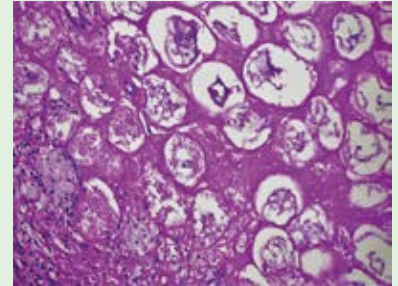
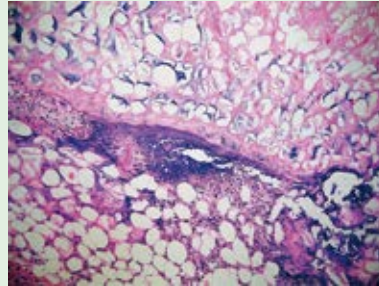


Dermatología

Revista mexicana

ISSN-0185-4038



Paniculitis pancreática fulminante (ver pág. 500)

EDITORIAL

- 439 Corticosteroides tópicos de alta potencia. Medicamentos en busca de regulación**
Roberto A Estrada-Castañón, Guadalupe Estrada-Chávez, Guadalupe Chávez-López

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 441 Dermatitis frecuentes en pacientes geriátricos hospitalizados en un servicio de medicina interna**
Orly Cheirif-Wolosky, Rosalía del Carmen Vélez-Muñiz, Fátima Tinoco-Fragoso, Daniel Hernández-Salcedo, Linda García-Hidalgo
- 449 Cuantificación de linfocitos TCD4+ y TCD8+ y células NK en eumicetomas**
Alejandro Palma-Ramos, Laura Estela Castrillón-Rivera, Jorge Ismael Castañeda-Sánchez, Araceli Paredes-Rojas, Felipe Mendoza-Pérez, María Elisa Vega-Memije, Roberto Arenas-Guzmán
- 457 Manifestaciones cutáneas en pacientes con diabetes mellitus en un centro de atención primaria en Ecuador**
Francisco Barrera-Guarderas, Gabriela Santacruz-Guzmán, Mónica Zambrano-Costales, Marcos Serrano-Dueñas, Fernando Gordillo-Altamirano, Santiago Palacios-Álvarez

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 474 Papel de los proteoglicanos en el folículo piloso***
Israel Sánchez-Álvarez, Rosa María Ponce-Olivera

CASOS CLÍNICOS

- 487 Erupción variceliforme de Kaposi en un paciente con dermatitis atópica**
Camilo Andrés Morales-Cardona, Alejandra Téllez Lozada, María Margarita Arregocés-Castillo

- 492 Lesiones de la mucosa bucal por administración de metotrexato en paciente con artritis reumatoide**
Lilly Esquivel-Pedraza, Laura Fernández-Cuevas, Yosseline Merari Sánchez-Jiménez, Judith Domínguez-Cherit, Silvia Méndez-Flores
- 500 Paniculitis pancreática fulminante**
Luis Miguel Moreno-López, Griselda Montes de Oca-Sánchez, Patricia Mercadillo-Pérez
- 506 Síndrome de hiperinmunoglobulina E: un desafío diagnóstico**
Milton José Max Rodríguez-Zúñiga, Florencio Cortez-Franco, Eberth Quijano-Gomero

514 RESÚMENES

ARTE

- 526 La pelirroja con blusa blanca de Toulouse-Lautrec**
Arturo Vargas-Origel, Pablo Campos-Macías

OBITUARIO

- 529 Dr. Ramón Ruiz-Maldonado (1937-2017)**
María de la Luz Orozco-Covarrubias, María del Mar Saéz de Ocariz-Gutiérrez, Carolina Palacios-López, María Teresa García-Romero, Carola Durán-McKinster

CARTAS AL EDITOR

- 533 Alerta epidemiológica: infección por *Candida auris***
Claudia Cázares-Núñez, Javier Araiza, Ivonne Arellano, Alexandro Bonifaz
- 537 Perspectiva dermatológica del prