenos), que en forma concertada coordinan la regulación del tránsito de vesículas, la síntesis de proteínas, las activaciones e inactivaciones enzimáticas y las expresiones de genes, cuyo resultado final es la regulación del metabolismo de glucosa, lípidos y proteínas.<sup>4-7</sup>

### Transportadores de glucosa

Para pasar a través de las membranas celulares, la glucosa necesita proteínas transportadoras. Se identificaron dos familias distintas de moléculas celulares transportadoras de glucosa (y otras hexosas, como fructosa y lactosa). Este grupo consiste en cinco proteínas transmembrana homólogas: GLUT-1, 2, 3, 4 y 5, que son codificadas por diferentes genes.<sup>7</sup> Cada una de estas proteínas GLUT tiene sustratos específicos, propiedades cinéticas y distribución en tejidos que les determinan sus acciones propias. El estudio de la expresión de los genes transportadores de glucosa, así como de las características biológicas de las proteínas GLUT, ayudó al entendimiento del mecanismo de regulación del metabolismo de los carbohidratos. GLUT-4 es el transportador de glucosa por respuesta a la insulina; su lugar de acción principal es el músculo-esquelético, así como el músculo cardíaco y los adipocitos.<sup>7</sup>

A diferencia de los otros transportadores de glucosa, 90% de GLUT-4 está atrapado en el medio intracelular en ausencia de insulina u otros estímulos, como el ejercicio, y se recicla entre la membrana plasmática y sus vesículas de almacenamiento.<sup>8</sup>

Además de las proteínas transportadoras GLUT, hay otros estimulantes para la entrada de la glucosa en las células, no dependientes de insulina, como el ejercicio, el óxido nítrico y la bradicinina; los tres producen vasodilatación y se inicia la producción metabólica de GMPc

(guanosinmonofosfato cíclico), que también favorece la translocación de GLUT-4. Asimismo, los factores de crecimiento insulínicos tipos 1 y 2 y sus receptores ejercen un efecto hipoglucemiante muy importante.<sup>6-8</sup>

El péptido C se libera durante el proceso de la insulina en el páncreas. La leptina es una hormona secretada por los adipocitos y su efecto más importante se ejerce en el hipotálamo como señal de “almacenamiento de energía”; asimismo, en el músculo aumenta el uso de glucosa, al inducir la oxidación de ácidos grasos, y mejora su utilización.<sup>8</sup>

Las concentraciones de hormona tiroidea también afectan la tasa de transporte de la glucosa dentro del músculo y la grasa. Al administrar hormona tiroidea aumenta el uso de glucosa dentro del músculo y los adipocitos con estímulo de insulina o sin él, con incremento parcial en la expresión de GLUT-4. La resistencia a la insulina o su deficiencia provocan alteraciones graves en estos procesos y su consecuencia es la elevación de la glucosa en ayunas y posprandial, así como de las concentraciones de lípidos.<sup>8-16</sup>

### **Insulina y factores de crecimiento insulínicos**

La insulina tiene una vida media en circulación y bio-disponible a bajas concentraciones. Entre sus acciones metabólicas está la de inducir la producción de factores de crecimiento insulínicos para el efecto estimulante de crecimiento y diferenciación celulares; éste converge junto con el receptor de insulina y el receptor de hormona del crecimiento e inician las vías metabólicas que estimulan distintas acciones en combinación con el sistema de la hormona del crecimiento y sus receptores a todos los tipos celulares. El factor de crecimiento insulínico tipo 2 se une a su receptor específico (IGF-IIR), cuya función principal es el transporte de enzimas lisosómicas.<sup>9-13</sup>

Por su influencia intensa en el metabolismo, los factores de crecimiento insulínico deben regularse por medio de proteínas transportadoras, conocidas como proteínas transportadoras de IGF. Constituidas por una familia de seis proteínas multifuncionales que se sintetizan sobre todo en el hígado, pero la mayor parte de los tejidos las producen y actúan en ellas de manera autocrina y paracrina. Los genes que codifican factor de crecimiento insulínico (IGF) y proteínas transportadoras de IGF surgieron desde la evolución temprana de los vertebrados.<sup>7-10</sup> Las proteínas transportadoras limitan el acceso de estos factores de crecimiento a los tejidos y regulan su efecto metabólico.

El hígado y la grasa sólo tienen receptores para insulina, mientras que el músculo tiene receptores para insulina y para el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1). El complejo transportador más importante es el IGFBP3, relacionado con la disponibilidad de IGF-I en la resistencia a la insulina; esta proteína tiene efecto antiproliferativo, a mayor disponibilidad de IGF-I y menor disponibilidad de la proteína transportadora, más efecto proliferativo, en especial en células epiteliales, queratinocitos y melanocitos (se asocia con carcinoma de mama, pulmón y próstata).<sup>9,17</sup>

La interacción en los receptores hepáticos de la hormona del crecimiento junto con la insulina libera factor de crecimiento insulínico 1; al aumentar este factor disminuye la concentración de hormona del crecimiento en el hígado. Los factores de crecimiento insulínico 1 y 2, más su familia de receptores IGF-IR, IGF-IIR, la familia de proteínas transportadoras de factores de crecimiento insulínico (IGFBP), junto con la hormona del crecimiento, la hormona paratiroidea y las hormonas esteroideas sexuales, intervienen en todas las vías metabólicas de órganos y sistemas.<sup>10,11,18-20</sup> Hay evidencias claras de la manera en que la hormona del crecimiento y el sistema IGF repercuten en el crecimiento, la diferenciación y el mantenimiento de los dos tipos celulares principales de la epidermis: queratinocitos unidad pilosebácea y melanocitos.

La piel es un ejemplo excelente de cómo una regulación exacta de los componentes del sistema IGF contribuye a la homeostasia tisular.<sup>12,13</sup> Las hormonas sexuales son las principales reguladoras de la producción local del factor de crecimiento insulínico 1, en especial los andrógenos, que, a partir de la pubertad, son un requisito para el desarrollo del pelo y la glándula sebácea.<sup>13,16</sup> La producción de sebo inicia durante la pubertad, por lo que ésta se relaciona con la elevación de las concentraciones de hormona del crecimiento y el factor de crecimiento tipo insulínico 1 (IGF-1).<sup>14-16,20</sup> Los queratinocitos epidérmicos expresan receptores al IGF-1 y pertenecen al grupo de receptores transmembrana que albergan una actividad tirosinasa intrínseca.

Se encontró una relación entre la cuenta de lesiones de acné y el grado de seborrea en todos los pacientes con acné, en especial síndrome de ovario poliquístico y las concentraciones séricas de factor de crecimiento insulínico 1, dehidroepiandrosterona sulfatada y dihidrotestosterona con la cuenta de lesiones de acné y el grado de seborrea.<sup>14-17,20-23</sup> El factor de crecimiento insulínico 1 estimula

la 5 $\alpha$ -reductasa, la síntesis de andrógenos adrenales y gonadales, la transducción de señales en los receptores para andrógenos, la proliferación de sebocitos y la lipogénesis y también aumenta la lipogénesis activando las señales de transducción de las vías metabólicas P13K/Akt y MAPK/ERK induciendo una respuesta de la proteína de unión del elemento esteroide (SERBP-1); esta proteína regula genes de la síntesis de ácidos grasos preferentemente y este exceso de producción de sebo puede ser el detonante del inicio de los síntomas de acné en la pubertad. La proteína SERBP-1c también está regulada por la insulina en el nivel de transcripción en la síntesis de ácidos grasos.<sup>24,25</sup>

### Resistencia a la insulina

El término resistencia a la insulina describe un estado en el que el efecto de la insulina está disminuido con respecto a cualquier valor de concentración de ésta; sin embargo, esto no implica necesariamente un defecto, pues puede haber un intervalo amplio de normalidad que con frecuencia se ignora. La sensibilidad a la insulina se define como “una medida cuantitativa del efecto biológico de la insulina”. La resistencia a la insulina está entre las alteraciones endocrinas más prevalentes en el mundo y se asocia con las principales enfermedades de distribución mundial, que incluyen la diabetes mellitus, la aterosclerosis, la esteatosis hepática no alcohólica y alteraciones ovulatorias.<sup>20,22,23</sup> Es detonante de muchas alteraciones metabólicas; esto debe tomarse en cuenta con respecto a la fisiopatología del acné.

Se considera que hay resistencia a la insulina cuando está alterada la capacidad de ésta para estimular la toma y la eliminación de la glucosa por el músculo, así como la síntesis de glucógeno en él.<sup>1-4,23</sup> La utilización de la insulina se bloquea en situaciones en las que se necesita ahorro energético; así, la resistencia a la insulina puede ser fisiológica, como sucede durante el embarazo y la pubertad, en ancianos, en situaciones de estrés, cuando hay aumento del peso corporal u obesidad, secundaria a inflamación, en ayuno o procesos infecciosos, etcétera.

La resistencia a la insulina también puede ser patológica como fenómeno primario, y la afección de la que más se escribe es el síndrome metabólico, que se distingue por la combinación de resistencia a la insulina, hiperglucemia, hipertensión, dislipidemia (concentraciones bajas de C-HDL, altas de C-LDL y triglicéridos altos); como fenómeno secundario a otros padecimientos y puede ser consecuencia de defectos específicos, como mutaciones

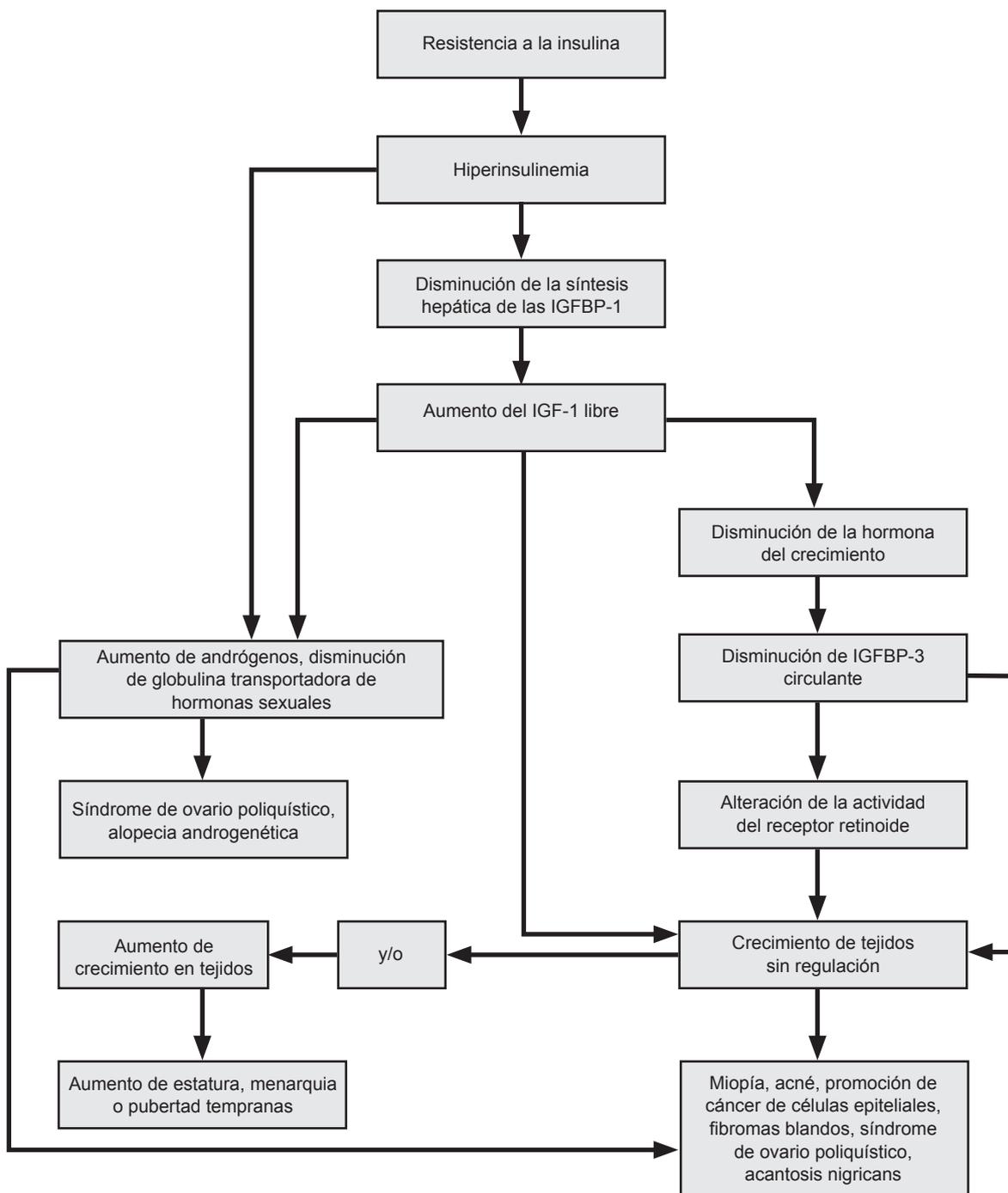
en el receptor de insulina.<sup>1,21,25,26</sup> En sujetos con resistencia a la insulina, al hacer la curva de tolerancia a la glucosa y la curva de insulina, se observa que la liberación inicial de insulina es muy alta para mantener las concentraciones de glucosa en los límites normales, en comparación con los individuos con sensibilidad adecuada a la insulina.

Las concentraciones altas de insulina, o hiperinsulinemia, provocan disminución de la síntesis hepática de proteínas transportadoras y aumento consecuente del factor de crecimiento insulínico tipo 1 libre, reducción de la hormona del crecimiento e IGFBP3 circulante, incremento de insulina, factor de crecimiento insulínico tipo 1 y andrógenos libres, así como disminución de sus globulinas transportadoras. Cuando estos acontecimientos sobrevienen de manera crónica generan consecuencias metabólicas que se expresan en diversas afecciones, en las que el denominador común es el aumento del crecimiento de tejidos, como el incremento de estatura y la menarquia o pubertad tempranas; así como su desarrollo sin regulación, como en el síndrome de ovario poliquístico, la alopecia androgenética, el acné, la acantosis nigricans, los fibromas blandos y la promoción de cáncer de células epiteliales (Figura 1).<sup>1,15,27</sup>

### Métodos de evaluación para determinar resistencia a la insulina

Hay diferentes métodos para determinar la resistencia a la insulina, ya que ésta no puede medirse de manera aislada, debe determinarse en función de la concentración de la glucosa con la correspondiente concentración de insulina. Si queremos determinar la resistencia a la insulina en pacientes no diabéticos, debe hacerse de manera cuantitativa. El modelo de evaluación homeostática (HOMA, por sus siglas en inglés de *Homeostatic Model Assessment Glucose*) es un esquema matemático que permite evaluar la sensibilidad a la insulina y la función de las células  $\beta$  (expresadas como un porcentaje del normal) cuando se obtienen simultáneamente los valores en ayunas de glucosa plasmática y el péptido C-insulina plasmática. El modelo HOMA da un cálculo basal de resistencia a la insulina.<sup>27,28</sup>

La evaluación básica para determinar si hay resistencia a la insulina en pacientes con acné moderado a severo, seborrea excesiva o acné persistente en la edad adulta debe incluir el estudio de los parámetros clínicos y de laboratorio de glucosa con una curva de tolerancia de ésta, junto con la determinación de insulina en ayuno, y



**Figura 1.** Algoritmo de resistencia a la insulina y sus consecuencias. Adaptada de la referencia 15. IGF-1: factor de crecimiento insulínico 1; IGFBP: proteínas transportadoras de factores de crecimiento insulínico.

después de la administración de glucosa, para establecer el índice HOMA en ayuno  $\times$  insulina en ayuno/405, sus

límites normales son entre 0.32-2.5,<sup>21</sup> la determinación de glucosa e insulina debe hacerse con 12 horas de ayuno,

en el caso de no hacer curva de glucosa se toman tres determinaciones con cinco minutos de intervalo cada una (0, 5 y 10 min), se toma sólo un valor de los tres para el cálculo con el modelo matemático, con un coeficiente de variación (CV) de 7.8 a 11.7%, concentraciones de lípidos, de factor de crecimiento tipo insulínico 1 y determinación de andrógenos circulantes. En un estudio realizado con 1,854 adultos descendientes de México-estadounidenses que utilizó este modelo HOMA-IR se encontró en esta población un índice de HOMA-IR  $>3.80$ , 39.1% de esta población tiene más resistencia a la insulina, en comparación con la población caucásica de Estados Unidos, con un índice de 2.60. Esto significa que 39.1% de esta población México-estadounidense tiene resistencia a la insulina.<sup>28</sup> Es importante tomar en cuenta que el acné moderado a severo, especialmente si es crónico, en cualquier etapa de la vida, desde la pubertad a la vida adulta, en hombres y en mujeres, puede ser el principal motivo de consulta médica y será la oportunidad de intervenir correctamente en el estilo de vida y diagnosticar, prevenir o retrasar la aparición de problemas metabólicos.<sup>29</sup>

La piel es el blanco de gran cantidad de mensajeros químicos. Entre ellos se incluyen numerosas hormonas. Se conoce el efecto hormonal en el desarrollo de las características sexuales secundarias a partir de la pubertad; se estableció la capacidad de la unidad pilosebácea para producir y liberar hormonas desde la glándula sebácea y se puso poca atención en la capacidad de la piel para completar los requerimientos de un órgano endocrino clásico.<sup>16,18</sup> En efecto, a partir del colesterol, las células cutáneas producen factor de crecimiento insulínico tipo 1 y proteínas transportadoras de factores de crecimiento insulínico, derivados de proopiomelanocortina, catecolaminas y hormonas esteroideas, así como vitamina D; de los carotenoides de la dieta, producen retinoides, y de los ácidos grasos, eicosanoides. Las hormonas ejercen sus efectos biológicos en la piel por medio de la interacción de receptores de alta afinidad en la membrana citoplasmática y en la nuclear, con receptores para neurotransmisores, hormonas esteroideas y hormona tiroidea. La piel también es capaz de metabolizar hormonas para activarlas e inactivarlas. Estos pasos metabólicos son ejecutados coordinadamente por los diferentes tipos celulares cutáneos: queratinocitos, melanocitos, fibroblastos, células endoteliales, células de Langerhans y terminaciones nerviosas, lo que indica su autonomía endocrina.<sup>16,24</sup>

El ejemplo más representativo es la interacción del eje hormona liberadora de corticotropina-hormona proopiomelanocortina en la esteroidogénesis, la síntesis de vitamina D y la de retinoides. En la piel, las hormonas ejercen una amplia gama de efectos biológicos; las acciones más importantes están provocadas por la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento insulínico 1, los neuropéptidos, los esteroides sexuales, los glucocorticoides, los retinoides, la vitamina D, los ligandos de receptores activados de proliferador de peroxisoma y los eicosanoides. Por último, la piel humana produce hormonas que se liberan a la circulación y son importantes para las funciones de todo el organismo, como las hormonas sexuales, en especial en individuos ancianos, y las proteínas transportadoras de factor de crecimiento insulínico. Por tanto, la piel cumple los requisitos para que se le considere el órgano endocrino independiente periférico más grande.<sup>1,7,12,11,16,15,21,29</sup>

Sin embargo, la función primordial de la piel es servir de barrera de protección contra las agresiones del medio ambiente, por lo que también tiene las características de glándula exocrina a partir de sus organelos, glándulas sudoríparas y la unidad pilosebácea, cuya secreción de sudor y sebo conforma la bicapa lipídica tridimensional en la capa córnea.<sup>18,19</sup> El sebo es un líquido rico en lípidos producidos por sebocitos maduros de manera holocrina, su producción es continua y no está controlada por mecanismos neurológicos.<sup>7</sup>

El grupo de hormonas que ejerce un estímulo directo en la producción de sebo y sudor incluye la hormona del crecimiento y el factor de crecimiento insulínico 1; específicamente, la calidad y la cantidad de sebo producido son factores clave en la aparición del acné. La liberación de la hormona del crecimiento es cíclica e irregular, y las concentraciones del factor de crecimiento insulínico 1 son estables y reflejan la secreción acumulativa de la hormona del crecimiento. La interrelación endocrina de estas hormonas con el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal correlaciona las concentraciones del factor de crecimiento insulínico 1, andrógenos y las lesiones de acné. Se encontró que en hombres y mujeres con acné persistente, las concentraciones elevadas del factor de crecimiento insulínico 1 junto con los andrógenos se correlacionan con el número de lesiones.<sup>1,21</sup> Para las mujeres, el efecto del factor de crecimiento insulínico 1 es más fuerte, y los andrógenos presentes son dehidroepiandrosterona (DHEA) y dihidrotestosterona. Para los hombres, es más importante

el efecto de los andrógenos, en particular la androstenediona y la DHEA.<sup>20-22</sup> El efecto de los andrógenos en la síntesis de sebo en la piel en condiciones patológicas puede activarse por estímulos proinflamatorios y se necesita la existencia de células inflamatorias.

La piel es un tejido esteroideogénico que puede sintetizar andrógenos a partir del colesterol. Las investigaciones más recientes se dirigen, en mayor medida, a identificar los genes que codifican las enzimas lipogénicas que influyen en las hormonas esteroideas y los retinoides.

Los resultados de las investigaciones recientes permitieron identificar los estímulos hormonales centrales previos al inicio de las características fenotípicas clínicas y de laboratorio que se encuentran en el acné. El acné parece ser una enfermedad inflamatoria real, en la que el producto final del estímulo hormonal en la piel, la insulina, el factor de crecimiento insulínico 1 y la hormona del crecimiento aumentan el efecto y la producción de andrógenos. Los ligandos PPAR, los neuropéptidos regulatorios (eje hormona liberadora de corticotropina-hormona propiomelanocortina) y los factores ambientales, en conjunto, alteran el ciclo natural de los folículos pilosebáceos e inducen hiperseborrea, hiperproliferación epitelial en el conducto seboglandular y el acroinfundíbulo, y la expresión de citocinas proinflamatorias-citocinas con la formación consecuente de comedones y lesiones inflamatorias. Las evidencias de que los factores hereditarios desempeñan un papel indirecto en el acné son mayores.<sup>16-18,22,23</sup>

La sensibilidad a la insulina y la globulina transportadora de hormonas sexuales tienen una relación directamente proporcional, ya que cuando hay resistencia a la insulina aumenta el índice de andrógenos libres. Hay reportes de más incidencia de acné cuando las concentraciones del factor de crecimiento insulínico 1 están altas, en mujeres adultas y en hombres jóvenes.<sup>20,22</sup> Edmonson y su grupo<sup>12</sup> reportaron que al disminuir las concentraciones de insulina y del factor de crecimiento insulínico 1 en ayuno y posprandial disminuye la proliferación de queratinocitos y la producción de sebo, y se reducen, en consecuencia, las lesiones de acné. La relación entre hormona del crecimiento y el factor de crecimiento insulínico 1 influye de manera importante en la producción de DHEAS en la glándula suprarrenal, dependiente de la estimulación por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). El factor de crecimiento insulínico 1 aumenta la sensibilidad de las glándulas adrenales a la ACTH al activar la expresión y

actividad de enzimas clave para la biosíntesis de andrógenos adrenales.

Existen síndromes metabólicos en los que el acné es un síntoma siempre presente, como hiperplasia adrenal congénita, síndrome SAHA (seborrea, acné, hirsutismo y alopecia androgénica), síndrome HAIR-AN (ovario poliquístico, hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans), síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis), síndrome PAPA (artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné) y el síndrome de Apert. Estas enfermedades sirven como modelos humanos que permiten entender mejor el mecanismo molecular que interrelaciona la excesiva producción de andrógenos y la insulina en la piel en la patogénesis del acné. La mejor comprensión de estos defectos metabólicos permite tomar conductas diagnósticas y terapéuticas adecuadas para el control del acné.<sup>21,25</sup>

Los tratamientos deberán centrarse en la modificación de la dieta, corrección de los andrógenos elevados y las concentraciones de insulina, con anticonceptivos orales, antiandrógenos y medicamentos que incrementan la sensibilidad a la insulina, como metformina.<sup>23,29,30</sup>

El acné no es una enfermedad cosmética que va a pasar. En niñas prepúberes sanas y con adrenarquia prematura hay interrelación entre el factor de crecimiento insulínico 1 y las concentraciones de DHEAS. Las concentraciones del factor de crecimiento insulínico 1 se elevan y bajan en un patrón semejante al DHEAS sérico; como sabemos, durante la pubertad es normal encontrar resistencia a la insulina transitoria asociada con el aumento de los esteroides sexuales por las gónadas y los andrógenos adrenales. En un estudio realizado en mujeres españolas<sup>29</sup> con resistencia a la insulina y exceso de andrógenos, que comparó el efecto de anticonceptivos contra hipoglucemiantes orales, se encontró que al mejorar la utilización de glucosa con hipoglucemiantes orales (metformina) mejoró la sensibilización a la insulina, en comparación con la administración de hormonas antiandrógenas anticonceptivas.

## CONCLUSIONES

El acné, como alteración en la función de la glándula sebácea desde la etapa temprana de la pubertad, es un modelo de la influencia de la insulina a través del factor de crecimiento insulínico 1 en la unidad pilosebácea y su interacción metabólica con el individuo y su medio ambien-

te. La resistencia a la insulina puede generar consecuencias metabólicas graves, como infertilidad, obesidad central, hiperlipidemia, inicio temprano de diabetes tipo 2 y mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares a mediano plazo.

Los ensayos actuales efectuados en distintas partes del mundo<sup>15,20-23,25,29,30</sup> nos obligan a estudiar mejor a los pacientes con acné, a realizar estudios similares en nuestra población, mestiza en su mayoría, y descartar en ellos alteraciones metabólicas, como resistencia a la insulina en ambos géneros o exceso de andrógenos en mujeres. El tratamiento integral de los adolescentes o adultos jóvenes será trascendente para su futuro, al intervenir de manera temprana en las alteraciones metabólicas que evolucionan con el paso de los años al síndrome metabólico y todas sus consecuencias.

## REFERENCIAS

1. Arora MK, Yadav A, Saini V. Role of hormones in acne vulgaris. *Clin Biochem* 2011;44:1035-1040.
2. Saltiel AR, Kahn R. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414:799-806.
3. Saltiel AR. Putting the brakes on insulin signaling. *N Engl J Med* 2003;249:2560-2562.
4. Kumari R, Thappa DM. Role of insulin resistance and diet in acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79:291-299.
5. Gribble FM. A higher power for insulin. *Nature* 2005;434:965-966.
6. Pocai A, Lam TK, Gutiérrez-Juárez R, Obici S, et al. Hypothalamic KATP channels control hepatic glucose production. *Nature* 2005;434:1026-1031.
7. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen WC, et al. Corticotropin releasing hormone: An autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Nat Acad Sci* 2002;99:7148-7153.
8. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action. Implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:248-255.
9. Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins. *Endocr Rev* 2001;23:824-854.
10. Zouboulis CC. Human skin: an independent peripheral endocrine organ. *Horm Res* 2000;54:230-242.
11. Le Roith D. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med* 1997;336:633-640.
12. Edmondson SR, Thumiger SP, Werther GA, Wraith CJ. Epidermal homeostasis: The role of the growth hormone and insulin-like factor systems. *Endocr Rev* 2002;24:737-764.
13. Deplewski D, Rosenfield RI. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363-392.
14. Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, Vicennati V, et al. Glucose intolerant in a large cohort of Mediterranean women with polycystic ovary syndrome. Phenotype and associated factors. *Diabetes* 2004;53:2353-2358.
15. Cordain L, Eades MR. Hyperinsulinemic diseases of civilization more than just syndrome X. *Compar Biochem Physiol* 2003;136:95-112.
16. Thiboutot D, Jabara S, McAllister JM, Sivarajah A, et al. Human skin is a steroidogenic tissue: Steroidogenic enzymes and cofactors are expressed in epidermis, normal sebocytes, and an immortalized sebocyte cell line (SEB-1). *J Invest Dermatol* 2003;120:905-914.
17. Zouboulis CC, Philpott M, Eady A, Goldsmith LA, et al. Controversies in experimental dermatology. What is the pathogenesis of acne? *Experimen Dermatol* 2005;14:143-152.
18. Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 2004;123:1-12.
19. Elias PM. The epidermal permeability barrier: from the early days at Harvard to emerging concepts. *J Invest Dermatol* 2004;122:1-4.
20. Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Arch Dermatol* 2005;141:333-338.
21. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gordon P, et al. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev* 2011;32:498-514.
22. Del Prete M, Mauriello MC, Faggiano A, Di Somma C, et al. Insulin resistance and acne: a new risk factor for men? *Endocrine* 2012;42:555-560.
23. Ben-Amitai D, Laron Z. Effect of insulin-like growth factor-1 deficiency or administration on the occurrence of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:950-954.
24. Smith TM, Gilliland K, Clawson GA, Thiboutot D. IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. *J Invest Dermatol* 2008;128:1286-1293.
25. Chen W, Obermayer-Pietsch B, Melnik JB, O Yamasaki, et al. Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:637-646.
26. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Dermatol Invest* 2006;7:1793-1801.
27. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002;19:527-534.
28. Qu HQ, Li Q, Rentfro AR, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. The definition of insulin resistance using HOMA-IR for Americans of Mexican descent using machine learning. *PLoS One* 2011;6:1-4.
29. Ibáñez L, Díaz M, Sebastiani G, Marcos MV, et al. Oral contraception vs insulin sensitization for 18 months in nonobese adolescents with androgen excess: posttreatment differences in C-reactive protein, intima-media thickness, visceral adiposity, insulin sensitivity, and menstrual regularity. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E902-7.
30. Melnik BC, Zouboulis CC. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne. *Exp Dermatol* 2013;22:311-315.

## EVALUACIÓN

- ¿Cuál es la función principal de la insulina?
  - inhibir la actividad y expresión de enzimas catalizadoras
  - estimular el crecimiento celular y su diferenciación
  - facilitar la entrada de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos a través de la membrana celular para la obtención de energía
  - es la hormona anabólica más potente
- ¿A qué receptor se une la insulina para iniciar sus acciones metabólicas de producción de energía?
  - receptor de factor de crecimiento insulínico 2
  - tirosinasa
  - receptores para hormona adrenocorticotrópica
  - factor de crecimiento insulínico 2
- ¿Cuál es la proteína GLUT que transporta glucosa como respuesta al ejercicio no dependiente de insulina?
  - GLUT-2
  - GLUT-1
  - GLUT-4
  - GLUT-5
- ¿Qué hormona secreta el adipocito que estimula al hipotálamo como señal de almacenamiento de energía?
  - progesterona
  - DHEA
  - hormona del crecimiento
  - leptina
- ¿Qué hormonas son requisito para la maduración del folículo pilosebáceo?
  - hormona liberadora de corticotropina, cortisol
  - hormona del crecimiento, prolactina
  - tirosinasa, insulina
  - andrógenos
- Los andrógenos suprarrenales son las hormonas que más se correlacionan con acné severo, además de:
  - aumento de las concentraciones de lípidos séricos
  - la insulina, el factor de crecimiento insulínico 1 y la hormona del crecimiento
  - alteraciones en la hormona tiroidea
  - síndrome metabólico
- Si queremos determinar la resistencia a la insulina, en pacientes no diabéticos, debe determinarse la resistencia a la insulina de manera cuantitativa
  - sólo curva de tolerancia a la glucosa
  - curva de tolerancia a la glucosa con la determinación simultánea de insulina en ayuno y después de la administración de glucosa, perfil de lípidos, concentraciones del factor de crecimiento insulínico 1 y determinación de andrógenos suprarrenales circulantes
  - determinar el índice HOMA-IR, perfil tiroideo
  - perfil de lípidos, concentraciones del factor de crecimiento insulínico 1 y determinación de andrógenos suprarrenales circulantes
- Síndromes metabólicos con acné severo como una de sus características clínicas:
  - síndromes SAHA y SAPHO
  - síndromes PAPA y de Apert
  - hipotiroidismo y diabetes mellitus tipo 2
  - síndromes SAHA, HAIR-AN, SAPHO, PAPA y de Apert
- La intervención más importante en el paciente con acné y resistencia a la insulina que le ayudará a prevenir consecuencias metabólicas es:
  - administración de hipoglucemiantes orales
  - administración de isotretinoína oral
  - cambios en el estilo de vida con modificación de la dieta
  - modificación de la dieta con alimentos de bajo índice glucémico
- El acné es un signo de la influencia de la insulina a través del factor de crecimiento insulínico 1 en la unidad pilosebácea y, junto con la resistencia a la insulina, puede generar consecuencias metabólicas graves, como:
  - acné severo de inicio tardío y cicatrices deformantes
  - diabetes mellitus tipo 2
  - infertilidad, obesidad central, hiperlipidemia, inicio temprano de diabetes tipo 2 y riesgo de enfermedades cardiovasculares
  - acantosis nigricans, fibromas blandos, hirsutismo

## Caso clínico

**Adalimumab para el tratamiento de la enfermedad de Behçet**Fernando Jorge Abaroa Cantú,<sup>1</sup> Sagrario Hierro Orozco,<sup>2</sup> Víctor Jaimes Hernández,<sup>3</sup> Rosa María Zazueta López<sup>4</sup>**RESUMEN**

La enfermedad de Behçet es un padecimiento inflamatorio, multisistémico y crónico que evoluciona por brotes. Es más común en Asia y en los países de la cuenca mediterránea oriental. En México no existen estudios epidemiológicos ni estadísticos al respecto. Es una afección de difícil diagnóstico por las numerosas y variadas manifestaciones clínicas y porque no se dispone de pruebas de laboratorio patognomónicas. El retraso en el diagnóstico, frecuente en áreas de baja prevalencia, como en el caso de nuestro país, aumenta la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con esta afección. Se exponen los casos de dos pacientes con enfermedad de Behçet, quienes recibieron adalimumab para controlar el padecimiento. Ambos habían recibido terapia inmunosupresora con evolución tórpida y efectos secundarios. Se logró buena respuesta clínica durante 40 meses, sin que se detectaran efectos adversos serios relacionados con este agente biológico anti-TNF.

**Palabras clave:** adalimumab, enfermedad de Behçet, Humira®, terapia biológica.

**ABSTRACT**

Behçet's disease is a multiorgan and chronic inflammatory condition that appears as outbreaks of oral, ophthalmic and cutaneous lesions. It is more common in Asia and countries overlying the Mediterranean border. There are not epidemiologic nor statistic studies in Mexico. It is considered a disease that implies a clinical challenge due to the variety of multisystemic manifestations and due to the fact that there is no laboratory test or pathognomonic signs to diagnose it. This article reports two cases in which Behçet's disease was treated with adalimumab. Both patients had been treated with immunosuppressants having poor outcomes and adverse effects to the drugs applied. We obtained an adequate clinical response to adalimumab during 40 months without reporting adverse effects related to the drug.

**Key words:** adalimumab, Behçet's disease, Humira®, biologic treatment.

- <sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. Departamento de Dermatología. Hospital Regional ISSSTE Monterrey, Nuevo León.  
<sup>2</sup> Jefe del Servicio de Dermatología. Profesor adscrito al curso de especialidad de Dermatología, UNAM.  
<sup>3</sup> Médico adscrito al Servicio de Dermatología. Profesor adscrito al curso de especialidad de Dermatología, UNAM. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.  
<sup>4</sup> Servicio de Dermatología, Unidad de Dermatooncología. Residente del curso de alta especialidad de Dermatooncología y Cirugía Dermatológica, Hospital General de México.

Correspondencia: Dr. Fernando Jorge Abaroa Cantú. Hospital Regional ISSSTE Monterrey. Servicio de Medicina interna, Departamento de Dermatología. Adolfo López Mateos 122, colonia Burócratas Federales, CP 64338, Monterrey, Nuevo León, México. Correo electrónico: abaroadr@intercable.net

Recibido: mayo, 2013.  
 Aceptado: junio, 2013.

Este artículo debe citarse como: Abaroa-Cantú FJ, Hierro-Orozco S, Jaimes-Hernández V, Zazueta-López RM. Adalimumab para el tratamiento de la enfermedad de Behçet. *Dermatol Rev Mex* 2013;57:371-377.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

La enfermedad de Behçet es una vasculitis sistémica. Sus manifestaciones más frecuentes son aftas orogenitales, poliartritis, afectación ocular (uveítis) y cutánea (eritema nudoso, foliculitis y fenómeno de patergia).<sup>1,2</sup>

La prescripción de agentes biológicos antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), como parte del tratamiento de las vasculitis sistémicas, es cada vez más frecuente.<sup>3</sup>

Adalimumab (Humira®) es un anticuerpo anti-TNF alfa humano que se administra vía subcutánea cada 14 días.

En la bibliografía médica se describen casos de enfermedad de Behçet tratados con adalimumab con buena respuesta clínica.<sup>4-12</sup>

Se comunica el caso de dos pacientes con enfermedad de Behçet tratados con adalimumab y se hace una breve revisión de los conceptos de esta entidad.

## CASOS CLÍNICOS

### Caso 1

Paciente femenina, de 43 años de edad, con antecedentes de infecciones de las vías respiratorias superiores severas durante la infancia y migrañas. En 2005 tuvo artralgias, aftas orales recidivantes y pustulosis cutáneas en brotes. En 2007 padeció úlceras genitales, cefaleas muy intensas y ojos ardorosos (Figuras 1 y 2).

En los 24 meses transcurridos desde la aparición de las pústulas y las aftas orales, en tres ocasiones padeció artralgias, cefaleas, aftas orales, úlceras genitales y pustulosis que remitían parcialmente con esteroides administrados vía oral. Su tratamiento inició con prednisona



Figura 1. Afta oral (caso 1).



Figura 2. Pustulosis cutáneas (caso 1).

a dosis de 25 a 50 mg al día durante 18 meses, al término de los cuales se decidió suspender el tratamiento debido a que manifestó síndrome de Cushing. Se propusieron otros inmunosupresores, que fueron rechazados por la paciente, por lo que se prescribió dapsona a dosis de 100 mg al día vía oral. Debido a que la paciente tuvo efectos secundarios moderados se suspendió el medicamento al mes de iniciado. Ante la sospecha de enfermedad de Behçet se realizó una biopsia de piel, que reportó vasculitis leucocitoclástica. Se hizo una prueba de patergia (Figura 3), mediante la inyección intradérmica de 0.1 mL de suero fisiológico en el antebrazo, que fue positiva, al aparecer una pústula en el sitio de aplicación. La paciente fue valorada por médicos del Servicio de Oftalmología, que diagnosticaron xeroftalmia sin datos de uveítis, y por médicos de los Servicios de Reumatología y Neurología, que descartaron síntomas asociados. Se realizó, además, una biometría hemática, que reportó hemoglobina y hematocrito en cifras normales, VSG 24; proteinograma, PCR (reacción en cadena de la polimerasa), complemento C3, C4, y bioquímica normales; anticuerpos anti-ADN nativo; ANCA (anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos) negativos, así como otros exámenes generales también con resultados negativos.

En diciembre de 2008 inició el protocolo para la prescripción del biológico. Se encontró PPD positivo, por lo que se prescribió isoniazida a dosis de 300 mg al día, antes de iniciar con adalimumab a dosis de 40 mg cada 15 días vía subcutánea, después de una dosis de impregnación de acuerdo con el esquema recomendado.



Figura 3. Prueba de patergia positiva (caso 1).

A 48 meses de la administración del biológico se reportó una recidiva posterior a una infección dental, que se alivió con antibióticos y suspensión temporal del biológico. Aparecieron aftas aisladas relacionadas con infecciones leves de las vías respiratorias superiores, y a cinco años de administración de adalimumab, no ha habido ningún otro síntoma o efecto adverso (Figura 4).



**Figura 4.** Lesión oral postratamiento (caso 1).

### Caso 2

Paciente masculino, de 21 años de edad, sin antecedentes de importancia. Inició en 2005 con una dermatosis localizada en las extremidades inferiores; ingresó al Servicio de Pediatría en el que recibió el diagnóstico de eritema nudoso en estudio y rinosinusitis crónica con antiestreptolisina de 1,592 U. Se trató con dosis altas de penicilina y el paciente tuvo infecciones de las vías respiratorias superiores por estreptococo en repetidas ocasiones, así como estomatitis diagnosticada de origen herpético, que se trató con antivirales. Dos meses después inició con fiebre, cefalea, eritema nudoso con centro necrótico en las lesiones, que terminó en cicatriz atrófica (Figura 5).

Se realizó biopsia de un nódulo, que reportó vasculitis linfocítica. Fue valorado por médicos del Servicio de Reumatología, que indicaron esteroides sistémicos y antibióticos. Al año de tratamiento el paciente manifestó pustulosis en las extremidades inferiores, nudosidades, aftosis oral, artralgias, infecciones repetitivas de las vías respiratorias y datos de síndrome de Cushing. No hubo alteraciones oculares; se continuó con el mismo tratamiento y sólo se reajustó la dosis de esteroides. Dos años después



**Figura 5.** Múltiples lesiones con cicatriz atrófica (caso 2).

del inicio del cuadro tuvo lesiones nódulo-necróticas en los miembros inferiores, artralgias y cefalea. Se realizaron cultivos de las lesiones y se encontró estafilococo resistente a penicilina, por lo que se remitió a interconsulta con médicos del servicio de Infectología, que indicaron rifampicina. Cuatro meses después tuvo exulceraciones en el surco balanoprepucial. Su médico tratante decidió iniciar con azatioprina vía oral.

En marzo de 2009 el paciente tuvo dermatosis diseminada a la cavidad oral y al pene, constituida por aftas y úlceras, acompañadas de artralgias; se le realizó una prueba de patergia, que fue negativa y se diagnosticó enfermedad de Behçet. Debido a múltiples recaídas durante cuatro años, se inició la administración de adalimumab a dosis de 40 mg vía subcutánea cada 15 días, después de impregnación y previo protocolo de administración del biológico.

El paciente tuvo un seguimiento de 40 meses, en los que sólo manifestó una infección ótica y una úlcera en el pene, que se alivió con antibióticos y al suspender el biológico durante un mes. Tuvo, además, tiña microspórica de la mano, contagiada por su mascota, que se curó sin secuelas, tratada exitosamente con antimicóticos tópicos.

### DISCUSIÓN

La enfermedad de Behçet la describió en 1937 el médico turco Hulusi Behçet como un síndrome caracterizado por aftas orales, úlceras genitales y uveítis. Es más común en los países de la cuenca mediterránea oriental y en Asia (an-

tigua ruta de la seda), y muy frecuente en Turquía, con 80 a 370 casos por cada 100,000 habitantes. En Norteamérica y norte de Europa es de 1 por cada 15,000 a 500,000 personas.<sup>1</sup> En España, la prevalencia es baja, estimada en 5 a 10 casos por cada 100,000 habitantes. En México no se conoce la prevalencia.

Afecta a adultos jóvenes entre 20 y 40 años. Predomina en la mujer, en las áreas menos prevalentes, y en el hombre, en las de mayor prevalencia.<sup>13,14</sup> Es una enfermedad inflamatoria multisistémica crónica que evoluciona por brotes. Tradicionalmente se ha incluido en el grupo de las vasculitis de vasos pequeños por inmunocomplejos, junto a otras enfermedades, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y síndrome de Sjögren. Sin embargo, afecta a venas y arterias de cualquier tamaño, y en algunas lesiones, como las cerebrales y las de pseudoacné, no hay daño directo de la pared vascular.<sup>15</sup> La causa se desconoce. Hay una predisposición genética que precisa de uno o varios desencadenantes desconocidos, pero revisiones recientes apuntan hacia microorganismos (virus, micobacterias, estreptococos<sup>16-19</sup> y *Helicobacter pylori*<sup>20</sup>).

La enfermedad de Behçet se ha asociado con genes HLA, como el HLA-B51/B512 y el gen MICA13 (factor de riesgo genético de enfermedad de Behçet) y con otros genes no HLA, como el gen 1-ICAM, gen sintetasa óxido nítrico endotelial, gen de TNF<sup>20-22</sup> y gen MEFV.<sup>23</sup> Los antígenos de los estreptococos aun no patógenos, ya sea en la cavidad oral, las amígdalas o en las caries, están estrechamente relacionados en pacientes que expresan el gen del HLA B51 como factor intrínseco en la patogenia de esta enfermedad. Recientemente se describió que la mutación R92Q en el gen TRAPS (*tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome*), que causa otro defecto de la inmunidad innata, está aumentada en la enfermedad.

En relación con la patogenia, en el suero de estos pacientes se detectaron anticuerpos anticélulas endoteliales (AECA) tipo IgM anti-alfaenolasa. La alfaenolasa es una enzima intracelular que se expresa en la superficie de las células hematopoyéticas estimuladas por polisacáridos. Una vez en la superficie celular, se une a proteínas (proteínas de choque calórico, HSP) que interactúan con receptores específicos (receptores *toll-like*, TLR), para ser presentados al sistema inmunológico e inducir una respuesta mediada por los linfocitos T CD8, la secreción de citocinas proinflamatorias (interleucinas, factor de necrosis

tumoral alfa, interferón gamma), la formación de autoanticuerpos y complejos inmunológicos locales dirigidos al endotelio, lo que provoca fenómenos de vasculitis y, de manera secundaria, trombosis.

Los microorganismos mencionados pueden expresar en su superficie alfa-enolasa y otras proteínas, y desencadenar, mediante una reacción cruzada, esta misma respuesta inmunológica.<sup>24</sup> Otros aspectos de la enfermedad de Behçet son la hiperreactividad neutrofílica directa o mediada por citocinas, la participación predominante de los linfocitos *helper* Th 1, responsables de la hipersensibilidad retardada proinflamatoria,<sup>25-27</sup> y la disfunción endotelial, característica de esta enfermedad, en la que se han implicado concentraciones altas de óxido nítrico y de homocisteína.<sup>28-30</sup> Los pacientes cursan con un estado de hipercoagulabilidad, resultado del incremento de los factores de coagulación y del déficit de la proteína C reactiva, potente inhibidor de la coagulación.<sup>31,32</sup>

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad de Behçet, no hay ninguna prueba de laboratorio patognomónica. El diagnóstico es clínico y se basa en los criterios del Grupo Internacional para el Estudio de la Enfermedad de Behçet (ICBD) de 2006 que asignan dos puntos a las aftas genitales recurrentes y a las lesiones oculares, y un punto a las aftas orales recurrentes, lesiones cutáneas, lesiones vasculares (trombosis arteriales, venosas y aneurismas) y prueba de patergia positiva. Los pacientes con tres o más puntos son diagnosticados con esta enfermedad. La sensibilidad, la especificidad y la precisión de estos criterios es de 96.1, 88.7 y 93.8%, respectivamente.<sup>33</sup>

La positividad de la prueba de patergia en zonas no endémicas es muy baja. En España varía entre 13 y 30%.<sup>33</sup>

Las manifestaciones oculares son comunes en el curso de la enfermedad, pueden identificarse en 50% de los pacientes. Los sujetos con lesiones oculares generalmente tienen algunos síntomas, que incluyen: visión borrosa, dolor ocular, fotofobia, lagrimeo, hemorragia conjuntival e hiperemia periglobal (como resultado de episcleritis). La uveítis anterior, con o sin hipopión (capa de pus en la cámara anterior), es el hallazgo más frecuente y es característica de la enfermedad de Behçet; se manifiesta de manera intermitente, cede espontáneamente, pero produce cambios estructurales, causando deformidad del iris y glaucoma secundario. La alteración más grave es la vasculitis retiniana, que puede afectar arterias y venas, y producir oclusión arterial, necrosis, neovascularización,

desprendimiento de retina y hemorragia vítrea. Con frecuencia, la afección es bilateral. El resultado final de la vasculitis retiniana es un ojo ciego y doloroso.

Otras manifestaciones son las neurológicas, que afectan a menos de 30% de los pacientes y son más frecuentes en hombres que en mujeres. Suelen estar precedidas por otras manifestaciones de la enfermedad en cinco a seis años. La enfermedad arterial es poco frecuente; la enfermedad venosa es más común que la arterial y es aún más frecuente en pacientes con prueba de patergia positiva o uveítis. La trombosis venosa es una manifestación temprana de la enfermedad de Behçet. En un estudio con 2,319 pacientes turcos con esta enfermedad, 53.3% tuvo trombosis venosa superficial y 29.8%, trombosis venosa profunda.<sup>34,35</sup>

La artritis no es erosiva ni deformante. Las afectaciones pulmonar y cardíaca son poco frecuentes. Entre los trastornos gastrointestinales destacan las úlceras que afectan el íleon, el ciego y el colon ascendente, que pueden provocar perforación intestinal.

El pronóstico es más grave en jóvenes, varones, y en zonas endémicas. Las manifestaciones neurológicas, oculares, arteriales y venosas tienen mayor morbilidad y mortalidad.<sup>36</sup> Las manifestaciones oculares y neurológicas suelen progresar a pesar del tratamiento.<sup>2</sup> El retraso en el diagnóstico, frecuente en los países con baja prevalencia, incrementa la morbilidad y mortalidad de los pacientes con esta enfermedad.<sup>37,38</sup>

El tratamiento de la enfermedad de Behçet se basa en la administración de medicamentos que atenúan los síntomas, que modifican la enfermedad y en la incorporación novedosa de agentes biológicos antifactor de necrosis tumoral.

Los costicoesteroides tópicos se administran para el tratamiento sintomático de las lesiones orales, cutáneas y de la uveítis anterior; se administran antiinflamatorios no esteroideos en caso de eritema nudoso y manifestaciones articulares. Los fármacos que modifican el curso de la enfermedad son: colchicina, a dosis de 1-2 mg/día, indicada para tratar y prevenir las manifestaciones cutáneas y las articulares; levamisol, a dosis de 150 mg/día durante tres días consecutivos por semana, en el caso de lesiones mucocutáneas, articulares y uveítis leve; costicoesteroides orales, para reducir la inflamación, a dosis desde 5 mg/día, en úlceras orales, a 80 mg/día, en el caso de uveítis posterior o meningitis aséptica. Por lo general, se prescriben en asociación con fármacos citotóxicos. En este grupo están la azatioprina, la ciclosporina, la ciclofosfamida, el

metotrexato y el interferón alfa. Todos son eficientes en las formas graves de la enfermedad. La ciclosporina A es efectiva a dosis de 5 mg/kg por vía oral, y asociada con citotóxicos ha demostrado eficacia en manifestaciones oculares.

Los agentes biológicos anti-TNF, infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab, así como el interferón alfa, son la más reciente incorporación al tratamiento de la enfermedad de Behçet; se prescriben cuando los fármacos citotóxicos son ineficientes. Sin embargo, carecen de grandes series y no tienen estudios controlados con distribución al azar; excepto etanercept en las manifestaciones mucocutáneas y rituximab en las oculares. Su eficacia a largo plazo se desconoce, excepto del interferón alfa en las manifestaciones oculares, que ha demostrado buena respuesta en 92% de los casos.<sup>1</sup>

En la patogenia de esta enfermedad se produce una alteración funcional de las células T, con incremento del TNF-alfa, que induce los síntomas inflamatorios,<sup>39-41</sup> por lo que la terapia inmunosupresora y con anti-TNF desempeña un papel importante en la patogenia de la misma. Existen múltiples publicaciones (principalmente estudios abiertos) con estos medicamentos que muestran su eficacia para controlar los síntomas.<sup>42</sup>

En las recomendaciones de la Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas (EULAR),<sup>43-45</sup> los autores confirman la falta de evidencia sólida (ensayos clínicos con distribución al azar, doble ciego) de la eficacia de los fármacos en la enfermedad de Behçet, pero recomiendan, ante la afectación sistémica de la enfermedad, la prescripción de inmunosupresores (ciclosporina A, azatioprina, interferón alfa y anti-TNF).

Los dos casos comunicados reaccionaron a este medicamento, que mostró un buen perfil de seguridad sin observarse eventos adversos, sólo infecciones leves que se aliviaron sin problemas.

El tiempo medio de seguimiento con adalimumab fue de 44 meses (límites de 40 y 48).

Al comparar con otros estudios, se observó que la indicación más frecuente fue la escasa respuesta a tratamientos de primera elección.

## CONCLUSIONES

Adalimumab es una opción terapéutica eficaz contra la enfermedad de Behçet. Si bien la evidencia publicada

hasta la fecha es limitada y se basa exclusivamente en series pequeñas de casos,<sup>46</sup> ésta muestra buena eficacia y tolerabilidad de este agente en pacientes con este tipo de vasculitis resistente a otros inmunosupresores; sin embargo, se necesitan más estudios para determinar las dosis y regímenes de tratamientos óptimos y seguros.

Consideramos que adalimumab es una opción terapéutica en pacientes con enfermedad de Behçet resistentes al tratamiento convencional. No se detectó ningún efecto adverso, como se describe en la bibliografía.<sup>45</sup>

## REFERENCIAS

1. Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yurdakul S, et al. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:783-789.
2. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Baltimore: Medicine*, 2003;82:60-76.
3. Chan AT, Flossmann O, Mukhtyar C, Jayne DR, et al. The role of biologic therapies in the management of systemic vasculitis. *Autoimmun Rev* 2006;5:273-278.
4. Mushtaq B, Saeed T, Situnayake RD, Murray PI. Adalimumab for sight-threatening uveitis in Behçet's disease. *Eye* 2007;21:824-825.
5. Callejas-Rubio JL, Sánchez-Cano D, Ríos-Fernández R, Ortego-Centeno N. Treatment of Behçet's disease with adalimumab. *Med Clin* 2008;131:438-439.
6. Belzunegui J, López L, Paniagua I, Intxausti JJ, et al. Efficacy of infliximab and adalimumab in the treatment of a patient with severe neuro-Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:133-134.
7. Yildiz N, Alkan H, Ardic F, Topuz O. Successful treatment with adalimumab in a patient with coexisting Behçet's disease and ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. Published online 2010.
8. Lee SW, Lee SY, Kim KN, Jung JK, et al. Adalimumab treatment for life threatening pulmonary artery aneurysm in Behçet disease: a case report. *Clin Rheumatol* 2010;29:91-93.
9. Ariyachaipanich A, Berkelhammer C, Nicola H. Intestinal Behçet's disease: Maintenance of remission with adalimumab monotherapy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1769-1771.
10. Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Uchio E, et al. Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behçet disease-related uveitis. *Rheumatol Int*. Published online 2009.
11. Olivieri I, D'Angelo S, Padula A, Leccese P, et al. Successful treatment of recalcitrant genital ulcers of Behçet's disease with adalimumab after failure of infliximab and etanercept. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:S112.
12. Van Laar JA, Missotten T, van Daele PL, Jaminitski A, et al. Adalimumab: a new modality for Behçet's disease? *Ann Rheum Dis* 2007;66:565-566.
13. Mok CC, Cheung TC, Ho CT, Lee KW, et al. SO. Behçet's disease in southern Chinese patients. *J Rheumatol* 2002;29:1689-1693.
14. Yazici H, Basaran G, Hamuryudan V, Hizli N, et al. The ten-year mortality in Behçet's syndrome. *Br J Rheumatol* 1996;35:139-141.
15. Lie JT. Vascular involvement in Behçet's disease: arterial and venous and vessels of all sizes. *J Rheumatol* 1992;19:341-343.
16. The Behçet's Disease Research Committee of Japan. Skin hyper-sensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behçet's disease—a multicenter study. *J Rheumatol* 1989;16:506-511.
17. Yokota K, Hayashi S, Fujii N, Yoshikawa K, et al. Antibody response to oral Streptococci in Behçet's disease. *Microbiol Immunol* 1992;36:815-822.
18. Isogai E, Ohno S, Kotake S, Isogai H, et al. Chemiluminescence of neutrophils from patients with Behçet's disease and its correlation with an increased proportion of uncommon serotypes of *Streptococcus sanguis* in the oral flora. *Arch Oral Biol* 1990;35:43-48.
19. Calguneri M, Ertenli I, Kiraz S, Erman M, et al. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behçet's disease. *Dermatology* 1996;192:125-128.
20. Apan TZ, Gürsel R, Dolgun A. Increased seropositivity of *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene-A in Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2007;26:885-889.
21. Chmaisse HN, Fakhoury HA, Salti NN, Makki RF. The ICAM-1 (469 T/C) gene polymorphism but not (241 G/A) is associated with Behçet's disease in the Lebanese population. *Neurosciences* 2006;11:187-190.
22. Salvarani C, Boiardi L, Casali B, Olivieri I, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in Behçet's disease. *J Rheumatol* 2002;29:535-540.
23. Ahmad T, Wallace GR, James T, et al. Mapping the HLA association in Behçet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms? *Arthritis Rheum* 2003;48:807-813.
24. Dursun A, Durakbasi-Dursun HG, Zamani AG, Gulbahar ZG, et al. Genetic analysis of MEFV gene pyrin domain in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 2006;2006:41783.
25. Lee KH, Chung HS, Kim HS, Oh SH, et al. Human alpha-enolase from endothelial cells as a target antigen of anti-endothelial cell antibody in Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2003;48:2025-2035.
26. Itoh R, Takenaka T, Okitsu-Negishi S, Matsushima K, et al. Interleukin 8 in Behçet's disease. *J Dermatol* 1994;21:397-404.
27. Al-Dalaan A, Al-Sedairy S, Al-Balaa S, Al-Janadi M, et al. Enhanced interleukin 8 secretion in circulation of patients with Behçet's disease. *J Rheumatol* 1995;22:904-907.
28. Dalghous AM, Freysdottir J, Fortune F. Expression of cytokines, chemokines, and chemokine receptors in oral ulcers of patients with Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis is Th1-associated, although Th2-association is also observed in patients with BD. *Scand J Rheumatol* 2006;35:472-475.
29. Kayikcioglu M, Aksu K, Hasdemir C, Keser G, et al. Endothelial functions in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2006;26:304-308.
30. Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, Inaloz HS, et al. Increased nitric oxide production in patients with Behçet's disease: is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol* 2002;46:50-54.

31. Ates A, Aydintug O, Olmez U, Duzgun N, et al. Serum homocysteine level is higher in Behçet's disease with vascular involvement. *Rheumatol Int* 2005;25:42-44.
32. Probst K, Fijnheer R, Rothova A. Endothelial cell activation and hypercoagulability in ocular Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 2004;137:850-857.
33. Espinosa G, Font J, Tàssies D, Vidaller A, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. *Am J Med* 2002;112:37-43.
34. International Team for the Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ITR-ICBD). Revision of the International Criteria for Behçet's Disease (ICBD). *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:14-15.
35. Seyahi E, Melikoglu M, Yazici H. Clinical features and diagnosis of Behçet's syndrome. *Int J Adv Rheumatol* 2007;5:8.
36. Sarica-Kucukoglu R, Akdag-Kose A, Kayabal IM, Yazganoglu KD, et al. Vascular involvement in Behçet's disease: a retrospective analysis of 2,319 cases. *Int J Dermatol* 2006;45:919-921.
37. Smith EL, Yazici Y. Clinical manifestations and diagnosis of Behçet's disease [consultado 2011]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com); last literature review version 19.2.
38. Alpsoy E. Behçet's disease: treatment of mucocutaneous lesions. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:532-539.
39. Davatchi F. New and innovative therapies for Behçet's Disease. *APLAR J Rheumatol* 2004;7:141-145.
40. Turan B, Gallati H, Erdi H, Gurler A, et al. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol* 1997;24:128-132.
41. Verjans GM, van Hagen PM, van der Kooi A, Osterhaus AD, et al. Vgamma9Vdelta2 T cells recovered from eyes of patients with Behçet's disease recognize non-peptide prenylpyrophosphate antigens. *J Neuroimmunol* 2002;130:46-54.
42. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol* 2005;50:297-350.
43. Sfrikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, Assaad-Khalil S, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease-review and basis for recommendations. *Rheumatology* 2007;46:736-741.
44. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, et al. EULAR Expert Committee. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-1662.
45. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, et al. Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1528-1534.
46. Calvo-Catala J, Campos-Fernández C, Rueda-Cida A. Eficacia del adalimumab en la enfermedad de Behçet: descripción de 6 casos. *Reumatol Clin* 2011;7:258-261.

## Caso clínico

## Candidiasis mucocutánea crónica

Karla Reyes Delgado,<sup>1</sup> Aidé Tamara Staines Boone,<sup>2</sup> Mario Amaya Guerra,<sup>1</sup> Diana González Cabello,<sup>3</sup> Jorge García Campos,<sup>4</sup> Luz María Sánchez Sánchez,<sup>4</sup> Cristina Rodríguez Padilla<sup>2</sup>

## RESUMEN

La candidiasis mucocutánea crónica se distingue por infecciones causadas por *Candida* sp (generalmente *Candida albicans*), ya sean persistentes o recurrentes de la piel, las membranas mucosas y las uñas, habitualmente confinada a la superficie cutánea que en ocasiones tiene diseminación sistémica. Puede asociarse con endocrinopatías y autoinmunidad. Se comunica un caso de candidiasis mucocutánea crónica con enfermedad tiroidea, resistente a itraconazol, con respuesta favorable a voriconazol e inmuoestimulación.

**Palabras clave:** candidiasis mucocutánea crónica, inmunodeficiencia primaria, endocrinopatías, voriconazol, *Candida* sp.

## ABSTRACT

Chronic mucocutaneous candidiasis is characterized by infections caused by *Candida* sp, usually *Candida albicans*, which may be persistent or recurrent on skin, mucous membranes and nails; generally confined on the cutaneous surface and occasionally systemic dissemination. This can be associated to endocrinopathies and autoimmunity. We report a case of chronic mucocutaneous candidiasis with thyroid disease resilient to itraconazole with positive response to voriconazole and immunostimulation.

**Key words:** chronic mucocutaneous candidiasis, primary immunodeficiency, endocrinopathy, voriconazole, *Candida* sp.

Las inmunodeficiencias primarias son defectos genéticos causados por alteraciones en los genes que codifican alguna de las proteínas implicadas en la respuesta inmunológica.<sup>1</sup> En muchas ocasiones, el primer signo clínico es la afección de la piel y las mucosas, por ejemplo, en la candidiasis

mucocutánea crónica, considerada un síndrome heterogéneo<sup>2-7</sup> poco común, que se distingue por una respuesta inmunitaria ineficaz ante la infección por microorganismos del género *Candida*, especialmente *Candida albicans* y, en menor frecuencia, por dermatofitos.<sup>7</sup> Por lo general, el cuadro clínico está limitado a la piel, las mucosas y las uñas, pero en ocasiones están afectados otros órganos.

La inmunidad mediada por células es esencial en la respuesta inmunitaria contra *Candida* sp; investigaciones recientes detectaron diversos defectos inmunológicos en IL-17 y sus receptores, mutaciones en el factor de transductor de señal y activador de la transcripción (STAT 1) y defectos ya demostrados en el eje IL-12-interferón gamma.<sup>4-6</sup>

## COMUNICACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 11 años de edad, producto de tercer embarazo, sin antecedentes de inmunodeficiencias en la familia, con esquema de vacunación completo con BCG sin reacciones secundarias. Desde los cuatro meses de vida manifestó candidiasis oral y dermatitis recidivante del área del pañal. Tuvo su primera neumonía a los cuatro meses de vida y posteriormente varios padecimientos de las vías respiratorias superiores e inferiores, con neumonías;

<sup>1</sup> Servicio de Dermatología.

<sup>2</sup> Servicio de Inmunología.

Unidad Médica de Alta Especialidad num. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León.

<sup>3</sup> Servicio de Patología.

<sup>4</sup> Servicio de Pediatría.

Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 34, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León.

Correspondencia: Dra. Aidé Tamara Staines Boone. Departamento de Inmunología. Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25, IMSS. Avenida Lincoln y Fidel Velázquez, colonia Nuevo Morelos, CP 64180, Monterrey, Nuevo León, México. Correo electrónico: tamarastaines@gmail.com

Recibido: junio, 2013.

Aceptado: julio, 2013

Este artículo debe citarse como: Reyes-Delgado K, Staines-Boone AT, Amaya-Guerra M, González-Cabello D y col. Candidiasis mucocutánea crónica. Dermatol Rev Mex 2013;57:378-381.

www.nietoeditores.com.mx

dos de éstas fueron severas y provocaron vesículas en el parénquima pulmonar que ocupaban casi 90% del lóbulo superior derecho con neumotórax secundario que requirió lobectomía superior derecha.

Las lesiones dermatológicas tenían remisiones y exacerbaciones, y desde los cinco años de edad, la paciente manifestó dermatosis permanente, así como onicomycosis sin mejoría, a pesar de la administración prolongada de itraconazol y fluconazol a dosis convencionales.

La paciente tenía una edad aparente menor a la cronológica, talla de 1.16 m y peso de 18 kg (por debajo de la percentila 3); sin evidencia de desarrollo puberal. Manifestó dermatosis crónica diseminada en la piel cabelluda, la mejilla derecha, la región perioral y periauricular bilateral, el cuello, el tórax, los brazos y la región lumbosacra, constituida por múltiples placas confluentes de configuración anular y serpiginosa con bordes infiltrados sobre base eritematosa, otras hiperqueratósicas de superficie blanquecina con escama adherente, de aspecto seco, excoriadas y con fisuras, friables a la manipulación. En la mucosa oral tenía placas pseudomembranosas blanquecinas adherentes. Además, calacio en el párpado inferior izquierdo, hipocratismo digital y el dedo índice de la mano derecha con hiperqueratosis, paroniquia y onixis.

Se le hizo estudio por talla baja, en el que se detectó hipotiroidismo primario, además de déficit de la hormona del crecimiento por edad ósea retrasada en cuatro años, velocidad de crecimiento baja, resonancia magnética de hipófisis normal y dos pruebas de estimulación de hormona del crecimiento anormales.

Los demás estudios de laboratorio mostraron anemia microcítica hipocrómica, serología negativa para antígeno core hepatitis B y C y estudio de ELISA negativo para VIH; además de pruebas de autoinmunidad sistémica, anticuerpos antinucleares y anti-ADN negativos.

En la citometría de flujo se observó normalidad cuantitativa en linfocitos T y B, células NK y determinación de inmunoglobulinas normales, excepto IgG elevada (2,631 mg/dL). Se determinaron mecanismos de defensa de inmunidad innata, como fagocitosis con prueba de nitroazul de tetrazolio (NBT) de 45% (valor normal: 40%), índice quimiotáctico de 0.82% (valor normal: >1.5%). Se detectó intradermorreacción a candidina negativa a las 24, 48 y 72 horas de aplicación; además de factor inhibitorio de leucocitos a *Candida* de 8% (valor normal: > 20%), lo que confirmó el defecto en la respuesta celular mediada

por linfocitos T a *Candida* sp. Se tomó biopsia de piel con *biopunch* 03 en el dedo afectado de la mano derecha y se realizó histopatología con hematoxilina y eosina, PAS y Grocott. En la muestra de piel de lesiones del cuero cabelludo se cultivó *Candida albicans*, identificada mediante la producción de tubo germinado (a las 2.5 horas) y clamidioconidios en medio de cultivo de harina de maíz; se utilizaron métodos automatizados para tipificación y se realizaron pruebas de sensibilidad a antimicóticos para *Candida albicans*. Se reportó sensibilidad positiva a todos los antimicóticos evaluados, con ideales de concentraciones inhibitorias mínimas de 0.125 µg/mL para voriconazol.

Se inició tratamiento intrahospitalario con anfotericina B a dosis de 1 mg/kg al día, además de inmunestimulación con factor de transferencia específico a *Candida*, con lo que se obtuvo mejoría después de 10 días; la paciente continuó el tratamiento ambulatorio con voriconazol a dosis de 100 mg cada 12 horas, que mostró una respuesta clínica completa (Figuras 1, 2 y 3); además, se agregó levotiroxina y hormona del crecimiento para corregir la endocrinopatía.

## DISCUSIÓN

La candidiasis mucocutánea crónica forma parte de las inmunodeficiencias primarias y tiene una diversidad clínica importante; la infancia es el periodo en el que se inician los síntomas, incluso, en 80% de los casos; está catalogada como un déficit inmunológico selectivo de células T ante *Candida albicans*, generalmente con una respuesta normal de las células B frente a los antígenos generados contra ésta. Los pacientes, por lo regular, tienen una alteración en la respuesta celular con nula proliferación del linfocito T, con afectación del factor inhibidor leucocitario y de la respuesta de hipersensibilidad retardada a *Candida*, como sucedió en la paciente de este estudio, en quien se demostró con intradermorreacciones negativas y factor de inhibición de leucocitos bajo. Se reportó un patrón alterado de la producción de citocinas a este microorganismo con incremento de algunas inflamatorias. La candidiasis mucocutánea crónica puede asociarse con enfermedades autoinmunitarias y diversas endocrinopatías, como hipoparatiroidismo idiopático, hipotiroidismo, enfermedad de Addison, anemia hemolítica autoinmunitaria o anemia perniciosa.

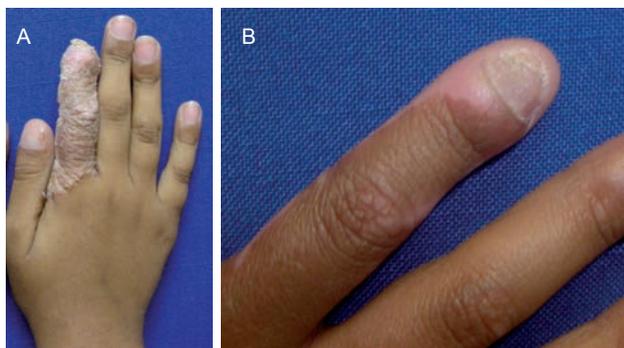
Se han descrito cinco tipos de entidades clínicas bien definidas; uno de ellos es el síndrome poliglandular



**Figura 1.** Candidiasis mucocutánea crónica, afección facial, antes (A) y después del tratamiento (B).



**Figura 2.** Candidiasis mucocutánea crónica, afección bucal y peribucal, antes (A) y después del tratamiento (B).



**Figura 3.** Lesión con hiperqueratosis, paroniquia y onixis antes (A) y después del tratamiento (B).

autoinmunitario tipo 1, que se distingue por candidiasis mucocutánea crónica, hipotiroidismo y enfermedad de Addison y puede tener un inicio tardío, por lo que no podemos descartar esta afección, que es resultado de defectos en el gen regulador autoinmunitario AIRE, por lo

que en este caso se iniciará la búsqueda de mutaciones. Sin embargo, existe más raramente asociación de candidiasis mucocutánea crónica sólo con hipotiroidismo, como en el caso comunicado. En una minoría de pacientes con inicio temprano de la enfermedad, ésta no se asocia con otros padecimientos y se manifiesta con varios patrones de herencia (gen *CANDF1* locus 2p22.3-p21);<sup>8</sup> o de manera esporádica, sin antecedentes familiares,<sup>9</sup> como en el caso de la paciente.

El manejo de los pacientes con candidiasis mucocutánea crónica se basa en el tratamiento de las enfermedades infecciosas secundarias al déficit inmunológico y de las endocrinopatías y complicaciones asociadas. Una de las opciones coadyuvantes para el tratamiento de la candidiasis mucocutánea crónica es el factor de transferencia o extracto dializable de leucocitos, ya que se reportó mejoría clínica de los pacientes con esta afección durante el tratamiento con factor de transferencia específico para *Candida albicans*, mismo que se aplicó con buena respuesta en este caso.<sup>10,11</sup>

La paciente está actualmente sin lesiones activas, a un año de iniciado el tratamiento con voriconazol y sin efectos secundarios.

## CONCLUSIONES

En la actualidad se tiene mayor reconocimiento de los trastornos monogénicos asociados con una susceptibilidad incrementada a infecciones fúngicas. Los descubrimientos hasta ahora realizados indican dónde se ubica el conocimiento acerca de las inmunodeficiencias primarias y orientan en la ruta del análisis de los fenómenos por deficiencias del sistema inmunológico.<sup>12</sup>

## REFERENCIAS

1. Smith CIE, Ochs HD, Puck JM. Genetically determined immunodeficiency diseases: A perspective. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. Primary immunodeficiency diseases. A Molecular and Genetic Approach. New York: Oxford University Press, 1999;3-11.
2. García de OD, Patiño PJ, Salgado H, López JA y col. Evaluación del paciente con inmunodeficiencia. Síndrome de infección recurrente patológica. Medicina y Laboratorio 1997;7:545-575.
3. De Moraes-Vasconcelos D, Orii NM, Romano CC, et al. Characterization of the cellular immune function of patients

- with chronic mucocutaneous candidiasis. *Clin Exp Immunol* 2001;123:247-253.
4. Van der Graaf CA, Netea MG, Drenth IP, et al. *Candida*-specific interferon-gamma deficiency and toll-like receptor polymorphisms in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Neth J Med* 2003; 61:365-369.
  5. Lilic D, Gravenor I, Robson N, et al. Deregulated production of protective cytokines in response to *Candida albicans* infection in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *Infect Immun* 2003;71:5690-5699.
  6. Lilic D. New perspectives on the immunology of chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:143-147.
  7. Paller A. Immunodeficiency syndromes. In: Harper J, Orange A, Prouse N, editors. *Textbook of Pediatric Dermatology*. 1<sup>st</sup> ed. Oxford: Blackwell Sciences, 2000;1678-1699.
  8. Atkinson TP, et al. An immune defect causing dominant chronic mucocutaneous candidiasis and thyroid disease maps to chromosome 2p in a single family. *Am J Hum Genet* 2001;69:791-803.
  9. Glocker EO, Hennigs A, Nabavi M, Schaffer AA, et al. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *N Engl J Med* 2009;361:1727-1735.
  10. Masi M, De Vinci C, Baricordi OR. Transfer factor in chronic mucocutaneous candidiasis. *Biotherapy* 1996;9:97-103.
  11. Lilic D. New perspectives on the immunology of chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:143-147.
  12. Stiehm ER. Conventional therapy of primary immunodeficiency diseases. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, editors. *Primary immunodeficiency diseases. A molecular and genetic approach*. New York: Oxford University Press, 1999;448-458.

## Caso clínico

**Alteraciones del pelo inducidas por quimioterapia**Alba Lorena Posligua Albán,<sup>1</sup> María Teresa de Jesús Vega González,<sup>2</sup> Karen Santos Alcívar<sup>1</sup>**RESUMEN**

Las alteraciones del pelo posteriores a la administración de quimioterapia son un efecto secundario que causa incremento de la morbilidad, con alteraciones físicas, estrés psicológico y disminución de la autoestima. La quimioterapia, además de producir alopecia, también puede generar cambios estructurales y morfológicos en el pelo. Se comunican cinco casos de pacientes con alteraciones del pelo inducidas por quimioterapia y una revisión de la bibliografía de esta entidad.

**Palabras clave:** quimioterapia, alopecia, cambios estructurales.

Las alteraciones del pelo posteriores a la administración de quimioterapia son un efecto secundario que incrementan la morbilidad. Los pacientes oncológicos no sólo sufren alteraciones físicas considerables, sino también están sometidos a estrés psicológico y disminución de la autoestima.<sup>1</sup> La quimioterapia, además de producir alopecia, también puede generar cambios estructurales y morfológicos del pelo.<sup>2</sup> Al ser el folículo piloso una estructura rodeada de abundantes capilares, el pelo en crecimiento es sensible a los desequilibrios metabólicos causados por alguna enfermedad sistémica, inflamación local y medicamentos, en este caso la quimioterapia.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de Dermatología, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Secretaría de Salud, México, DF.

<sup>2</sup> Dermatóloga. Departamento de Piel y Partes Blandas. Instituto Nacional de Cancerología, México, DF.

Correspondencia: Dra. Alba Lorena Posligua. Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. Dr. Vértiz 464, colonia Buenos Aires, CP 06780, México, DF.

Recibido: junio, 2013.

Aceptado: agosto, 2013.

Este artículo debe citarse como: Posligua-Albán AL, Vega-González MTJ, Santos-Alcívar K. Alteraciones del pelo inducidas por quimioterapia. *Dermatol Rev Mex* 2013;57:382-388.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

**ABSTRACT**

Hair disorders after chemotherapy are a secondary effect that cause increased morbidity, with physical alterations, psychological stress and decreased self-esteem. Chemotherapy, besides producing alopecia, may also cause structural and morphological changes in hair. This paper reports the case of five patients with hair disorders induced by chemotherapy and a bibliographical review of this entity.

**Key words:** chemotherapy, alopecia, structural changes.

**CASOS CLÍNICOS****Caso 1**

Paciente femenina de 27 años de edad con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante en la mama derecha, T3N0Mx, etapa clínica IIb; recibió tratamiento con ciclofosfamida y paclitaxel a 12 ciclos. Al momento de escribir este artículo llevaba un ciclo de quimioterapia con adriamicina y cisplatino. Manifestó alopecia en el segundo ciclo de la primera quimioterapia, con dolor en la piel cabelluda previo a la alopecia (Figura 1).

**Caso 2**

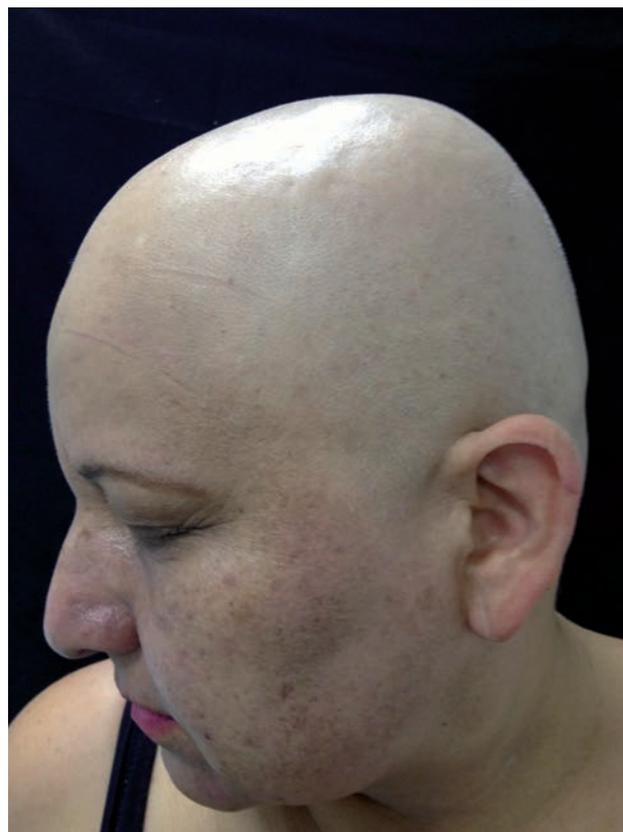
Paciente femenina de 48 años de edad con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante en la mama izquierda T2N0Mx, etapa clínica IIa Her 2 Neu +, en tratamiento con paclitaxel y trastuzumab; recibió 12 ciclos. Tuvo alopecia al cuarto ciclo de la primera quimioterapia, con dolor en la piel cabelluda al momento de aparecer el cuadro clínico (Figura 2).

**Caso 3**

Paciente femenina de 51 años de edad, con diagnóstico de adenoma poco diferenciado de ovario, etapa clínica III; recibió seis ciclos de inducción con carboplatino y paclitaxel; posteriormente se le administró adriamicina en tres ciclos, con toxicidad, por lo que se cambió a gem-



**Figura 1.** Efluvio en anágeno secundario a ciclofosfamida y paclitaxel en una paciente con carcinoma ductal infiltrante de mama.



**Figura 2.** Efluvio en anágeno secundario a paclitaxel y trastuzumab en una paciente con carcinoma ductal infiltrante de mama.

citabina en un ciclo. Tuvo alopecia desde el primer ciclo de la quimioterapia, con dolor y ardor en la piel cabelluda (Figura 3).

#### **Caso 4**

Paciente femenina de 45 años de edad, con diagnóstico de carcinoma canalicular infiltrante de alto grado en la mama derecha, T2N1M0, etapa clínica IIb. Recibió siete ciclos de paclitaxel. Refirió alopecia a la segunda sesión de quimioterapia, con dolor en la piel cabelluda (Figura 4).

#### **Caso 5**

Paciente masculino de 47 años de edad, con diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar, etapa clínica IV (con metástasis al pulmón contralateral, al sistema nervioso central y al hígado). Recibió radioterapia a holocráneo, 30 Gy en 10 fracciones. Inició el primer ciclo de ciclofosfamida y



**Figura 3.** Efluvio en anágeno secundario a carboplatino, paclitaxel y adriamicina en una paciente con adenoma poco diferenciado de ovario.



**Figura 4.** Efluvio en anágeno secundario a paclitaxel en una paciente con carcinoma canalicular infiltrante de alto grado de mama.

paclitaxel a seis ciclos; posteriormente se le administró afatinib a cuatro ciclos. Tuvo alopecia al tercer ciclo de la primera quimioterapia con dolor y ardor de la piel cabelluda (Figura 5).

## REVISIÓN

### Biología del pelo

Para iniciar el ciclo del pelo, las células madre localizadas en la protuberancia, o bulge, migran para formar las nuevas células de la matriz en la papila. La existencia de la protuberancia es de particular importancia en la alopecia inducida por quimioterapia debido a que origina futuros folículos pilosos y, por lo general, estos medicamentos dañan esta estructura. Por ello, al suspender el fármaco que genera la alopecia, la repoblación de pelo es frecuente. Sin embargo, en algunos casos, la inflamación y el proceso de cicatrización alcanzan a la protuberancia, la destruyen y generan alopecia permanente.<sup>4</sup>

Se publicaron siete casos en la bibliografía indizada de alopecia cicatricial permanente, que fueron secundarios a busulfan en pacientes con dosis altas de quimioterapia y trasplante de médula ósea; también se reportó el caso de una paciente con cáncer de mama.<sup>5</sup>

### Fisiopatología

Aunque existen algunos patrones clínicos de alopecia secundaria a quimioterapia, la manifestación final, en general, es similar. Muchas quimioterapias comparten vías proapoptósicas que inducen alopecia, principalmente la señalización mediada por p53.<sup>6</sup> Los pelos afectados son los que están en estado proliferativo, por ello, la mayor parte



**Figura 5.** Efluvio en anágeno secundario a ciclofosfamida, paclitaxel, afatinib y radioterapia en un paciente con adenocarcinoma pulmonar metastásico.

de las alopecias causadas por este tipo de tratamientos son de tipo efluvio anágeno (Figura 6).<sup>7</sup>

El estudio de la alopecia secundaria a ciclofosfamida en modelos de ratones y humanos permite comprender la patogénesis de la alopecia asociada con quimioterapia. La distrofia que genera la ciclofosfamida depende de la dosis y la severidad del daño que produzca en el folículo piloso. La administración de dosis bajas de ciclofosfamida genera distrofia en anágeno, a su vez, con un daño folicular menor; sin embargo, dosis altas producen distrofia en catágeno, con mayor daño folicular.<sup>8,9</sup>

La distrofia anágena se distingue por la pérdida de pelo seguida por la “recuperación primaria”, en la que el folículo piloso produce pelo con escaso pigmento. El folículo piloso entra en fase de catágena y telógena, seguida de una nueva fase anágena, también llamada “recuperación secundaria”, donde se produce pelo con pigmento normal. Si el pelo es sujeto de mayor agresión, entrará en distrofia

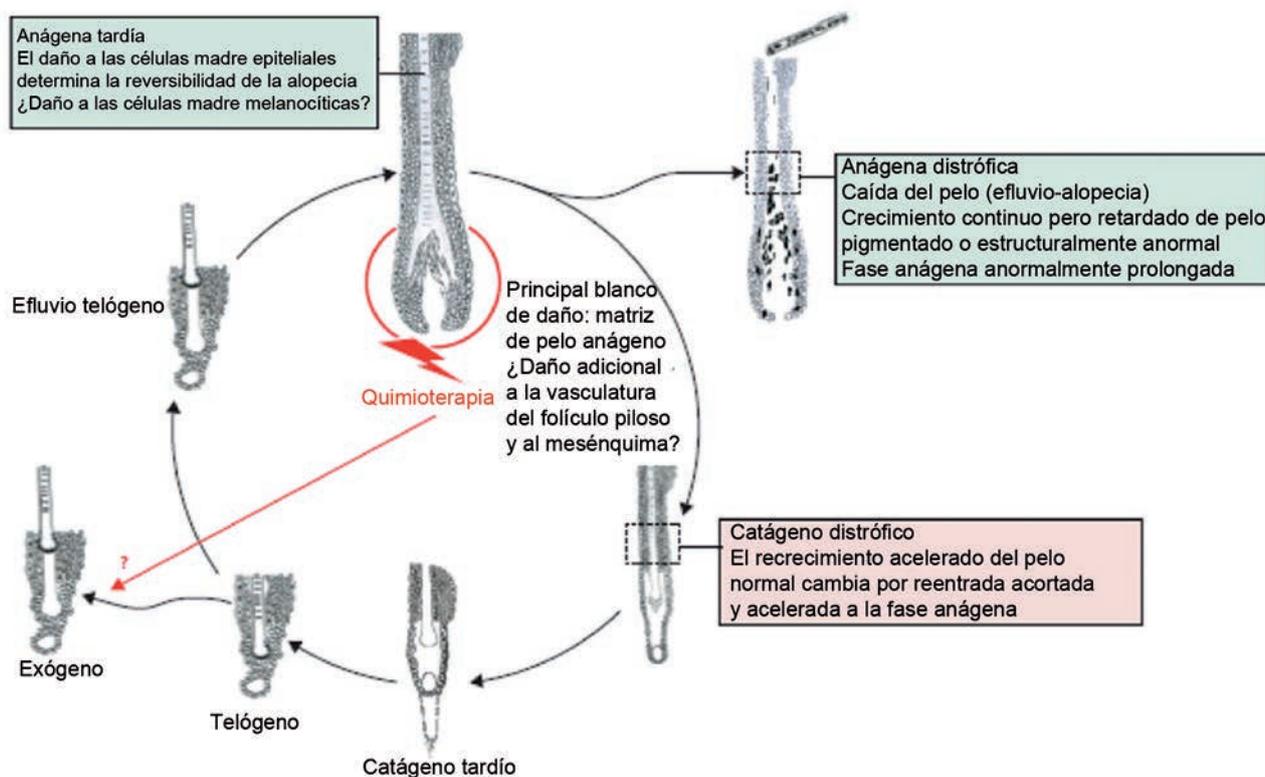


Figura 6. Efectos de la quimioterapia en el ciclo del pelo (tomada de la referencia 6).

catágena, en la que posterior a la pérdida de pelo, seguirá un telógeno corto, y pasará por alto el periodo de “recuperación primaria”, que progresará directamente a una “recuperación secundaria”, que producirá pelo normal y pigmentado en un lapso más corto.<sup>10</sup>

En ratones se sugiere que la doxorubicina causa alopecia secundaria a la disminución de la densidad de vasos sanguíneos que rodean el folículo piloso, y no por disminución de células madre de la protuberancia del pelo.<sup>11</sup>

### Aspectos clínicos

La alopecia secundaria a quimioterapia depende del medicamento administrado, de la dosis, la duración del tratamiento, la vía de administración y de la susceptibilidad individual de cada sujeto. Entre las quimioterapias responsables de la mayor cantidad de casos de efluviio anágeno se encuentran los agentes alquilantes, antimetabolitos,

alcaloides de la vinca, inhibidores de la topoisomerasa, antitracioclinas y taxanos (Cuadro 1).<sup>12,13</sup>

La pérdida de pelo inicia luego de los primeros 7 a 10 días de la instauración de la quimioterapia y se hace clínicamente aparente en los primeros dos meses; puede perderse, incluso, 90% de la densidad total del pelo; la pérdida continúa luego de tres a cuatro semanas. El efluviio anágeno es reversible y el crecimiento de pelo nuevo comienza algunas semanas posteriores al cese de la quimioterapia. El 65% de los pacientes experimenta cambios (coloración, textura, tipo) en el aspecto de su pelo, en comparación con el previo.<sup>13</sup> Se han comunicado casos de alopecia permanente secundaria a quimioterapia, aunque el porcentaje es mínimo.<sup>14</sup>

Chon y colaboradores clasificaron, en la última revisión de alopecia asociada con quimioterapia, a los agentes quimioterapéuticos que ocasionan los distintos grados de severidad de la pérdida de pelo (Cuadro 2).<sup>4</sup>

**Cuadro 1.** Agentes quimioterapéuticos responsables de efluvio anágeno

<b>Agentes alquilantes</b>
Melfalan, clorambucilo, busulfan, ciclofosfamida, dacarbacina, cisplatino
<b>Antimetabolitos</b>
Metotrexato, 5-fluorouracilo, citarabina, 6-mercaptopurina, hidroxiurea
<b>Alcaloides de la vinca</b>
Vincristina, vinblastina, paclitaxel, docetaxel
<b>Inhibidores de la topoisomerasa</b>
Topotecan, etopósido, doxorubicina, daunorubicina, idarubicina
<b>Antibióticos antitumorales</b>
Mitocina C, antinomicina D, bleomicina

Tomado de la referencia 13.

**Cuadro 2.** Frecuencia y severidad de la alopecia inducida por quimioterapia

	<i>Severa</i>	<i>Moderada</i>	<i>Leve</i>
Frecuente	Doxorubicina Daunorubicina Paclitaxel Docetaxel Ciclofosfamida Ifosfamida Etopósido	Mecloretamina Metotrexato	Bleomicina
Infrecuente	Vincristina Vinblastina		5-fluorouracilo

Tomado de la referencia 4.

Yun y colaboradores encontraron que el grupo de agentes alquilantes era el que más producía alopecia, seguido de los inhibidores de la topoisomerasa y alcaloides de la vinca. En cuanto al patrón de pérdida, 31.3% conserva toda la circunferencia de implantación del pelo, 20.3% mantiene sólo la porción frontal, y 18.8% sólo la occipital; todos tuvieron alopecia casi total en el resto del pelo. Se encontraron diferencias de patrón entre sexos, pues las mujeres preservaron toda la línea de implantación en 52%, en comparación con 35% de los hombres; frontal en 40%, en contraste con 15% de los hombres. Sin embargo, la preservación occipital fue más frecuente en los hombres, en 50% en comparación con 8% de las mujeres. De todos

los pacientes, 54.7% no tuvo otro síntoma asociado, el dolor afectó a 15.6%, seguido de prurito en 12.5%, y dolor con prurito en 10.9% de los casos. También se observaron pacientes con escama, foliculitis e hiperqueratosis. No hubo diferencias significativas entre el patrón de alopecia de acuerdo con la edad, los síntomas asociados, las quimioterapias o las combinaciones de las mismas.<sup>13</sup>

Es importante tomar en cuenta los efectos en el folículo piloso de los inhibidores de la tirosinasa. Los inhibidores de los receptores del factor de crecimiento epidérmico están vinculados con la alopecia cicatricial y no cicatricial, los cambios de textura, el enlentecimiento del crecimiento del pelo en la piel cabelluda, la tricomegalia de pestañas y la hipertrichosis del vello facial.<sup>14,15</sup> También se observó pérdida de pigmento sin alopecia en pacientes en tratamiento con dasatinib, pazopanib y sunitinib.<sup>16</sup>

### Métodos de imagen y seguimiento

Para medir la alopecia se utilizaron previamente las escalas subjetivas, como la escala de toxicidad de la Organización Mundial de la Salud, los criterios comunes para medir toxicidad, o la escala visual análoga. Los criterios comunes para medir la toxicidad miden la alopecia en dos grados: si afectan menos de 50% de la piel cabelluda, es grado 1, y si afecta más de 50%, es grado 2.<sup>17</sup> La escala análoga visual estadifica la alopecia desde cero, cuando no tiene efecto, hasta 10, cuando tiene muy alta repercusión en la calidad de vida.

Recientemente se publicó la utilidad del índice de masa capilar, que utiliza la tricometría, que es un método cuantitativo para marcar en porcentajes la cantidad de pelo de manera basal y la posterior pérdida progresiva del mismo. Sin embargo, en este estudio sólo se aplicó este método en 10 pacientes y no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos. Al momento, es el primer esfuerzo para tratar de medir de manera cuantitativa la alopecia.<sup>18</sup>

### Aspectos psicosociales

Las alteraciones del pelo, en especial la alopecia, tienen un gran efecto en la calidad de vida de los pacientes oncológicos. Del total de mujeres en tratamiento con quimioterapia, 47% percibe que la peor parte del tratamiento es la alopecia.<sup>19</sup> Ésta es la responsable, en la mayoría de los casos, de una imagen corporal negativa, baja autoestima y disminución de la sensación de bienestar en los pacientes oncológicos.<sup>20</sup> La bibliografía señala que la población la-

tina percibe la palabra cáncer como sinónimo de muerte.<sup>21</sup>

Se reportó que en las mujeres, estos efectos son más devastadores, pues la alopecia se relaciona con pérdida de la feminidad, sensación de enfermedad e, incluso, con muerte inminente. El uso de pelucas, en gran medida, no es para que el paciente sea aceptado en la sociedad, sino para mejorar su autoestima.<sup>22</sup> Cuando el pelo crece de nuevo, las pacientes sienten que se están curando, lo que genera mejoría en la autopercepción.<sup>23</sup>

### Modalidades terapéuticas

Todavía no existe un tratamiento contra la alopecia que padecen estos pacientes. Es recomendable, antes de iniciar las quimioterapias, prevenir al paciente de las posibles consecuencias de las mismas, anticipar la probable alopecia, animarlos, recomendarles grupos de apoyo y comentarles que existen prendas que cubren la piel cabelluda e, incluso, pelucas que son muy similares al pelo del paciente.<sup>4</sup>

En la década de 1970 se introdujo la modalidad de enfriamiento de la piel cabelluda como una terapia preventiva de la alopecia. En la década de 1990 se discontinuó esta práctica debido a la falta de evidencia de la misma. Se publicaron casos de metástasis cutáneas de la piel cabelluda donde se aplicaban las compresas de enfriamiento en pacientes con leucemia y linfomas.<sup>24</sup>

En la actualidad no se recomienda este procedimiento en pacientes con células cancerígenas circulantes; o se recomienda que se realice con cautela y monitorización cuando los pacientes tengan tumores sólidos que metastaticen con facilidad a la piel, como el cáncer de mama, de pulmón o el gástrico.<sup>23</sup> Un estudio holandés que incluyó a 1,411 pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia y la terapia de enfriamiento demostró que 50% de los pacientes no tuvieron que utilizar una peluca o piezas de ropa para cubrir la piel cabelluda; y concluye que, aunque no es lo ideal, con ello se previene la alopecia en un gran porcentaje.<sup>25</sup> También en la década de 1970 se aplicaron torniquetes en la piel cabelluda de estos pacientes con el fin de disminuir el flujo de sangre a esta zona; sin embargo, la técnica se discontinuó y desde esa década no se aplica esta modalidad terapéutica.<sup>26</sup>

Existen muchos tratamientos experimentales que se han aplicado en ratones, pero son escasos los probados en humanos.<sup>27</sup> En éstos se administró minoxidil al 5% en solución tópica, el inmunomodulador AS101 (amonio tri-cloro [dioxietileno-O, O'] telurato), en presentación

tópica e inyectable, y calcitriol tópico; todos sin evidencia de efectividad.<sup>28</sup>

### CONCLUSIONES

Las alteraciones del pelo en los pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia son sucesos estresantes que afectan la calidad de vida y la autopercepción del paciente. En este artículo se revisaron algunos casos clínicos con diferentes manifestaciones en el pelo, secundarias a quimioterapia. Como se comprobó, el dolor, previo a la alopecia, es el común denominador, el efluvio en anágeno fue la manifestación más frecuente y la pérdida de pelo no tuvo un patrón definido para cada agente quimioterapéutico. La importancia de este artículo radica en tener mayor conocimiento de esta afección y de su fisiopatología, y comprender que el apoyo psicológico es lo más relevante en estos casos, sobre todo porque no existen medidas efectivas para prevenir estos efectos adversos.

### REFERENCIAS

1. Cash TF. The psychology of hair loss and its implications for patient care. *Clin Dermatol* 2001;19:161-166.
2. Trueb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Semin Cutan Med Surg* 2009;28:11-14.
3. Sperling LC. Hair and systemic disease. *Dermatol Clin* 2001;19:711-726.
4. Chon S. Chemotherapy-induced alopecia. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:37-47.
5. Tallon B, Blanchard E, Goldberg LJ. Permanent chemotherapy induced alopecia: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:333-336.
6. Paus R. Pathobiology of chemotherapy-induced hair loss. *Lancet Oncol* 2013;14:50-59.
7. Cotsarelis G, Millar SE. Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. *Trends Mol Med* 2001;7:293-301.
8. Paus R. The biology of hair follicles. *N Engl J Med* 1999;341:491-497.
9. Paus R. Chemotherapy-induced alopecia in mice: induction by cyclophosphamide, inhibition by cyclosporine A, and modulation by dexamethasone. *Am J Pathol* 1994;144:719-734.
10. Hendrix S. A guide to assessing damage response pathways of the hair follicle: lessons from cyclophosphamide-induced alopecia in mice. *J Invest Dermatol* 2005;125:42-51.
11. Amoh Y. Chemotherapy targets the hair-follicle vascular network but not the stem cells. *J Invest Dermatol* 2007;127:11-15.
12. Espinosa EE. Classification of anticancer drugs—A new system based on therapeutic targets. *Cancer Treat Rev* 2003;29:515-523.
13. Yun SJ. Hair loss pattern due to chemotherapy-induced anagen effluvium: a cross-sectional observation. *Dermatology* 2007;215:36-40.

14. Tallon B, Blanchard E, Goldberg LJ. Permanent chemotherapy induced alopecia: case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:333-336.
15. Donovan JC, Ghazarian DM, Shaw JC. Scarring alopecia associated with use of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib. *Arch Dermatol* 2008;144:1524-1525.
16. Brazzelli V, Grasso V, Barbaccia V. Hair depigmentation and vitiligo-like lesions in a leukaemic paediatric patient during chemotherapy with dasatinib. *Acta Derm Venereol* 2012;92:218-219.
17. National Institutes of Health National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. NIH Publication 2010;9-5410.
18. Vleut RE, van Poppel JE, Dercksen MW. Hair mass index obtained by cross-section trichometry: an objective and clinically useful parameter to quantify hair in chemotherapy-induced alopecia. *Support Care Cancer* 2013.
19. Trüeb RM. Chemotherapy-induced alopecia. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2010;4:281-284.
20. Hesketh P, Batchelor D, Mitch G, et al. Chemotherapy-induced alopecia: psychosocial impact and therapeutic approaches. *Support Care Cancer* 2004;12:543-549.
21. Buki LP, Garcés DM, Hinestrosa MC, et al. Latin breast cancer survivors lived experiences: diagnosis, treatment and beyond. *Cultural Diversity and Ethnic Minority Psychology* 2008;14:163-167.
22. Zannini L, Verderame F, Cucchiara G, et al. 'My wig has been my journey's companion': perceived effects of an aesthetic care programme for Italian women suffering from chemotherapy-induced alopecia. *Eur J Cancer Care* 2012;21:650-660.
23. Jayde V, Boughton M, Blomfield P. The experience of chemotherapy-induced alopecia for Australian women with ovarian cancer. *Eur J Cancer Care* 2013;22:503-512.
24. Grevelman EG, Breed WPM. Prevention of chemotherapy-induced hair loss by scalp cooling. *Ann Oncol* 2005;16:352-358.
25. Van den Hurk CJ, Peerbooms M, Van de Poll-Franse LV. Scalp cooling for hair preservation and associated characteristics in 1411 chemotherapy patients—results of the Dutch Scalp Cooling Registry. *Acta Oncol* 2012;51:497-504.
26. Pesce A, Cassuto JP, Audoly P. Letter: scalp tourniquets in the prevention of chemotherapy-induced alopecia. *N Engl J Med* 1978;298:1204-1205.
27. Wang CH, Huang HS, Dai NT, et al. Ascorbigen induces dermal papilla cell proliferation *in vitro*, but fails to modulate chemotherapy-induced alopecia *in vivo*. *Phytother Res* 2013.
28. Yeager CE, Olsen EA. Treatment of chemotherapy-induced alopecia. *Dermatol Ther* 2011;24:432-442.

## Caso clínico

**Dermatitis de contacto alérgica a los acrilatos**José Eduardo Campos Arceo,<sup>1</sup> Ana Rita Rodrigues Barata,<sup>2</sup> Luis Conde Salazar<sup>2</sup>**RESUMEN**

Los acrilatos son materiales plásticos que están formados por la polimerización de monómeros derivados del ácido acrílico o metacrílico. Se encuentran en numerosas aplicaciones en pinturas, barnices y adhesivos; también en el ámbito médico, dental y en uñas artificiales. En 1941, el metilmetacrilato se reportó como causa de dermatitis de contacto alérgica. Desde entonces se han comunicado casos de dermatitis de contacto alérgica ocupacional a acrilatos en el ámbito dental, en cirugía ortopédica, en la industria de la pintura y otros. Se comunica el caso de una paciente con profesión de esteticista de uñas artificiales, quien manifestó dermatitis de contacto alérgica a los acrilatos. Se hicieron pruebas de parche con la serie del Grupo Español de Investigación de Dermatitis de Contacto y Alérgica Cutánea y con la serie de acrilatos y resinas epoxi, que resultaron con reacción positiva a 2-hidroxi-etil-metacrilato (2-HEMA), 2-hidroxi-propil-metacrilato (2-HPMA), etilenglicol-dimetacrilato (EGDMA), 2-hidroxi-etil-acrilato (2-HEA), etil-acrilato y trietilenglicol-diacrilato (TREGDA). Se demostró en la paciente dermatitis de contacto alérgica a las uñas acrílicas. Debe existir una ley contra estos productos, debido a que los riesgos para la salud y los efectos secundarios del uso de uñas acrílicas son altos en los profesionales que se dedican a ello. También se realiza una revisión de la bibliografía.

**Palabras clave:** acrilatos, dermatitis de contacto alérgica.

**ABSTRACT**

Acrylates are plastic materials that are formed by the polymerization of monomers derived from acrylic or methacrylic acid. They have found numerous applications in paints, varnishes and adhesives, in the printing industry, in the medical and dental professions, and in artificial nails. Methylmethacrylate was first reported in 1941 as a cause of allergic contact dermatitis. Since then, occupational contact allergies to acrylates in dentistry, orthopedic surgery, printing industry and other industries have been reported. This paper describes the case of a patient with contact allergy to acrylates that work as a technical nail beautician. Patch tests with the Spanish baseline series of contact allergenes, extended series of acrylates and resins epoxi were applied with positive reactions to 2-hydroxyethyl-methacrylate (2-HEMA), 2-hydroxypropyl-methacrylate (2-HPMA), ethyleneglycol-dimethacrylate (EGDMA), 2-hydroxyethyl-acrylate (2-HEA), ethyl-acrylate and triethyleneglycol-diacrylate (TREGDA). Patient demonstrated the clinical presentation of allergic contact dermatitis from acrylic nails. There should be a law against the use of these products because the health risks and the side effects due to acrylic nails in these technicians are high. A literature review is also made.

**Key words:** acrylates, allergic contact dermatitis.

<sup>1</sup> Departamento de Dermatología, práctica privada, Hospital Star Médica, Mérida, Yucatán, México.

<sup>2</sup> Departamento de Dermatología Ocupacional, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Correspondencia: Dr. José Eduardo Campos Arceo. Calle 26 núm. 199, Fraccionamiento Altabrisa, CP 97123, Mérida, Yucatán, México. Correo electrónico: drcamposarceo@hotmail.com

Recibido: mayo, 2013.

Aceptado: julio, 2013.

Este artículo debe citarse como: Campos-Arceo JE, Rodrigues-Barata AR, Conde-Salazar L. Dermatitis de contacto alérgica a los acrilatos. *Dermatol Rev Mex* 2013;57:389-393.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

**E**n 1994, en Estados Unidos se gastaron 4,900 millones de dólares en cosméticos y productos para el cuidado de las uñas. De ellos, 858 millones se usaron en manicure y 3,100 millones en uñas artificiales, que en ese entonces las usaban 19 millones de estadounidenses. El aumento en el uso de estos productos creció a un ritmo de 6% anual, y en 2002 llegó a 645,000 millones de dólares, sólo en salones de belleza.<sup>1</sup>

La prevalencia estimada de la sensibilización a acrilatos en dentistas y protésicos dentales varía entre 5 y 10%; sin embargo, la prevalencia en otros grupos profesionales y en usuarios aún se desconoce.<sup>2-5</sup>

La dermatitis de contacto alérgica por acrilatos es una afección cada vez más frecuente en la consulta dermatológica que conlleva repercusiones desde el punto de vista laboral y terapéutico. Los dentistas y protésicos dentales son los profesionales más afectados, con prevalencia de 5 a 10%, seguidos por los empleados de la industria dedicada al recubrimiento y pintura, los trabajadores de imprentas, de la industria de fibra de vidrio y los esteticistas profesionales.<sup>2-5</sup>

Estos últimos encuentran la fuente de sensibilización en la colocación de uñas artificiales, realizadas con piezas preformadas de plástico que se colocan con adhesivo instantáneo tipo cianocrilato en la lámina ungueal, o esculpidas; esto es, formadas con una mezcla de monómero de acrílico líquido con un polímero y curado a temperatura ambiente. Recientemente, las uñas de gel se volvieron muy populares; están hechas con la aplicación de múltiples capas de gel acrílico y cada capa es endurecida por la exposición a una fuente de luz ultravioleta.<sup>6</sup>

En 1957, Fisher y su grupo<sup>6</sup> describieron cuatro pacientes con paroniquia severa y dolorosa dos a cuatro meses después de la aplicación regular de uñas acrílicas. Las pacientes estaban sensibilizadas al monómero metil-metacrilato (MMA) líquido, pero no al polímero en polvo. Numerosos reportes de sensibilización al monómero metil-metacrilato provocaron que la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos prohibiera el uso de este monómero en las uñas artificiales. La industria reemplazó ese compuesto con acrilatos relacionados, como etil-metacrilato (EMA), dietilenglicol-dimetacrilato (DEGDMA), etilenglicol-dimetacrilato (EGDMA), N-butil-metacrilato y otros. Estas moléculas tienen reacción cruzada con el monómero metil-metacrilato.<sup>7,8</sup>

En pacientes sensibilizadas, la dermatitis afecta el área periungueal e incluye los pliegues periungueales, el hiponiquio y, en ocasiones, el lecho ungueal. En algunos casos, las lesiones aparecen en los párpados, la cara y el cuello por transferencia del monómero alérgico a estas áreas. Además, las lesiones diseminadas pueden afectar las manos, los brazos, el tronco y la cara.<sup>8</sup> Los causantes son generalmente el 2-hidroxietil-metacrilato (2-HEMA), etil-acrilato, etil-metacrilato, etilenglicol-dimetacrilato y dietilenglicol-dimetacrilato.<sup>8</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 21 años de edad, esteticista desde hacía dos años, que acudió a consulta por manifestar enrojecimiento y sensación de hormigueo y prurito en ambas manos, de seis meses de evolución.

Refirió que se dedicaba a la colocación de uñas acrílicas, con contacto con polímeros y monómeros derivados de los acrilatos, con guantes de látex, vinilo y algodón como protección.

A la exploración se observó una dermatosis en los pulpejos 1 y 2 de la mano derecha y en los pulpejos 2, 3, y 4 de la mano izquierda, constituida por edema, eritema, fisuras y descamación tipo laminar de cuatro meses de evolución (Figura 1).



**Figura 1.** Eritema, edema, fisura y escama tipo laminar en los pulpejos 1, 2 y 3.

Se le hicieron pruebas de parche de la batería estándar del Grupo Español de Investigación de Dermatitis de Contacto y Alérgica Cutánea; True Test<sup>®</sup> + Chemotechnique Diagnostics AB, Vellinge, Suecia (Cuadro 1), además de batería de uñas y batería de resinas epóxicas (Chemotechnique Diagnostics AB, Vellinge, Suecia) [Cuadros 2 y 3]. Se revisaron a las 48 y 72 horas, con resultado positivo al 2-hidroxietil-metacrilato, 2-hidroxipropil-metacrilato, etilenglicol-dimetacrilato, 2-hidroxietil-acrilato, etil-acrilato y trietilenglicol-diacrilato; se le diagnosticó dermatitis de contacto alérgica profesional a los acrilatos (Figura 2). Se le prescribió un tratamiento con cremas humectantes, esteroides tópicos y cambio de puesto de trabajo.

**Cuadro 1.** Batería estándar del Grupo Español de Investigación de Dermatitis de Contacto y Alérgica Cutánea

Sulfato de níquel	Mezcla de carbas
Alcohol de lana	Mezcla de gomas negras
Sulfato de neomicina	Kathon CG
Dicromato potásico	Quaternium 15
Mezcla de cañas	Mercaptobenzotiazol
Mezcla de fragancias I	Parafenilendiamina
Colofonia	Formaldehído
Resinas epoxi	Mezcla de mercapto
Quinoleína	Tiomersal
Bálsamo de Perú	Mezcla de tiuranes
Etilendiamina	Diazonelinidil urea
Cobalto	Budesonida
Para-tert-butilfenol formaldehído	Pivalato de tixocortol
Mezcla de parabenos	Hidrocortisona
Euxil K 400	Peróxido de turpentine
Primin	Mercurio
Lactonas sequiterpénicas	Metil-iso-tiazolinona
Dibromo glutaronitrilo	Liral
Dialil disulfide	Mezcla de fragancias II

**Cuadro 2.** Batería de acrilatos (Chemotecchnique Diagnostics AB, Vellinge, Suecia)

Etil-metacrilato 2%
N-butil-metacrilato 2%
2-hidroxi-etil-metacrilato 2%
2-hidroxi-propil-metacrilato 2%
Etilenglicol-dimetacrilato 2%
Trietilenglicol-dimetacrilato 2%
1.6 hexanediol-diacrilato 0.1%
Trimetilopropano triacrilato 0.1%
Tetrahidrofurfuril-metacrilato 2%
Etil-acrilato 0.1%
2 hidroxi-etil-acrilato 0.1%
Trietilenglicol-diacrilato 0.1%
Butil-acrilato 0.1%

## DISCUSIÓN

La dermatitis de contacto alérgica es un problema ocupacional en manicuristas y esteticistas que aplican uñas artificiales. Roche y su grupo<sup>9</sup> realizaron una revisión de 15 casos con pruebas epicutáneas en pacientes femeninas con diagnóstico de dermatitis de contacto alérgica a acrilatos. Todas eran manicuristas y había una usuaria, con promedio de sensibilización de un mes a 15 años. Las áreas más afectadas fueron los pulpejos de los dedos y las manos. Tres pacientes, dos ocupacionales y otra no ocupa-

**Cuadro 3.** Batería de resinas epóxicas (Chemotecchnique diagnostics AB, Vellinge, Suecia)

Trimetilpropano triglicidileter
Metanamima
4,4 diaminodifenilmetano
Trietilenetetramina
2 fenilglicidil éter
Dietilenetriamina
Isofonorediamina
Resina epoxi-cicloalifatica
Dihidrocloro-etilenodiamina
3 dimetilamino 1 propilamina
Bisfenol F
1,6 hexanediol-diglicileter
1,4 butanediol-diglicileter
M-xililenediamina
Trimetilpropano triglicifileter

**Figura 2.** Revisión a las 48 horas. En el área superior izquierda se observan resultados positivos +++ al 2-hidroxi-etil-metacrilato, 2-hidroxi-propil-metacrilato, etilenglicol-dimetacrilato, 2-hidroxi-etil-acrilato, etil-acrilato y trietilenglicol-diacrilato.

cional, manifestaron alergia a los acrilatos. Los alérgenos más frecuentes fueron etilenglicol-dimetacrilato (86.7%), 2-hidroxi-etil-metacrilato (86.7%), trietilenglicol-dimetacrilato (46.6%), 2-hidroxi-propil-metacrilato (33.3%) y metil-metacrilato (33.3%).<sup>9</sup>

La fórmula de las uñas esculpidas está formada por un líquido a base de monómeros del ácido metacrílico, un estabilizador antioxidante (hidroquinona, butilhidrotolueno o dimetil-amino-clorobenceno), un activador o autopolimerizador (N,N dimetil-paratoluidina), polvos formados por un polímero (metil-polimetacrilato), un

iniciador (peróxido de benzoilo) y otros componentes opcionales (pigmentos, filtros ultravioleta, plastificantes y solventes).<sup>10</sup>

La técnica de aplicación incluye limar la superficie ungueal para facilitar la adhesividad de la nueva uña. Luego se aplican varias capas del líquido que contiene el monómero acrílico, mezclado con el polvo que contiene el polímero. Se finaliza con el pulido y esmaltado de la uña esculpida, primero con una fresa rotatoria accionada por un motor y a continuación con un lima de grano muy fino.<sup>10</sup> Este mecanismo de aplicación permite el contacto directo del acrílico con la lámina ungueal, lo que tiene consecuencias en las personas sensibilizadas.

Las reacciones alérgicas a las uñas esculpidas pueden aparecer desde meses hasta años después de su uso, en profesionales y en usuarias. La sensibilización a acrilatos en profesionales esteticistas afecta generalmente a mujeres y consiste en lesiones de eccema subagudo o crónico, localizadas en los pulpejos de los dedos de las manos, que contactan directamente con la resina acrílica.<sup>11</sup>

La dermatitis afecta fundamentalmente a los tres primeros pulpejos de la mano no dominante, que sujeta la uña de la clienta, y a los tres primeros pulpejos de la mano dominante, que sostiene el pincel. También son frecuentes las lesiones en la región dorsal lateral de las manos, al apoyarse sobre la mesa de trabajo, que tiene restos de monómeros acrílicos. Los síntomas son prurito o parestesias y, cuando aparecen fisuras, hay dolor.<sup>12</sup>

Pueden observarse lesiones eczematosas a distancia, debido al contacto de restos de monómero que componen el adhesivo líquido o con el polímero en polvo (que puede contener restos de monómero), con otras zonas de la piel o de manera aerotransportada (en este caso, las lesiones se deben al transporte del polímero en polvo). Las limas también pueden contener cantidades de monómero que no reaccionan por completo hasta pasadas 48 horas.<sup>13</sup> Algunas pacientes, mediante mecanismo aerotransportado, resultan con angioedema, rinoconjuntivitis o asma.

También puede manifestarse como fotodermatitis de contacto, urticaria de contacto, erupciones psoriasiformes palmoplantares o dermatitis liquenoide de las manos.<sup>11</sup>

Las manifestaciones en las usuarias difieren de la sensibilización profesional. El síntoma de Reimer es sensación de prurito en la base de la uña, después aparece paroniquia, dolor ungueal y, a veces, parestesias. La base de la uña se ve seca, engrosada y con onicólisis.<sup>2</sup> Debe recomendarse

no mantener las uñas esculpidas durante más de tres meses, con intervalos de descanso de al menos un mes, ya que es frecuente que se produzca daño en la lámina ungueal, con adelgazamiento y alteraciones de la coloración como resultado de un mantenimiento incorrecto y del limado excesivo con abrasivos potentes.

Todavía más preocupantes son las parestesias dolorosas que en ocasiones se manifiestan como dolor tipo quemante o punzante,<sup>5</sup> a menudo asociado con entumecimiento u hormigueo.<sup>12</sup> En la actualidad no existe tratamiento y la molestia puede persistir por años. La mayor parte de las veces, las parestesias aparecen con la dermatitis de contacto alérgica, pero la sensibilización no es un requisito para su manifestación. El metil-metacrilato es un solvente lipídico en polvo que puede penetrar en los tejidos rápidamente y causar daño directo a las terminaciones nerviosas, abundantes en la región periungueal.<sup>14</sup>

La protección física laboral con mascarilla, vestimenta y guantes 4H (Safety, A/S, Dinamarca) es la medida más importante de prevención primaria y secundaria, porque los guantes de látex, vinilo, polietileno y nitrilo no protegen. Usar doble guante de nitrilo o guantes de polietileno debajo de guantes de nitrilo permite la adecuada protección para tareas que no excedan 30 a 60 minutos.<sup>9,15</sup>

## CONCLUSIONES

La utilización de uñas a base de acrilatos es un fenómeno creciente en la cultura occidental. Debido al uso excesivo de este método, a la falta de normas de seguridad en las esteticistas y a la aplicación sin descanso en la lámina ungueal entre un método y otro, no se descarta que a futuro se observe un elevado número de casos con manifestaciones clínicas más llamativas. Es importante que los dermatólogos y los profesionales que realizan pruebas de contacto conozcan cuáles son las posibles consecuencias y las afecciones provocadas por manipular estos componentes.

---

## REFERENCIAS

1. Drummet C. Commentary on the state of the nail industry. NAILS. Magazine Fact Book 2002-2003:6.
2. Kanerva L, Alanko K, Estlander T, Jolanki R, et al. Statistics on occupational contact dermatitis from (meth)acrylates in dental personnel. Contact Dermatitis 2000;42:175-176.

3. Kiec-Swierzynska M, Krecisz B, Swierzynska-Machura D, Zaremba J. An epidemic of occupational contact dermatitis forms acrylic glue. *Contact Dermatitis* 2005;52:121-125.
4. Geukens S, Goossens A. Occupational contact allergy to (meth)acrylates. *Contact Dermatitis* 2001;44:153-159.
5. Constandt L, Hecke EV, Naeyaert JM, Goossens A. Screening for contact allergy to artificial nails. *Contact Dermatitis* 2005;52:73-77.
6. Fisher AA, Frank A, Gliks A. Allergic sensitization of the skin and nails to acrylic plastic nails. *J Allergy* 1957;28:84-88.
7. Freeman S, Lee M, Gudmundsen K. Adverse contact reactions to sculptured acrylic nails: 4 case reports and literature review. *Contact Dermatitis* 1995;33:381-385.
8. Conde-Salazar L, Guimaraens D, Romero LV, González MA, et al. Occupational allergic contact dermatitis to artificial nails. *Contact Dermatitis* 1986;15:242.
9. Roche E, De la Cuadra J, Alegre V. Sensibilización a acrilatos causado por uñas acrílicas artificiales: revisión de 15 casos. *Actas Dermosifiliogr* 2008;99:788-794.
10. Serrano Falcón C, Serrano Ortega S. Cosmética de las uñas. *Piel* 2005;20:357-361.
11. Lazarov A. Sensibilization to acrylates is a common adverse reaction to artificial fingernails. *J Eu Acad Dermatol Venerol* 2007;21:169-174.
12. Fisher AA, Baran RL. Adverse reaction to acrylate sculptured nails with particular referent to prolong paresthesia. *Am J Contact Dermatitis* 1991;2:38-42.
13. Tosti A, Rapacchiale B, Piraccini BM, Peluso AM. Occupational airborne contact dermatitis due to ethylene glycol dimethacrylate. *Contact Dermatitis* 1991;24:152-153.
14. Böhling HG, Borchard U, Drouin H. Monomeric methylmethacrylate (MMA) acts on the desheathed myelinated nerve and on the node of Ranvier. *Arch Toxicol* 1977;38:307-316.
15. Baran R. Nails cosmetics: allergies and irritations. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:547-555.

#### **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 la siguiente:

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

#### **Misión y Visión de la FDA**

“Su misión. Poner al alcance de los niños mexicanos y 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.”

## Caso clínico

**Liquen escleroso y atrófico vulvar**Abraham B Alfaro Sánchez,<sup>1</sup> Rubén F Casados Vergara<sup>2</sup>**RESUMEN**

El liquen escleroso es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta la piel y las mucosas. Se comunica el caso de una paciente de 50 años de edad con dermatosis localizada en la región genital, caracterizada por una placa escleroatrófica de dos años de evolución que abarcaba los labios mayores. La biopsia de la lesión reportó hiperqueratosis, espongiosis, degeneración vacuolar con queratinocitos necróticos e incontinencia de pigmento y hialinización de la colágena. El liquen escleroso se relaciona con carcinoma espinocelular, de ahí que sea imprescindible el seguimiento exhaustivo de los pacientes.

**Palabras clave:** liquen escleroso, liquen atrófico vulvar, dermatosis.

**ABSTRACT**

Lichen sclerosus is a chronic inflammatory disease that affects skin and mucous membranes. This paper reports the case of a 50-year-old female patient with a sclerosus and atrophicus plate in the genital region, with a two-year evolution. Biopsy of the lesion showed, through histopathology, hyperkeratosis, spongiosis, vacuolar degeneration with necrotic keratinocytes and incontinence of pigment and hyalinization of collagen. Some studies have associated lichen sclerosus with squamous cell carcinoma and this makes the close monitoring of these patients an essential practice.

**Key words:** lichen sclerosus, vulvar lichen atrophicus, dermatosis.

**E**l liquen escleroso y atrófico es una enfermedad crónica cutánea que afecta con predilección la zona genital, aunque puede aparecer en cualquier región del cuerpo. Fue descrito por primera vez en 1887 por Hallopeau como una forma atrófica de liquen plano y en 1892 Darier la denominó liquen plano escleroso.<sup>1,2</sup>

En 1976, la Sociedad Internacional para los Estudios de la Enfermedad Vulvovaginal recomendó que su denominación fuera sólo como liquen escleroso, aunque actualmente también se conoce como liquen escleroso y atrófico, distrofia hipoplásica y craurosis vulvar; sin embargo, este último término se refiere a la afectación única de la mucosa vaginal.<sup>3</sup>

**CASO CLÍNICO**

Paciente femenina de 50 años de edad, residente de la ciudad de Monterrey, Nuevo León, quien acudió al servicio de Dermatología del Hospital Constitución, ISSSTE, por tener prurito y dispareunia de dos años de evolución. Antes fue tratada en varias ocasiones por los servicios de Ginecología, Medicina General y Dermatología con cremas combinadas de esteroides, antimicóticos y antimicrobianos con alivio temporal y paliativo del prurito. Como antecedentes relevantes se documentó cistocele grado I, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. En la exploración dermatológica se encontró una dermatosis localizada en el área genital, constituida por una placa escleroatrófica simétrica que abarcaba am-

<sup>1</sup> Jefe de los servicios de Medicina Interna y Dermatología. Profesor de Dermatología, división Ciencias de la Salud, Universidad de Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>2</sup> Médico titular adjunto al servicio de Dermatología. Clínica Hospital Constitución ISSSTE, Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondencia: Dr. Abraham Alfaro Sánchez. Av. Hidalgo 2425 Pte., Mezzanine 5, colonia Obispedo, CP 64000, Monterrey, Nuevo León, México. Correo electrónico: abrahamalfaro@me.com

Recibido: mayo, 2013.

Aceptado: julio, 2013.

Este artículo debe citarse como: Alfaro-Sánchez AB, Casados-Vergara RF. Liquen escleroso y atrófico vulvar. *Dermatol Rev Mex* 2013;57:394-397.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

bos labios mayores. Se solicitó una biopsia de la lesión, misma que reportó tejido marrón-grisáceo de 0.9 x 0.4 cm. Los cortes realizados de la lesión fueron compatibles con liquen escleroso y atrófico (Figura 1). Se inició tratamiento con pimecrolimus y fluocinolona en crema, con el que se obtuvo alivio importante de las lesiones en las citas de control (Figura 2).

## REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

El liquen escleroso y atrófico se reporta en todos los grupos de edad, aunque aparece principalmente entre los 40 y 60 años.<sup>3</sup> Es más frecuente en la mujer, con una relación de 6 a 1 y, sobre todo, en la posmenopausia.<sup>4</sup> Se describe transformación a carcinoma espinocelular en 4 a 6% de los casos.<sup>5,6</sup> La localización extragenital del liquen escleroso



**Figura 1.** Aspecto clínico del liquen escleroso y atrófico.



**Figura 2.** Evolución a un mes de tratamiento.

aparece en 15 a 20% de los pacientes y es rara en niños (5 a 9% de los casos). Al parecer, las lesiones tienen una predilección genética, mas no racial.<sup>7</sup>

No se conoce la causa del liquen escleroso, aunque hay una fuerte asociación con las enfermedades autoinmunitarias. Se reporta que entre 21.5 y 34% de los pacientes con liquen escleroso tienen un padecimiento autoinmunitario asociado; según Meyrick, la enfermedad tiroidea, la alopecia areata, el vitíligo y la anemia perniciosa son las observadas más comúnmente.<sup>8</sup> Otras de las muchas teorías propuestas mencionan una alteración genética,<sup>9</sup> enzimática,<sup>10</sup> infecciosa e, incluso, autoinmunitaria.<sup>11</sup> A pesar de estos ensayos, aún no esclarece el origen del liquen escleroso (Cuadro 1).

En estudios recientes se relaciona al liquen escleroso con la psoriasis, debido a la existencia de esta enfermedad en 7.5% de los pacientes con liquen escleroso (en contraste con 1.6% de la población general).<sup>12</sup> Además, se observa una relación estadísticamente significativa entre pacientes con liquen escleroso y diabetes.<sup>13</sup>

**Cuadro 1.** Factores etiopatogénicos del liquen escleroso<sup>14</sup>

Mecanismos autoinmunitarios  
 Infiltrado linfoide  
 Asociación con otras inmunopatías  
 Anticuerpos órgano-específicos  
 Infecciones por:  
 • *Streptococcus* sp  
 • Virus del papiloma humano  
 • *Borrelia burgdorferi*  
 Inflamación crónica  
 Alteraciones hormonales  
 Herencia  
 HLA-29, B 21, B 40, B 44 y AW 31  
 HLA- DQ7

En la mujer, las lesiones suelen ser simétricas y afectan principalmente la parte interna de la vulva, el periné y el área perianal, y tienen una forma típica en ocho o en “ojo de cerradura”. El liquen escleroso comienza con eritema en la región vulvar, que pronto se transforma en máculas y pápulas de color blanco marfil, brillantes, induradas y bien delimitadas, que pueden confluir hasta formar grandes placas.<sup>14,15</sup> Por lo regular, no afecta a la vagina (craurosis vulvar) o al himen<sup>14</sup> (Cuadro 2).

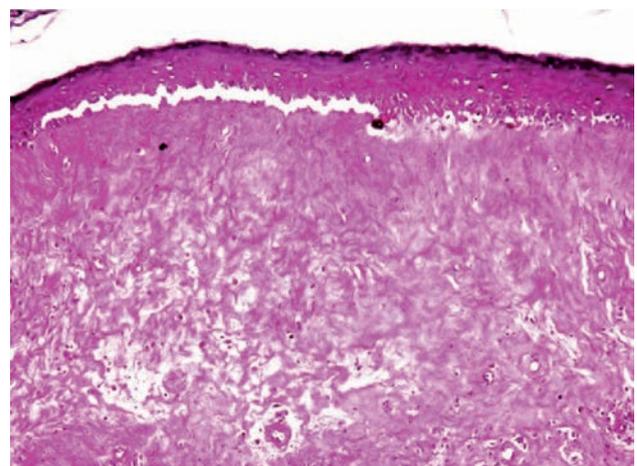
Ante un paciente con lesiones características de liquen escleroso, es necesario realizar una historia clínica completa y hacer hincapié en los antecedentes familiares de alguna enfermedad inmunológica e interrogar directamente acerca de antecedentes de carcinoma. La inspección minuciosa de las áreas contiguas y de la mucosa oral debe formar parte obligatoria de la exploración física.

En cuanto a la histología, en algunos casos de liquen escleroso pudiera no visualizarse atrofia y encontrar solamente esclerosis.<sup>16</sup> Puede hallarse un epitelio hiperqueratósico o atrófico con degeneración hidrópica de la basal o espongirosis, así como esclerosis del colágeno subepitelial e infiltrado linfocítico en la dermis (Figura 3).<sup>17</sup>

La manera de evolucionar del liquen escleroso en los casos infantiles es diferente a la de los adultos. En los niños, dos tercios de los casos experimenta alivio espontáneo o mejoría clínica significativa;<sup>18</sup> mientras que los adultos tienen una evolución más tórpida con cronicidad de las lesiones. Por ello, puede haber complicaciones, como sinequias de los labios mayores y menores, dispareunia, fimosis, vulvodinia, disminución de la libido e infecciones secundarias al rascado y manipulación de la zona. Los varones pueden padecer fimosis de la uretra.<sup>4,5,19</sup> Se ha

**Cuadro 2.** Manifestaciones clínicas del liquen plano<sup>14</sup>

<b>Localización</b> Vulva, periné, área perianal	<b>Lesiones iniciales</b> Eritema, placas blanquecinas, aspecto brillante, equimosis, erosiones
<b>Distribución</b> Simétrica, en “ojo de cerradura”	<b>Lesiones avanzadas</b> Reabsorción de los labios menores, enterramiento del clítoris, atrofia y retracción de la vulva; hipopigmentación



**Figura 3.** Epitelio plano con hiperqueratosis, espongirosis, degeneración vacuolar con queratinocitos necróticos e incontinencia de pigmento, edema de la dermis y hialinización de la colágena.

evidenciado una evolución a carcinoma espinoceular en 4 a 6% de los casos, sobre todo en los de larga evolución.<sup>6</sup>

Estudios con distribución al azar demostraron que el propionato de clobetasol, un corticoesteroide ultrapotente, es significativamente efectivo en el alivio del liquen escleroso. Después se demostró la eficacia y seguridad del clobetasol, por lo que hoy se acepta como terapia de elección, aunque su administración se limita a tres meses, debido al adelgazamiento epitelial que produce un tratamiento prolongado.<sup>20</sup>

En el estudio de Goldstein y su grupo,<sup>21</sup> realizado con pacientes con diagnóstico histopatológico de liquen escleroso tratados con pimecrolimus crema al 1%, dos veces al día, 75% de los pacientes reportó curación completa de los síntomas de prurito vulvar y ardor, luego de tres meses de tratamiento. Dos pacientes tuvieron biopsias vulvares al final del tratamiento y mostraron

la reversión de los cambios histológicos de liquen escleroso.<sup>21</sup> Al no observarse atrofia de la epidermis, el pimecrolimus es útil en los pacientes que requieren tratamiento a largo plazo.

## CONCLUSIONES

El liquen escleroso y atrófico es un padecimiento poco frecuente en la consulta dermatológica. Por lo regular, estos pacientes acuden multitratados y con síntomas muy evolucionados. El procedimiento correcto es realizar una historia clínica completa y una biopsia de la lesión. También es necesario analizar y realizar un seguimiento exhaustivo de estas lesiones, debido a la alta morbilidad que conlleva la enfermedad y por su asociación con el carcinoma espinocelular.

## REFERENCIAS

- Hallopeau H. Du lichen planet particulièrement des forme atrophique: lichen plan sclereux. *Ann Dermatol Syphiligr* 1887;8:790-791.
- Darier J. Lichen plan scléreux. *Ann Dermatol Syphiligr* 1892;23:833-837.
- Inazumi T, Tajima S. Chronic white plaque of the vulva in post-menopausal women. *J Dermatol* 1996;23:635-638.
- Guerra A. Liquen escleroso. *Actas Dermosifilogr* 2003;94:633-641.
- Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosis: review of the literature and current recommendations for management. *J Urol* 2007;178:2268-2276.
- Eva LJ, Ganesan R, Chan KK, Honest H, et al. Differentiated-type vulval intraepithelial neoplasia has a high-risk association with vulval squamous cell carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:741-744.
- Sherman V, McPherson T, Baldo M, Salim A, et al. The high rate of familial lichen sclerosis suggests a genetic contribution: an observational cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010.
- Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Brackenbury F, et al. Topical interventions for genital lichen sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;12:CD008240.
- Friedrich EG, Madaren NK. Genetic aspects of vulvar lichen sclerosis. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:161-166.
- Friedrich EG, Kalra PS. Serum levels of sex hormones in vulvar lichen sclerosis and the effect of topical testosterone. *N Engl J Med* 1984;310:488-491.
- Carli P, Cattaneo A, Pimpinelli N, et al. Immunohistochemical evidence of skin immunosystem involvement in vulvar lichen sclerosis et atrophicus. *Dermatologica* 1991;182:18-22.
- Simpkin S, Oakley A. Clinical review of 202 patients with vulvar lichen sclerosis: A possible association with psoriasis. *Australas J Dermatol* 2007;48:28-31.
- García Bravo B, Sánchez P, Rodríguez Pichardo A, Camacho F. Lichen sclerosis et atrophicus. A study of 76 cases and their relation to diabetes. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:482-485.
- Aurora G. Liquen escleroso. *Actas Dermosifilogr* 2003;94:633-641.
- Requena. Liquen escleroso y atrófico. En: Herrera Ceballos E, editor. *Dermatopatología: correlación clínico-patológica*. Madrid: Menarini, 2007;330-333.
- Lebwohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I. *Treatment of skin disease*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Mosby 2002;352-359.
- Monsálvez RV, Rivera Vanaclocha F. Liquen escleroso. *Actas Dermosifilogr* 2010;101:31-38.
- Meffert JJ, David BM, Grinwood RE. Lichen sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:393-416.
- Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *Lancet* 1999;353:1777-1783.
- Dalziel KL, Millard PR, Wojnarowska F. The treatment of vulvar lichen sclerosis with a very potent topical steroid (clobetasol propionate 0,05%) cream. *Br J Dermatol* 1991;124:461.
- Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K. Pimecrolimus for the treatment of vulvar lichen sclerosis, a report of 4 cases. *J Reprod Med* 2004;49:778-780.

## Caso clínico

## Larva migrans cutánea

María Elena Cárdenas Perea,<sup>1</sup> José Luis Gándara Ramírez,<sup>1</sup> Othón Rafael Cruz López,<sup>1,2</sup> Elías Pezzat Said,<sup>1</sup> Marco Antonio Pérez Hernández<sup>1</sup>

## RESUMEN

La dermatitis verminosa reptante, también conocida como larva migrans cutánea, se distingue por producir una o varias lesiones eritematosas que forman trayectos serpiginosos, indurados, en relieve y pruriginosos. Se comunica el caso clínico de un joven de 22 años de edad, residente de la ciudad de Puebla, que acudió al servicio de Parasitología del Departamento de Agentes Biológicos de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Se diagnosticó como dermatitis verminosa reptante por el cuadro clínico característico que tuvo en la región plantar izquierda, con el antecedente de regresar de una estancia en una playa de Veracruz, México.

**Palabras clave:** larva migrans cutánea, nematodos, *Ancylostoma* sp.

## ABSTRACT

Creeping verminous dermatitis, also known as cutaneous larva migrans, is characterized by producing one or more erythematous, serpiginous forming paths, indurated, raised and itchy. This paper reports the case of a 22-year-old resident of the city of Puebla, which came to the service of Parasitology, Department of Biological Agents in the Faculty of Medicine of the Autonomous University of Puebla, and was diagnosed as creeping verminous dermatitis with the characteristic clinical picture that appeared in the left plantar region with a history of coming back from a stay on a beach in Veracruz, Mexico.

**Key words:** creeping verminous dermatitis, nematodes, *Ancylostoma* sp.

La dermatitis verminosa reptante, o larva migrans cutánea, es una dermatosis zoonótica causada por la penetración y subsecuente migración de larvas de nematodos a las capas superficiales o profundas de la piel.<sup>1</sup> Las publicaciones<sup>2</sup> acerca de los agentes causales predominantes de este padecimiento señalan a anquilostomas de animales, principalmente de perro y de gato: *Ancylostoma caninum* y *Ancylostoma brasiliense*.<sup>3</sup>

De acuerdo con su taxonomía, pertenecen al reino: *animalia*, *phylum: nematoda*, clase: *secernentea*, orden: *strongylida*, superfamilia: *ancylostomatidae*, género: *ancylostoma* y especies: *caninum*, *brasiliense*.

Se comunica un caso clínico de larva migrans; aunque aparentemente es una dermatosis relativamente común, es necesario que se resalte su importancia, en especial en zonas no endémicas.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 22 años de edad, residente de la ciudad de Puebla, quien acudió a consulta por tener prurito intenso y una lesión cutánea serpiginosa en la región plantar izquierda. En sus antecedentes personales no refirió alergias medicamentosas conocidas.

El paciente acudió al servicio de Parasitología del Departamento de Agentes Biológicos de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y refirió que llevaba tres días con un intenso prurito en la región plantar izquierda, además de una lesión eritematosa. El paciente no señaló ningún otro síntoma; sin embargo, mencionó que cinco días antes de la aparición de la lesión había regresado de un viaje a una playa de Veracruz, México.

<sup>1</sup> Facultad de Medicina. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.

<sup>2</sup> Profesor de Parasitología. Escuela de Medicina de la Universidad Autónoma de Tlaxcala, Tlaxcala, México.

Correspondencia: Dra. María Elena Cárdenas Perea. Departamento de Agentes Biológicos, Facultad de Medicina. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Calle 13 Sur 2702, colonia Volcanes. CP 72410, Puebla, Puebla, México.

Correo electrónico: elena.cardenas@correo.buap.mx

Recibido: abril, 2013.

Aceptado: junio, 2013.

Este artículo debe citarse como: Cárdenas-Perea ME, Gándara-Ramírez JL, Cruz-López OR, Pezzat-Said E, Pérez-Hernández MA. Larva migrans cutánea. Dermatol Rev Mex 2013;57:398-400.

www.nietoeditores.com.mx

En la exploración física se observó una lesión única, eritemato-papulosa, elevada, que progresaba de manera continua en forma de trayecto serpiginoso en la cara plantar del pie izquierdo, de aproximadamente 14 cm de longitud (Figuras 1 y 2). El resto de la exploración no reportó alteraciones.



**Figura 1.** Lesión única, eritemato-papulosa, elevada, en forma de trayecto serpiginoso en la planta del pie izquierdo, de aproximadamente 14 cm de longitud.



**Figura 2.** Lesión eritematosa que forma trayectos serpiginosos, indurados, en relieve.

La impresión diagnóstica se realizó con base en el antecedente del viaje a una zona tropical, el cuadro clínico, la evidencia de la lesión y el reporte confirmatorio por biopsia. El diagnóstico fue larva migrans cutánea (dermatitis verminosa reptante). Al paciente se le prescribió ivermectina, vía oral, a dosis única de 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (0.2 mg/kg), con lo que remitió el padecimiento.

## DISCUSIÓN

La dermatitis verminosa reptante es frecuente en zonas tropicales y subtropicales con perros infectados con estos nematodos,<sup>4</sup> pues sus heces contaminan frecuentemente arenas, suelos de parques y jardines,<sup>5</sup> lo que ocasiona que los turistas estén en riesgo de adquirir la enfermedad al asearse en las playas.<sup>6</sup>

Los reportes de hallazgos de dermatitis verminosa reptante en humanos refieren a turistas que realizan estancias en playas contaminadas.<sup>7</sup> También se considera en riesgo a los niños, debido a sus hábitos de juego.<sup>8</sup>

### Ciclo biológico y mecanismo de transmisión

Los gusanos adultos viven y se multiplican en el intestino delgado de cánidos y félidos; los cánidos infectados,<sup>9</sup> a través de la defecación, eliminan los huevos depositados por las hembras de los nematodos, mismas que oviponen 10,000 a 20,000 huevos al día en la tierra y arenas de zonas cálidas y sombrías, donde son viables varias semanas; posteriormente embrionan en condiciones favorables, como temperatura mayor a 25°C, humedad suficiente, suelos arcillosos o arenosos y sombreados; la eclosión puede ocurrir a las 48 horas y da lugar a larvas en estadios 1, 2 y 3.

La larva en estadio 3 es filariforme y de forma infectante para el perro y para el humano; este último como hospedero accidental. Los humanos se infectan al caminar descalzos o al recostarse en las arenas sombreadas de las playas.<sup>10</sup> Los sitios anatómicos más afectados son las zonas expuestas, como los pies, los tobillos, las piernas, los glúteos, las manos, los hombros y el tórax. Las larvas penetran activamente por la piel, los folículos pilosos y, rara vez, por las mucosas.<sup>11</sup> Las larvas de los nematodos comienzan su migración intraepidérmica y se sitúan entre el estrato germinativo y el córneo de la piel; migran varios centímetros al día (de dos a cinco) y forman un túnel serpiginoso hasta alcanzar un recorrido de 10 a 20 centímetros. Las larvas no maduran en el ser humano y mueren por no completar su ciclo biológico.<sup>12</sup>

### Patogenia e histopatología

*A. caninum* produce enzimas, como hialuronidasas y metaloproteasas, relacionadas con la muda o ecdisis, invasión tisular, destrucción de tejidos, degradación de la mucosa, así como un factor hemolítico. Se produce una reacción

inflamatoria mediada por eosinófilos,<sup>1</sup> en la que participan proteasas, hialuronidasas y factor inhibidor de la adhesión de neutrófilos, producidos por las larvas.<sup>13</sup>

### Cuadro clínico

Las larvas tienen un periodo de incubación variable; la línea serpigínea señala el paso clásico de las larvas y siempre que exista el antecedente de exposición, puede integrarse el diagnóstico.<sup>14</sup> Horas después de la penetración de las larvas aparece una pápula pruriginosa; posteriormente, y a una distancia aproximada de 2 a 3 cm de la primera lesión, la migración de las larvas origina trayectos en relieve, sinuosos, únicos o múltiples y eritema.<sup>15</sup> Estos trayectos avanzan generalmente unos cuantos milímetros por día; la lesión es progresiva y pruriginosa. El cuadro desaparece en unas semanas, debido a que las lesiones son de curación espontánea y la mayor parte de las larvas muere al cabo de dos a ocho semanas, por no completar su ciclo vital.

Comunicamos un caso de larva migrans cutánea con un cuadro clínico característico: lesión eritemato-papulosa de forma lineal y trayecto serpigíneo, de crecimiento progresivo, pruriginoso y, sobre todo, con el antecedente de que el paciente había estado en una playa de Veracruz, donde es frecuente la deambulación de perros callejeros que probablemente fueron los responsables de la infección al defecar en la arena.

Debido a que aún hay casos de esta parasitosis, se sugiere usar calzado adecuado en las playas para evitar el contacto con las larvas que puedan estar en la arena.

El tratamiento con ivermectina oral generalmente cura el padecimiento y la dosis recomendada es de 200 µg/kg (0.2 mg/kg).<sup>16</sup>

### CONCLUSIONES

La dermatitis verminosa reptante, también conocida como larva migrans cutánea, es una parasitosis común en nuestro medio, de distribución endémica en regiones tropicales y subtropicales. Es una zoonosis ocasionada por larvas de anquilostomas de perros y gatos domésticos y silvestres, ya que sus heces contaminan suelos arenosos, cálidos y húmedos.

Por ello, este caso clínico se considera interesante, por contribuir al conocimiento de esta parasitosis, misma que se alivia específicamente con el tratamiento con ivermectina, debido que es una afección de tipo tisular.

### REFERENCIAS

1. Del Giudice P, Desalvador F, Bernard E, Caumes E, et al. Loeffler's syndrome and cutaneous larva migrans: a rare association. *Br J Dermatol* 2002;147:386-387.
2. Malvy D, Ezzedine K, Pistone T, Receveur MC, et al. Extensive cutaneous larva migrans with folliculitis mimicking multimeric herpes zoster presentation in an adult traveler returning from Thailand. *J Travel Med* 2006;13:244-247.
3. Bowman DD, Montgomery SP, Zajac AM, Eberhard ML, Kazacos KR. Hookworms of dogs and cats as agents of cutaneous larva migrans. *Trends Parasitol* 2010;26:162-167.
4. Jacobson CC, Abel AE. Parasitic infestations. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:1026-1043.
5. Eguía-Aguilar P, Cruz-Reyes A, Martínez-Maya JJ. Ecological analysis and description of the intestinal helminths present in dogs in Mexico City. *Vet Parasitol* 2005;127:139-146.
6. López CLD, Márquez PCE. Larva migrans cutánea. Presentación de un caso ampolloso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2007;16:85-88.
7. Heukelbach J, Feldmeier H. Epidemiological and clinical characteristics of hookworm-related cutaneous larva migrans. *Lancet Infect Dis* 2008;8:302-309.
8. Rodríguez AM, Gutiérrez BR, Acosta ML, Ramos GA. Larva migrans. Reporte de dos casos. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2001;10:31-35.
9. Fernández CF, Cantó AG. Frecuencia de helmintos en intestinos de perros sin dueño sacrificados en la ciudad de Querétaro, Querétaro, México. *Vet Méx* 2002;33:247-253.
10. Procvic P, Croese J. Human enteric infection with *Ancylostoma caninum*: hookworms reappraised in the light of a "new" zoonosis. *Acta Trop* 1996;62:23-44.
11. Guimarães LC, Silva JH, Saad K, Lopes ER, Meneses AC. Larva migrans within scalp sebaceous gland. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 1999;32:187-189.
12. Silverberg NB, Jackson RM, Laude TA, Tunnessen WW Jr. Picture of the month. Cutaneous larva migrans (creeping eruption). *Arch Fam Med* 1998;7:403-404.
13. Don TA, Jones MK, Smyth D, O'Donoghue P, et al. A pore-forming haemolysin from the hookworm, *Ancylostoma caninum*. *Int J Parasitol* 2004;34:1029-1035.
14. Lemery J. Images in emergency medicine. *Ann Emerg Med* 2008;52:82.
15. Medina CD, Collado FK. Casos para el diagnóstico, ¿vesícula de difícil diagnóstico? *Rev Cent Dermatol Pascua*, 2002;11:158-159.
16. Caumes E. Treatment of cutaneous larva migrans. *Clin Infect Dis* 2000;30:811-814.

## Caso para diagnóstico

**Nódulos blancos en el pelo**Juan Antonio Vázquez Velo,<sup>1</sup> Roberto Arenas<sup>2</sup>

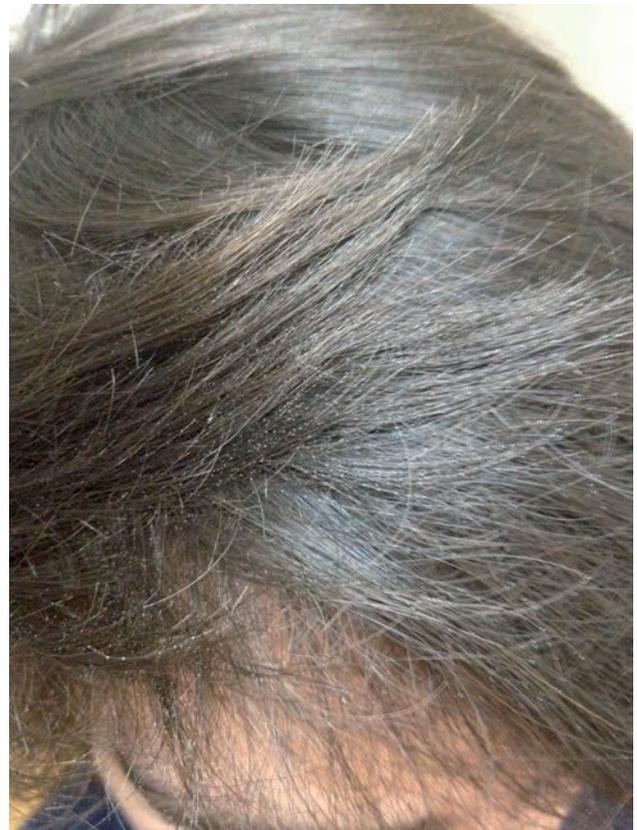
**P**aciente masculino de 17 años de edad, soltero, estudiante de bachillerato, originario y residente de la Ciudad de México, que acudió a consulta por acné. Sin embargo, en la exploración física llamó la atención la dermatosis que afectaba el pelo en las regiones frontal y parietal derecha, y que estaba constituida por múltiples nódulos blanquecinos dispuestos en el tallo, firmemente adheridos (Figuras 1 y 2).

Por ser un hallazgo en la consulta, el paciente refirió no haber notado los nódulos, así que se desconoció el tiempo de evolución; como antecedente de importancia se reportó el uso de secadora y plancha de pelo de manera habitual.

Se enviaron pelos de muestra a la sección de Micología, en donde al microscopio se observó, a la altura de los nódulos, pelo desflechado con aspecto de pincel usado (Figura 3).

¿Cuál es el diagnóstico?

- Pediculosis de la cabeza
- Tricomicosis de la piel cabelluda
- Moniletrix
- Tricorrexis nudosa
- Piedra blanca



**Figura 1.** Aspecto moteado de los pelos de la piel cabelluda.

**DISCUSIÓN**

La tricorrexis nudosa, también conocida como triconodosis, fue descrita por primera vez por Wilks en 1852; aunque fue en 1876 cuando Kaposi sugirió el término actual. Es la anomalía del tallo más común, causada por traumatismo físico o químico. Aparece como nódulos pequeños blanquecinos o amarillentos dispuestos a lo largo del pelo y suele acompañarse de pelo seco, deslustrado y quebradizo.<sup>1,2</sup> Las lesiones corresponden a zonas de pre-

<sup>1</sup> Médico dermatólogo y dermatoncólogo egresado.

<sup>2</sup> Médico dermatólogo y jefe de la Sección de Micología. Hospital General Dr. Manuel Gea González, México, DF.

Correspondencia: Dr. Juan Antonio Vázquez Velo. Miguel Ángel de Quevedo 881, colonia El Rosedal, CP 0430, México, DF. Correo electrónico: doc.piel@gmail.com

Recibido: junio, 2013.

Aceptado: julio, 2013.

Este artículo debe citarse como: Vázquez-Melo JA, Arenas R. Nódulos blancos en el pelo. Dermatol Rev Mex 2013;57:401-403.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)



**Figura 2.** Aspecto dermatoscópico que denota múltiples nódulos blanquecinos en los tallos.



**Figura 3.** Aspecto al microscopio del pelo desflechado con aspecto de pincel usado (10X).

fracturas transversales que dan la imagen de “puntas de pincel encajadas una frente a la otra”; en este sitio, el pelo puede romperse con facilidad. Si los nódulos se localizan en zonas proximales del pelo, éste, al romperse, puede provocar zonas de alopecia y, al contrario, si se encuentran distalmente, darán un aspecto moteado del pelo, que será quebradizo y puede manifestar tricoptilosis.<sup>2,3</sup>

La base etiopatogénica parece ser la pérdida o disminución de las células cuticulares en una o más zonas del tallo piloso, y las fibras corticales quedan expuestas a agresiones externas. Se han descrito anomalías en la composición de los aminoácidos (déficit de cistina) y en la síntesis de las queratinas corticales en pelos con trichorrhexis nudosa.<sup>2,4</sup>

Esta afección puede clasificarse en tres variantes: congénita, asociada con otros síndromes y adquirida.<sup>1</sup> La forma congénita puede aparecer desde el nacimiento o durante el primer año de vida y se hereda de manera autosómica dominante. En 1997 se reportó una nueva forma de displasia ectodérmica con afección pura de pelo

y uñas, heredada de manera autosómica dominante en una madre y su hijo, quienes tenían hipotricosis frontotemporal bilateral con microniquia, onicorrexis y la lámina ungueal triangular. En 2004, Harrison reportó el caso de una niña de tres años de edad con displasia ectodérmica hidrótica con afección de las 20 uñas, onicólisis, pérdida de la cutícula y afección en el pelo, la piel cabelluda, alopecia de cejas y pestañas cortas.<sup>5,6</sup>

La trichorrhexis nudosa asociada con síndromes, como el de Menkes (también llamado síndrome del pelo acerado o *kinky hair*), es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X –que se distingue por alteración en el metabolismo del cobre, neurodegeneración progresiva, convulsiones resistentes al tratamiento y anomalías del pelo, como *pili torti*, trichorrhexis nudosa o moniletrix– y a acidosis arginosuccínica, que se distingue por hiperamonemia, retraso mental, convulsiones, daño hepático, hipertensión arterial y trichorrhexis nudosa. También se reportó trichorrhexis nudosa en casos de tricotiodistrofia, síndrome de Nether-

ton, síndrome de Laron y, recientemente, en el síndrome tricohepatoentérico, que se distingue por diarrea, inmunodeficiencia, daño hepático, dismorfismo facial, defectos cardíacos, hipopigmentación y tricorrexis nudosa.<sup>4, 6-10</sup>

La tricorrexis nudosa adquirida es, por mucho, la forma más frecuente reportada en la bibliografía y puede ser causada por varios factores, como el traumatismo repetido (hábitos de peinado y la forma de éste), aplicación de calor y exposición prolongada a radiación UV; por trauma químico, como agua salada, algunos champús y blanqueadores para el pelo; además, se reportó secundaria a hipotiroidismo.<sup>1,11</sup>

La forma adquirida se clasifica, a su vez, en tres grupos: proximal (de predominio en la raza negra) o distal, según la localización de los nódulos en el tallo del pelo, y localizada.<sup>2</sup> Esta última es, quizá, la menos descrita en la bibliografía y aparece con mayor frecuencia en la piel cabelluda y menos en otros sitios, como la barba, el bigote o el vello púbico.

Se comunica este caso, en el que el paciente, con el uso de calor local repetido, tuvo esta forma de tricorrexis nudosa adquirida localizada. El diagnóstico diferencial es con pediculosis de la cabeza, pero la exploración clínica con el ojo desnudo, e incluso con el dermatoscopio, resultó insuficiente. Destacamos la utilidad de la microscopía óptica en el consultorio.

## REFERENCIAS

1. Martin AM, Sugathan P. Localized acquired trichorrhexis nodosa of the scalp hair induced by specific comb and combing habit-A report of three cases. *Int J Trichology* 2011;3:34-37.
2. Martínez de Lagran Z, González-Hermosa MR, Díaz-Pérez JL. Tricorrexis nodosa localizada. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100:522-523.
3. Ramos-Rodríguez C, Gutiérrez Z, Cortez F y col. Nodulaciones blancas en el pelo. *Dermatol Perú* 2010;20:54-58.
4. Nagamani SC, Erez A, Lee B. Argininosuccinate lyase deficiency. *Genet Med* 2012;14:501-507.
5. Harrison S, Sinclair R. Hypotrichosis and nail dysplasia: a novel hidrotic ectodermal dysplasia. *Australas J Dermatol* 2004;45:103-105.
6. Kharkar V, Gutte R, Thakkar V, et al. Trichorrhexis nodosa with nail dystrophy: diagnosis by dermoscopy. *Int J Trichology* 2011;3:105-106.
7. García Dorado J, Alonso Fraile P, de Unamuno Pérez P. Alopecias en la infancia. *Pediatr Integral* 2008;XII:343-360.
8. Hartley JL, Zachos NC, Danwood B, et al. Mutations in TTC37 cause tricohepatoenteric syndrome (phenotypic diarrhoea of infancy). *Gastroenterology* 2010;138:2388-2398.
9. Liang C, Morris A, Schlücker S, et al. Structural and molecular hair abnormalities in trichotiodystrophy. *J Inv Dermatol* 2006;126:2210-2216.
10. Moon HR, Chi JG, Yeon KM, et al. Menkes disease. An autopsy case with metal analysis of hair. *J Kor Med Science* 1987;2:75-83.
11. Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A, et al. Trichoscopy update 2011. *J Dermatol Case Rep* 2011;4:82-88.

## Resúmenes

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

**Amoretti A, Laydner H, Bergfeld W. Androgenetic alopecia and risk of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis (Alopecia androgenética y riesgo de cáncer de próstata: revisión sistemática y metanálisis). J Am Acad Dermatol 2013;68:937-943.**

**Antecedentes:** la alopecia androgenética es una dermatosis determinada genéticamente, dependiente de manera importante de la edad y de los andrógenos. Hay teorías que sugieren un vínculo entre la alopecia androgenética y el cáncer de próstata, debido a que comparten factores de riesgo similares.

**Objetivo:** realizar un análisis sistemático de la evidencia disponible de la asociación de la alopecia androgenética y el riesgo de cáncer de próstata.

**Pacientes y método:** se buscó, vía electrónica, en bases de datos MEDLINE y Cochrane, estudios que evaluaran la asociación entre la alopecia androgenética y el cáncer de próstata. Se establecieron razón de momios (RM) e intervalo de confianza de 95% (IC 95%). También se determinó la razón de momios para patrones de alopecia individuales definidos por la escala de Hamilton.

**Resultados:** se revisaron siete estudios de casos y controles que incluyeron a 8,994 pacientes, 4,078 casos y 4,916 controles. Se identificó un estudio de cohorte, mismo que no cumplió con los criterios de inclusión. Se observó significación estadística entre la alopecia androgenética de localización en el vértex y el cáncer de próstata (RM: 1.25, IC 95%: 1.09-1.44;  $Z = 3.13$ ,  $p = 0.002$ ). No se observó significación estadística entre la alopecia androgenética (cualquier patrón) y el cáncer de próstata (RM: 1.03, IC 95%: 0.93-1.13,  $Z = 0.55$ ,  $p = 0.58$ ).

**Limitaciones:** debido a que se incluyeron estudios de casos y controles, no puede determinarse la direccionalidad de las asociaciones.

**Conclusiones:** la afectación del vértex en la alopecia androgenética se asocia con mayor riesgo de cáncer de próstata. Cualquier otro patrón no mostró un aumento significativo en su aparición.

*C Jessica Espinoza Hernández*

**Lucky A, Maloney JM, Roberts J, Taylor S, et al. Dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris: safety and efficacy of long-term (1 year) treatment (Dapsona en gel al 5% para el tratamiento de acné vulgar. Seguridad y eficacia posterior a un año de tratamiento). J Drugs Dermatol 2007;6:981-987.**

**Antecedentes:** el acné es una de las principales causas de consulta dermatológica, con mayor inversión a lo largo de los años y de la industria farmacéutica y con disponibilidad de múltiples tratamientos tópicos y sistémicos. Sin embargo, los casos de pacientes con acné inflamatorio moderado a severo e intolerancia a la isotretinoína o con resistencia a ésta limitan las posibilidades terapéuticas de esta afección.

**Objetivo:** analizar la eficacia y seguridad de dapsona en gel al 5% en el tratamiento de acné inflamatorio moderado a severo.

**Pacientes y método:** estudio prospectivo, multicéntrico, sin distribución al azar. Se realizó en siete centros dermatológicos de Estados Unidos, con una muestra de 486 pacientes mayores de 12 años con acné moderado a severo, con aplicación de dapsona al 5%, dos veces al día, durante un año.

**Resultados:** después de un mes de tratamiento hubo reducción de las lesiones inflamatorias en 30%. A los 12

meses se reportó reducción de las lesiones en 58% (inflamatorias), 19% (no inflamatorias) y 49% del total, con efectos secundarios locales (eritema en 17% de los casos) y sistémicos (cefalea en 20% y nasofaringitis en 15%). Sin embargo, no hubo alteraciones en las pruebas de biometría hemática ni en las de función hepática.

**Limitaciones:** se requiere mayor seguimiento y más tiempo para evaluar el límite de seguridad y otros posibles efectos adversos.

**Conclusiones:** dapsona en gel al 5% puede ser una opción segura en el tratamiento del acné inflamatorio, con respuesta rápida desde el inicio de su administración y sin causar efectos adversos considerables.

*Olga Macías Martínez*

**Fisher KR, Maize JC Jr, Maize JC Sr. Histologic features of scalp melanocytic nevi (Características histológicas de nevos melanocíticos en la piel cabelluda). J Am Acad Dermatol 2013;68:466-472.**

**Introducción:** la piel cabelluda se considera un sitio de nevos melanocíticos con características histológicas distintivas, también llamados nevos de "sitio-especial", similares a los encontrados en el tórax y los genitales. Sin embargo, aún hacen falta estudios detallados al respecto.

**Objetivo:** describir más específicamente las características de los nevos melanocíticos en la piel cabelluda, particularmente las lesiones que se describen como nevos de "sitio-especial".

**Material y método:** se estudiaron las características histológicas de 365 nevos melanocíticos en la piel cabelluda de 322 pacientes, durante un periodo consecutivo de 18 meses: de julio de 2007 a enero de 2009.

**Resultados:** se identificaron 56 nevos con rasgos característicos. Los encontrados con más frecuencia fueron: 1) melanocitos dispersos con núcleo alargado (92%) y abundante citoplasma pálido con gránulos de melanina de aspecto "polvoriento" (96.4%); 2) nidos largos (76.8%) situados a lo largo de áreas papilares e interpapilares (85.7%); 3) nidos de melanocitos separados entre sí (82.1%); 4) características que coinciden con nevo de Clark (75%); 5) características que coinciden con nevo congénito superficial (50%), pagetoide difuso (14.3%), asimetría (23.3%) y delimitación lateral escasa (16.1%), que fueron menos comunes. Estas 56 lesiones predomina-

ron en pacientes en las dos primeras décadas de la vida y no se observaron en pacientes mayores de 35 años.

**Conclusiones:** un nevo de sitio especial localizado en la piel cabelluda es reconocible entre los nevos melanocíticos de esta zona porque es una lesión que afecta más comúnmente a pacientes jóvenes. La familiarización con estas características distintivas puede ayudar para el diagnóstico y tratamiento de las lesiones melanocíticas en la piel cabelluda.

*Caren Jocelyn Aquino Farrera*

**Mun JH, Kim GW, Jwa SW, Song M, et al. Dermoscopy of subungual haemorrhage: its usefulness in differential diagnosis from nail-unit melanoma (Dermoscopia de hemorragia subungueal: su utilidad en el diagnóstico diferencial de melanoma de la unidad ungueal). Br J Dermatol 2013;168:1224-1229.**

**Introducción:** las hemorragias subungueales se distinguen por puntos o nidos bien circunscritos de color rojo-negro, que en ocasiones pueden ser difíciles de distinguir del melanoma subungueal. La dermoscopia es una herramienta no invasiva y útil para el diagnóstico de lesiones pigmentadas de la uña; sin embargo, existen pocos estudios reportados de hemorragias subungueales.

**Objetivos:** investigar los patrones dermoscópicos de las hemorragias subungueales y encontrar patrones característicos que puedan diferenciarlas del melanoma de la unidad ungueal.

**Pacientes y método:** se incluyeron pacientes con diagnóstico de hemorragia subungueal o melanoma ungueal de un hospital universitario, y se analizaron las características clínicas y dermoscópicas.

**Resultados:** se incluyeron 64 pacientes con 90 hemorragias subungueales. De ellas, 84% mostró más de un color; el más común fue negro-violáceo, en 37%. Se observó un patrón homogéneo en 92%, globular en 42% y extensiones en 39%; así como desvanecimiento periférico en 54%, hemorragias periungueales en 22% y destrucción o distrofia de la lámina ungueal en 16%. En los 16 casos de melanoma se observaron: signo de Hutchinson, líneas longitudinales irregulares, bandas triangulares, patrón vascular y ulceraciones en 100, 81, 25, 6 y 81%, respectivamente. Estos últimos patrones dermoscópicos no se encontraron en las hemorragias subungueales.

**Conclusión:** la dermoscopia proporciona información importante para el diagnóstico de hemorragia subungueal y es útil en el diagnóstico diferencial de melanoma de la unidad ungueal.

*Paola Flores Gavilán*

**Zampella JG, Hinds GA. Racial differences in micosis fungoides: A retrospective study with a focus on eosinophilia (Diferencias raciales en micosis fungoide: estudio retrospectivo enfocado en la eosinofilia). J Am Acad Dermatol 2013;68:967-971.**

**Introducción:** la micosis fungoide, generalmente asociada con eosinofilia, es de mal pronóstico. Es más común en personas de raza negra y tiene un curso más agresivo en comparación con las de raza blanca.

**Objetivo:** encontrar las diferencias entre blancos y negros con micosis fungoide, enfocadas en la cuenta de eosinófilos sanguíneos.

**Métodos:** se incluyeron los registros de 345 pacientes con micosis fungoide; se estudiaron datos demográficos, clínicos y patológicos, y se evaluaron por análisis de variancia.

**Resultados:** la edad promedio de los pacientes negros y blancos fue de 45 y 55 años, respectivamente ( $p < 0.001$ ). En las cohortes de pacientes con eosinofilia, la cuenta máxima de eosinófilos fue mayor en los pacientes negros. Sin tener en cuenta la raza, la eosinofilia se relacionó con enfermedad más avanzada, incremento en el número de tratamientos y menor respuesta al tratamiento ( $p < 0.0006$ ).

**Limitaciones:** estudio retrospectivo realizado en una sola institución.

**Conclusiones:** las diferencias observadas en los valores de eosinofilia pueden provocar disparidad en el diagnóstico y diferencia en la fisiopatología entre razas.

*Dante Villamil*

**Cordoro KM, Gupta D, Frieden IJ, McCalmont T, et al. Pediatric melanoma: Results of a large cohort study and proposal for modified ABCD detection criteria for children (Melanoma pediátrico: resultados de un largo estudio de cohorte y propuesta para modificar los criterios de detección ABCD en niños). J Am Acad Dermatol 2012;68:913-925.**

**Antecedentes:** los aspectos clínicos e histopatológicos del melanoma infantil están escasamente caracterizados. La manifestación clínica atípica y los hallazgos microscópicos ambiguos pueden contribuir al diagnóstico tardío.

**Objetivos:** determinar si los criterios de detección convencionales ABCDE detectan adecuadamente el melanoma pediátrico y evaluar las diferencias clínico-patológicas y los resultados entre niños de varias edades.

**Pacientes y método:** estudio retrospectivo efectuado en niños con diagnóstico de melanoma ( $n = 60$ ) o tumores melanocíticos ambiguos tratados como melanoma ( $n = 10$ ) antes de los 20 años de edad. El estudio se realizó de 1984 a 2009 en la Universidad de San Francisco, California. Setenta pacientes se dividieron en dos grupos de edad: 0 a 10 años ( $n = 19$ , grupo A) y de 11 a 19 años ( $n = 51$ , grupo B). Se recolectaron datos clínicos, histopatológicos y de desenlaces. Los principales resultados medidos fueron el tiempo del diagnóstico a la muerte y los predictores de metástasis y fallecimiento.

**Resultados:** 60% del grupo A y 40% del grupo B no tuvieron criterios convencionales ABCDE. En cambio, los hallazgos más comunes fueron: amelanosis, sangrado, "chichón", color uniforme, diámetro variable y aparición *de novo*. Los subtipos histopatológicos fueron significativamente diferentes entre los grupos ( $p = 0.002$ ). En todos, 44% fueron histopatológicamente inclasificables, de acuerdo con los subtipos actuales de melanoma. El estadio IIA o mayor afectó a 92% del grupo A y a 46% del B ( $p = 0.05$ ). Diez pacientes murieron: uno en el grupo A y nueve en el grupo B. De éstos, 70% tenía lesiones amelanicas y 60% tenía, al menos, un factor mayor de riesgo. El grosor de Breslow predijo metástasis (razón de momios de 12.8, IC 1.4-115).

**Limitaciones:** el estudio retrospectivo resultó en captura incompleta de datos.

**Conclusiones:** agregar criterios de detección al ABCDE convencional puede facilitar el diagnóstico y el tratamiento temprano del melanoma en niños.

*Elisa Monserrat González Medina*

**Olayemi S, Rokea A, Langman Loralie J. Therapeutic dose monitoring of mycophenolate mofetil in dermatologic diseases (Vigilancia de dosis terapéuticas de micofenolato de mofetilo en enfermedades dermatológicas). J Am Dermatol 2013;68:36-40.**

**Introducción:** el micofenolato de mofetilo se prescribe para la prevención del rechazo del injerto en medicina de trasplante. En dermatología se prescribe como “ahorrador” de esteroides. La farmacocinética del micofenolato de mofetilo varía en cada individuo. La vigilancia de la dosis terapéutica con la medición de las concentraciones de ácido micofenólico, que es el metabolito activo del micofenolato de mofetilo, se utiliza en trasplantes como guía, pero existen pocos datos de los beneficios de la determinación de las concentraciones séricas de ácido micofenólico para el control de padecimientos dermatológicos.

**Objetivo:** describir la utilidad de la vigilancia de las concentraciones de ácido micofenólico en el tratamiento de enfermedades cutáneas.

**Métodos:** se realizó una búsqueda retrospectiva de casos de pacientes que fueron tratados con micofenolato de mofetilo contra alguna afección dermatológica en algún centro de cuarto nivel de atención, que tuvieran, al menos, una medición de ácido micofenólico de enero de 2003 a noviembre de 2009.

**Resultados:** se encontraron 24 pacientes tratados con ácido micofenólico contra enfermedades ampollasas, del tejido conectivo, eritema multiforme, dermatitis atópica o piodermia gangrenoso, que tuvieron, al menos, una medición de ácido micofenólico. Los límites de las concentraciones de ácido micofenólico que respondieron al tratamiento fueron 1.2 y 8 µg/mL, a una dosis terapéutica de 1 a 3.5 g/d de micofenolato de mofetilo. Cuatro casos se analizaron a detalle para orientar la vigilancia de la dosis terapéutica en el tratamiento de las enfermedades dermatológicas.

**Limitaciones:** se trató de un estudio retrospectivo.

**Conclusiones:** el autor y su equipo recomiendan la determinación de concentraciones séricas de ácido micofenólico sólo en pacientes que no responden a la dosis estándar de 2 g/d de micofenolato de mofetilo. La determinación de las concentraciones de ácido micofenólico pueden ayudar al dermatólogo a incrementar la dosis en pacientes con escasa absorción o para detectar a los que tienen deficiente apego al tratamiento.

*Leopoldo de Velasco Graue*

**Kazlouskaya V, Shustef E, Allam SH, Lal K, et al. Expression of p16 protein in lesional and perilesional condyloma acuminata and bowenoid papulosis: Clinical**

**cal significance and diagnostic implications (*Expresión de la proteína p16 lesional y perilesional en condiloma acuminado y papulosis bowenoide: significación clínica e implicaciones diagnósticas*). J Am Acad Dermatol 2013;69:444-449.**

**Antecedentes:** la sobreposición de características histopatológicas y clínicas entre condilomas acuminados y papulosis bowenoide es un reto diagnóstico. Las técnicas de inmunohistoquímica pueden ser útiles para su diagnóstico.

**Objetivos:** evaluar la sensibilidad y especificidad del análisis de inmunohistoquímica con p16 en condiloma acuminado y papulosis bowenoide en comparación con piel perilesional y discutir las probables implicaciones clínicas.

**Material y método:** se incluyeron 36 biopsias (24 de condiloma acuminado y 12 de papulosis bowenoide con piel perilesional sana), a las que se les realizó inmunohistoquímica con p16.

**Resultados:** de todas las lesiones de condiloma acuminado, 75% mostró tinción positiva focal y esporádica. Todos los casos de papulosis bowenoide mostraron un patrón difuso positivo para p16. La piel perilesional adyacente fue negativa en todos los casos.

**Limitaciones:** se requieren estudios con una muestra mayor para confirmar los hallazgos.

**Conclusiones:** el estudio inmunohistoquímico demostró alta sensibilidad y especificidad para la detección de papulosis bowenoide. Si bien p16 se expresó en ambas lesiones, lo hizo con mayor intensidad y más difusamente involucrando el espesor completo de la epidermis en papulosis bowenoide en comparación con un patrón focal y esporádico en condiloma acuminado.

*Claudia Jessica Espinoza Hernández*

**Barara M, Mendiratta V, Chander R. Cryotherapy in treatment of keloids: Evaluation of factors affecting treatment outcome (*Crioterapia en el tratamiento de cicatrices queloides: evaluación de los factores que afectan los resultados del tratamiento*). J Cutan Aesthet Surg 2012;5:185-189.**

**Antecedentes:** las cicatrices queloides sin crecimientos fibrosos benignos desfigurantes representan un dilema terapéutico por su recurrencia frecuente. A pesar de los

tratamientos disponibles, ninguno es completamente efectivo o satisfactorio. La criocirugía ofrece algunas alternativas. Este estudio evaluó el efecto de la crioterapia en las cicatrices queloides y relacionó el resultado con los factores clínico-etiológicos.

**Material y método:** estudio intervencionista realizado en un hospital con 30 pacientes con cicatrices queloides, quienes recibieron dos ciclos de congelamiento, de 15 segundos cada uno, en intervalos de cuatro semanas, para un total de seis sesiones o hasta lograr el aplanamiento de las lesiones mayor a 75%, lo que ocurriera primero. Los pacientes se reevaluaron, luego de tres sesiones de tratamiento, en cuanto a grosor y firmeza de las lesiones. Se usó la escala de satisfacción del paciente para calificar el resultado del tratamiento al completar las seis sesiones. Para el análisis estadístico se utilizaron la prueba pareada t de Student y el análisis de variancia (ANOVA).

**Resultados:** el aplanamiento promedio observado luego de tres y seis sesiones de crioterapia fue de 30-76 y 58%, respectivamente. La duración de las lesiones y el grosor de las cicatrices se correlacionaron significativamente con el resultado del tratamiento. La topografía y el origen de la cicatriz no influyeron en el resultado del tratamiento con crioterapia.

**Conclusión:** la crioterapia es una modalidad de tratamiento efectiva de las cicatrices queloides de inicio reciente, particularmente de las lesiones más pequeñas. La duración y grosor de las cicatrices queloides fueron los factores más importantes al determinar el resultado con la crioterapia. Sin embargo, se requieren estudios más grandes para confirmar la eficacia de esta modalidad de tratamiento y para validar los hallazgos de este estudio.

*Ely Cristina Cortés Peralta*

**Mabula JB, Chalya PL, Mabula DM, Jaka H, et al. Skin cancers among Albinos at a University teaching hospital in Northwestern Tanzania: a retrospective review of 64 cases (Cáncer de piel entre albinos de un hospital universitario en el noroeste de Tanzania: estudio retrospectivo de 64 casos).** *BMC Dermatology* 2012;12:5.

**Antecedentes:** el cáncer de piel es el principal riesgo asociado con albinismo y se estima que es la causa más importante de muerte en albinos africanos. Los desafíos

relacionados con los cuidados de estos pacientes son numerosos y necesitan abordarse.

**Objetivos:** describir el patrón y el resultado del tratamiento de cáncer de piel entre los albinos tratados, resaltar los retos asociados con el cuidado de estos pacientes y proponer soluciones para obtener mejores resultados.

**Material y método:** se realizó un estudio retrospectivo de todos los albinos con diagnóstico histopatológico de cáncer de piel tratados en el Centro Médico Bugando, Tanzania, entre marzo de 2001 y febrero de 2010. Los datos recopilados se analizaron con estadística descriptiva.

**Resultados:** se estudiaron 64 pacientes. La relación hombre-mujer fue de 1.5:1; la edad media de los pacientes fue de 30 años; la duración media de la enfermedad fue de 24 meses; la razón más común de la presentación tardía del padecimiento para buscar atención médica fue de carácter económico; la cabeza y el cuello fueron los sitios afectados con más frecuencia en 46 pacientes (71.8%). El carcinoma de células escamosas fue el tipo histológico más frecuente (75%). La intervención quirúrgica fue la modalidad más común de tratamiento en 60 pacientes (93.8%). La radioterapia se dio a 24 pacientes (37.5%). Veintisiete sujetos (42.2%) no completaron el tratamiento debido a la falta de recursos económicos. La recurrencia local después de tratamiento quirúrgico se registró en seis pacientes (30%). Sólo 37 sujetos (61.7%) estuvieron disponibles para el seguimiento a 6 y 12 meses; los demás pacientes se perdieron durante el seguimiento.

**Conclusiones:** el cáncer de piel es muy común entre los albinos. El albinismo y la exposición a la luz ultravioleta parecen ser los factores de riesgo más importante de estos cánceres. La búsqueda tardía de atención médica y las dificultades económicas para completar el tratamiento, así como la falta de servicios de radioterapia, son los principales desafíos en el cuidado de estos pacientes. La instauración temprana de medidas preventivas, el tratamiento oportuno y el seguimiento deben alentarse en esta población para obtener mejores resultados.

*Sergio Enrique Leal Osuna*

**Self El Nasr H, Shaker OG, Fawzi MM, El-Hanafi G. Basic fibroblast growth factor and tumour necrosis alpha in vitiligo and other hypopigmented disorders: suggestive possible therapeutic targets (Factor de crecimiento de fibroblastos básico y factor de necrosis tumoral**

*alfa en vitiligo y otros trastornos hipopigmentarios: posibles blancos de tratamiento*). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:103-108.

**Objetivo:** evaluar la expresión de las concentraciones de ARNm del factor de crecimiento de fibroblastos básico y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en piel con vitiligo, micosis fungoide hipopigmentada y pitiriasis versicolor hipopigmentada.

**Material y método:** se estudiaron 48 pacientes divididos en tres grupos: grupo I: 25 pacientes con vitiligo vulgar activo no segmentario; grupo II: 14 pacientes con micosis fungoide hipopigmentada en estadio IA o IB y grupo III: nueve pacientes con pitiriasis versicolor hipopigmentada, además de un grupo control de 10 sujetos sanos. Se obtuvo biopsia en sacabocado de 4 mm y se cuantificó, mediante reacción en cadena de la polimerasa, el ARNm del factor

de crecimiento de fibroblastos básico y del factor de necrosis tumoral alfa.

**Resultados:** las concentraciones de TNF- $\alpha$  de las tres enfermedades estudiadas fueron significativamente elevadas ( $p < 0.001$ ), comparadas con el grupo control y las concentraciones del factor de crecimiento de fibroblastos básico fueron significativamente menores ( $p < 0.001$ ).

**Conclusiones:** en las tres enfermedades hipopigmentarias estudiadas se encontraron cambios similares en el microambiente cutáneo que incrementa las concentraciones del TNF- $\alpha$  y disminuye las del factor de crecimiento de fibroblastos básico. Este cambio puede estar implicado en la pérdida del pigmento y podría ser un blanco terapéutico en el futuro.

*Elizabeth Salazar Rojas*

## Cartas al editor

**T**radicionalmente la Cirugía Dermatológica ha sido una cirugía de consultorio, como lo señaló el ya fallecido cirujano dermatólogo americano Marvin E Chernosky diciendo que “La Cirugía Dermatológica se puede hacer en un consultorio bien equipado, sin sacrificar calidad. El paciente puede entrar y salir de la oficina del dermatólogo más fácilmente que de un hospital. El procedimiento en general, de cirugía menor, no requiere de una historia clínica exhaustiva ni un examen físico muy completo ni pruebas de laboratorio como en un ingreso al hospital. Muchas de las cirugías que realiza el dermatólogo son de corta duración y pueden ser llevadas a cabo sobre la marcha en una visita de rutina al consultorio. Esto reduce la angustia de una cirugía programada y reduce el número de visitas post-operatorias. El dermatólogo muy ocupado no tiene que dejar su consultorio para ir a un hospital a realizar el procedimiento quirúrgico, además de que en su oficina conoce bien al personal, su instrumental y equipo, lo que no sucedería si tuviera que operar en diferentes hospitales. Otras ventajas de la cirugía en consultorio son el menor costo para el paciente, menor riesgo de infecciones postoperatorias y en general el paciente dermatológico es ambulatorio, que retornará a su ambiente familiar y habitacional después del procedimiento”.<sup>1</sup>

Quizá otro aspecto no menos importante es el hecho que la mayoría de los cirujanos dermatólogos en nuestro país no tienen privilegios quirúrgicos en la mayoría de los hospitales de primer nivel.

Todo esto viene a colación por el artículo que publicaron la Dra. Josefina Carbajosa y col. sobre “Cirugía de angioqueratoma en la región vulvar asociado con cirrosis hepática por el virus de la hepatitis C”<sup>2</sup> en el que se reporta el caso de una paciente con antecedente de hepatitis C y cirrosis secundaria, con una malformación vascular en vulva de origen congénito y neoformaciones de tipo

angioqueratoma en esa zona. A esta paciente se le hizo hemivulvectomía y en dicha pieza quirúrgica se incluyó el angioqueratoma, pero no la malformación vascular más profunda.

El procedimiento, con un riesgo quirúrgico alto, se llevó a cabo en el quirófano bajo anestesia general y la paciente permaneció en el hospital 8 días.

De ninguna manera me considero un experto en el tratamiento de angioqueratomas, pero este caso me lleva a varias reflexiones y preguntas:

1. ¿Es del ámbito del Cirujano Dermatólogo el tratamiento de casos como éste con tantas complicaciones (hepatitis, cirrosis, problemas hematológicos, etc.)?
2. Si consideramos que la Cirugía Dermatológica es básicamente de consultorio y con anestesia local, ¿podía haberse tratado esta paciente en forma ambulatoria?
3. En el tratamiento del angioqueratoma se sugiere como método de elección el láser y de éstos el de anilinas, el de vapor de cobre y el de argón.<sup>3</sup> Yo incluiría el electrobisturí con el cual en su modalidad de corte y coagulación se pueden retirar múltiples lesiones en una sesión.
4. La pregunta que yo me hago es ¿qué se ganó con la hemivulvectomía, ya que la malformación vascular no se extirpó?
5. La última pregunta es: ¿los angioqueratomas podían haberse tratado en forma ambulatoria?

**Dr. León Neumann**

*Dermatólogo en práctica privada, México, DF*  
dermocirugia18@yahoo.com.mx

## REFERENCIAS

1. Chernosky ME. An office surgery. In: Epstein E, Epstein E Jr, editors. Skin surgery. WB Saunders, 1987;8-14.
2. Carbajosa-Martínez J, Reyes E, García de Acevedo B. Cirugía de angioqueratoma en la región vulvar asociado con cirrosis

hepática por el virus de la hepatitis C. *Dermatología Rev Mex* 2013;57:185-187.

- Levine EG, Schnur RE. Angiokeratomas. In: Lebowitz M, Heymann WR, editors. *Treatment of skin diseases*. Mosby, 2002;38.

## RESPUESTA

Después de leer con atención su comentario a mi trabajo "Cirugía de angiokeratoma en la región vulvar asociado con cirrosis hepática por el virus de la hepatitis C", voy a responder sus preguntas en el orden planteado.

- ¿Es del ámbito del cirujano dermatólogo el tratamiento de casos como éste con tantas complicaciones?

**Respuesta:** considero que el cirujano dermatólogo debe intervenir en todo problema quirúrgico de su competencia, integrándose al trabajo en equipo, sobre todo cuando se ejerce en un hospital de 3er nivel, como fue el caso de esta paciente. Su problema se analizó en una reunión clínica, con la participación de los servicios involucrados: Ginecología, Anestesiología, Hepatología y Cirugía Dermatológica.

El motivo de consulta fue, como se cita en el trabajo, la hemorragia frecuente, intensa y repetida, del angiokeratoma (asociado a malformación vascular compleja), desencadenada por su ruptura de la lesión, durante la higiene personal.

Esto era secundario al traumatismo de la malformación vascular a nivel de vulva y adquiriría mayor gravedad por la coagulopatía asociada a la cirrosis que padecía concomitantemente la paciente. Casi semanalmente, por este motivo, la paciente acudía a urgencias para el control de un sangrado severo, profuso, que requería incluso transfusión de plasma, por la deficiencia del complejo protrombínico.

El angiokeratoma era la causa de la hemorragia, no la malformación vascular. Por esta razón, en la reunión citada se decidió limitar el tratamiento solamente a la extirpación del angiokeratoma de labio mayor, sin intervenir la malformación profunda.

Es en casos como este donde la cirugía dermatológica rebasa los límites del consultorio, ya que las comorbilidades del caso así lo requirieron.

- Si consideramos que la cirugía dermatológica es con anestesia local, ¿podía haberse tratado esta paciente en forma ambulatoria?

**Respuesta:** como se explicó anteriormente, el cuidado adecuado e integral de la paciente durante la cirugía

(transfusiones de plasma, monitoreo, equipo quirúrgico, recursos de emergencia) no podía realizarse en consultorio.

- Contestando la sugerencia implícita de usar láser o electrobisturí para el tratamiento de los angiokeratomas, se descartó, ya que una de las consecuencias de su uso es el lecho cruento remanente, contraindicado en esta paciente por lo ya expuesto.

- ¿Qué se ganó con la hemivulvectomía, ya que la malformación vascular no se extirpó?

**Respuesta:** el angiokeratoma era la causa de la hemorragia, no la malformación vascular. La ganancia principal fue solucionar definitivamente el problema de las hemorragias repetidas, secundarias a la ruptura traumática del angiokeratoma vulvar. La cirugía no tenía como objetivo la extirpación de la malformación vascular.

- Esta pregunta está respondida con lo que se expone en la número 2.

**Respuesta:** Cabe agregar un comentario respecto al concepto del cirujano dermatólogo.

La escuela europea, en la que me formé como cirujana dermatóloga (Hospital Clínico i Provincial de Barcelona), considera de la incumbencia del cirujano dermatólogo un conjunto de patologías que la escuela norteamericana no incluye.

Desde 1968, De Dulanto en Sevilla, creó en la residencia de dermatología la especialidad como médico-quirúrgica.<sup>1</sup>

Poco antes, la escuela alemana hizo otro tanto.<sup>2</sup> Hasta la fecha, son la vanguardia en esta disciplina.

La escuela española de dermatología incluye dentro de su programa, la clínica integral del melanoma, el manejo de patología de genitales masculinos y femeninos (cáncer de piel y tumores benignos, incluyendo los vasculares) así como el tratamiento de patología vascular periférica y desde luego, el cáncer no melanoma de cualquier topografía.<sup>1,2</sup>

Uno de los grandes exponentes de esta escuela es Francisco Camacho Martínez<sup>1</sup> en Sevilla, España, y nuevamente la escuela alemana.<sup>2-5</sup>

Para concluir, estoy de acuerdo en que el 85-90% de los procedimientos dermatológicos pueden resolverse en el consultorio, pero desde luego hay casos que deberán tratarse en quirófano.

Así quiero destacar, que tanto en la escuela española como en la alemana, el cirujano dermatólogo sí tiene asig-

nado un lugar específico, dentro de los quirófanos centrales y ambulatorios, y en mi experiencia de casi treinta años de práctica hospitalaria, en la ciudad de México, he logrado posicionar esta disciplina con el resto de los cirujanos, junto con otros colegas cirujanos dermatólogos formados también en la escuela europea.<sup>1,4</sup>

La especialidad sigue evolucionando; las habilidades quirúrgicas y su ámbito de influencia también. Es cierto que la mayoría de los pacientes dermatológicos son sanos, pero somos médicos, hay que individualizar cada caso y saber tratar a los enfermos.

**Dra. Josefina Carbajosa Martínez**

*Práctica privada, Hospital Médica Sur, México, DF*

## REFERENCIAS

1. Camacho-Martínez F. Cirugía de genitales externos. En: Camacho F, De Dulanto F, editores. Cirugía Dermatológica. Grupo Aula Médica, 1995;357-375.
- 2.- Kaufman R. Landes R. In: Kaufman R, Landes E, editors. Dermatologische Operationen: Farbalas und Lehrbuch del Hautchirurgie. Nueva York: Stuttgart, 1992;201-218.
3. Petres J. Trunk. In: Petres J, Rompel R, Robins P, editors. Dermatologic Textbook and Atlas Surgery. Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme. Berlín: Springer -Verlag-Heidelberg, 1996;412-451.
4. Haneke E. Basaliome und Karzinome im Genitalbereich. In: Petres J, Junze J, Müller RPA, editors. Berlín: Onkologie der Haut, 1984;77-93.
5. Chrystian M. En: Dermatología Obstétrica. Versión española de la tercera edición de la obra en inglés. Elsevier, 2009;267-299.

## Cartas al editor

### Estimado editor:

**L**a coloración de la uña, también llamada discromía o cromoniquia, puede ser debida a diferentes causas, como lo son las infecciosas, enfermedades dermatológicas, sistémicas, reacciones a medicamentos, traumatismo, tumorales y otras.

Cuando el pigmento es de origen exógeno sigue la forma del pliegue proximal y cuando es de origen endógeno la forma de la lúnula.<sup>1</sup> La coloración puede ser blanca, negra, verde, roja, azul, gris, naranja, amarilla, etc., afectando una, varias o todas las uñas.<sup>2</sup>

A las uñas blancas se les llama leuconiquia y a las negras melanoniquia, esta última puede ser racial, por fricción, reacciones medicamentosas, enfermedades sistémicas, infecciosas, neoplásicas, puede manifestarse de forma longitudinal, estriada o total y en ocasiones puede acompañarse de otros signos ungueales.<sup>3</sup>

La coloración negruzca puede ser verdadera pero también puede ser falsa por la acumulación de sangre, tierra, arena o pigmento de los zapatos, en ocasiones puede asociarse a deformidades de los ortejos, la cual ha sido llamada pseudomelanoniquia.<sup>4</sup>

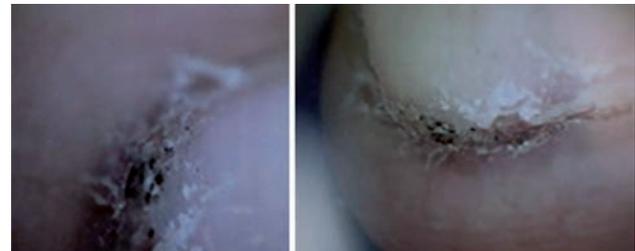
Se reporta el caso de una paciente femenina de 47 años de edad que consultó por presentar “un hongo negro” (sic) en la primera uña del pie izquierdo “que no le gusta” (sic). La paciente refirió que ha venido notando esta coloración desde hace dos años, agravándose en este último año, por lo que ha tratado de limpiarla sin obtener resolución de su problema por lo que consulta. Antecedentes personales y familiares sin importancia.

Al examen dermatológico se observó una onicopatía localizada al borde latero-externo de la primera uña del pie izquierdo, constituida por una leve coloración negruzca (Fi-

gura 1). Al examen dermatoscópico se apreció un material de color negro que semejaba tierra (Figura 2), por lo que se le realizó un examen microscópico del material obtenido (Figura 3), uña sin coloración postlimpieza de la misma (Figura 4) y mismo aspecto dermatoscópico (Figura 5).



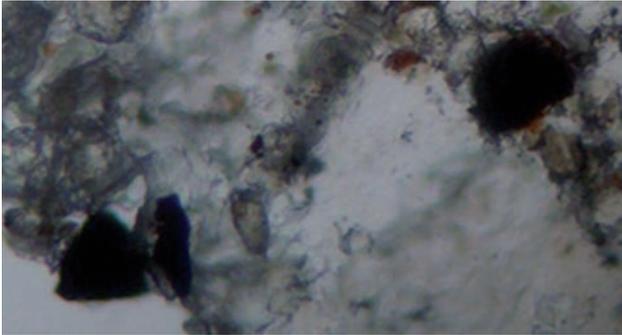
**Figura 1.** Coloración negruzca en el borde lateral externo de la primera uña del pie izquierdo.



**Figura 2.** Aspecto dermatoscópico de la onicopatía.

Se interrogó de nuevo a la paciente y refirió que vivió en el puerto Quetzal, Guatemala, y después de ello le empezó dicha coloración ungueal por la que consultó.

Este caso nos da a conocer la falsa coloración negruzca de la uña llamada pseudomelanoniquia y que debe tomarse en cuenta para brindarle al paciente un diagnóstico y tratamiento adecuado.



**Figura 3.** Se observa microscópicamente la tierra.



**Figura 4.** Control de la onicopatía postlimpieza de la uña.



**Figura 5.** Control dermatoscópico postlimpieza de la uña.

**Patricia Chang**

*Dermatóloga del Hospital General de Enfermedades, IGSS*

*pchang2622@gmail.com*

---

#### REFERENCIAS

1. Baran R, Haneke E. The nail in differential diagnosis. *Inform healthcare UK* 2007;89-103.
2. Chang P. Discromía ungueal. Reporte de 100 casos. *Dermatología CMQ* 2009;7:234-224.
3. Piraccini BM, Iorizzo M, Antonucci A, Tosti A. Drug-induced nail abnormalities. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:57-65.
4. Chang P. Pseudomelanoniquia podal. *Dermatología CMQ* 2012;7:303-304.

## Cartas al editor

### Estimado editor:

Las onicopatías son más frecuentes de lo que nos imaginamos; 50% de las mismas son por onicomycosis, pero el otro 50% son por diferentes causas, que pueden ser endógenas y exógenas, enfermedades del aparato ungueal en sí o asociadas con lesiones traumáticas, tumorales, dermatológicas, enfermedades sistémicas, infecciosas, reacciones a medicamentos y otras. Pueden manifestarse de muchas maneras con cambios en la coloración, en su superficie, a nivel subungueal, en su grosor, afectando los pliegues ungueales.

El engrosamiento ungueal es muy común y la onicogriposis es causa frecuente de éste.

Reportamos el caso de un paciente del sexo masculino de 37 años de edad, hospitalizado por sepsis de origen gastrointestinal, con antecedente de insuficiencia renal crónica desde hacía 22 años, tuvo un trasplante renal que le duró 10 años y en el último año ha estado bajo tratamiento de hemodiálisis; durante su exploración le fue encontrada una onicopatía podal por lo que se realizó una interconsulta a nuestro servicio.

Paciente con onicopatía localizada a todas las uñas de los pies constituida por coloración negruzca, múltiples estrías transversales, engrosamiento, encorvamiento adoptando formas caprichosas (Figuras 1 a 5). Al examen físico se encontró una fístula activa en el miembro superior izquierdo y cicatrices. El paciente refirió que no recuerda con exactitud desde cuando tiene las uñas así. Con estos datos onicopatológicos se hizo el diagnóstico de onicogriposis.

La onicogriposis, también llamada onicogriposis, es un engrosamiento exagerado de la uñas que acaban curvándose.<sup>1</sup> El engrosamiento es asimétrico con desviación hacia un lado, lo que da un aspecto de cuerno de carnero<sup>2</sup> o uña curvada en forma de gancho.



Figura 1. Vista panorámica de la onicopatía podal.



Figura 2. Acercamiento de la onicogriposis en uñas del pie derecho.

Puede ser de origen congénito, puede verse en el anciano, secundario a traumatismo de la matriz ungueal, hallux valgus, alteraciones vasculares, descuido y falta de corte de las uñas, hiperuricemia, ictiosis, pénfigo, psoriasis, onicomycosis, sífilis, variola, trauma del calzado, várices de los miembros inferiores, tromboflebitis de las extremidades superiores, aneurismas, elefantiasis, alteraciones del sistema nervioso central y periférico, demencia senil, va-



**Figura 3.** Aspecto plantar de las uñas onicogrifóticas del pie derecho.



**Figura 4.** Acercamiento de las uñas onicogrifóticas del pie izquierdo con sus múltiples estrías transversales.

gabundos. En niños puede asociarse con mal alineamiento congénito del primer orjejo.

En casos congénitos puede verse en uñas de manos y pies y puede manifestarse en el primer año de vida.<sup>3</sup>

Las uñas son largas, gruesas, curvas, con estriaciones transversales, opacas, de coloración negruzca, grisácea o marrón; en ocasiones pueden simular la concha de una ostra.<sup>4</sup>

El diagnóstico se basa en los datos clínico-onicopatológicos. El manejo de la onicogrifosis depende, en gran medida, de la causa. En el primer caso se debe hacer todo lo posible para evitar una presión excesiva sobre el lecho de la uña. El calzado debe ser revisado para evaluar la



**Figura 5.** Aspecto plantar de las uñas onicogrifóticas del pie izquierdo.

idoneidad. Los casos leves pueden ser tratados de forma conservadora, la avulsión de la placa ungueal puede ser necesaria cuando la deformidad es más grave.<sup>5</sup>

La onicogrifosis es más frecuente en los ancianos, y algunos recomiendan avulsión de la uña con la destrucción quirúrgica de la matriz con láser fenol o CO<sub>2</sub>, si la circulación del paciente es adecuada.<sup>1</sup>

**Patricia Chang,<sup>1</sup> Carlos Mendoza<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Dermatóloga,*

<sup>2</sup> *Jefe de Servicio de Emergencia.*

*Hospital General de Enfermedades, IGSS*

*pchang2622@gmail.com*

#### REFERENCIAS

1. <http://es.wikipedia.org/wiki/Onicogrifosis>
2. Domínguez-Cherit J, Fonte Ávalos V, Gutiérrez Mendoza D. Uñas. México DF: Mayson Doyma, 2011;24.
3. Rubin AI, Baran R. Physical Signs. In: Baran & Dawer's. Diseases of the nail and their management. London: Wiley Blackwell, 2012;59-62.
4. Baran R, Haneke E. The nail in differential diagnosis. UK: Informa, 2007;24
5. Dermott RM, Kidney R. Celtic tiger: A case of onychogryphosis. Intl J Case Rep Images 2012;3:27-29.

Fe de erratas

En el artículo **Popurrí de las alteraciones de la superficie del plato ungueal** (*Dermatología Revista Mexicana*

2013;57:294-299), las Figuras 8, 9 y 10 aparecieron con el orden equivocado, por lo que a continuación se reproducen:



**Figura 8.** Hoyuelos profundos.



**Figura 10.** A y B. Onicomadesis parcial. C. Onicomadesis total.



**Figura 9.** Distrofia lamelar u onicosquicia.

# Normas para autores

1. 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](http://www.nietoeditores.com.mx)  
Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa por escrito del editor.

2. El manuscrito comprende:

- 2.1. 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.
- 2.2. **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.
- 2.3. **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](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm)
- 2.4. 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 ( $\chi^2$ , 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 si 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.

- 2.5. **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.

2.6. Pueden agregarse anexos con cuestionarios o encuestas utilizados durante la investigación.

2.7. Pueden incluirse agradecimientos.

3. 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.

4. 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".

5. Dentro del archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final después de las referencias.

6. 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.

7. Las siglas o abreviaturas de los cuadros o figuras se especificarán al pie de los mismos.

8. 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*. 4<sup>th</sup> 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.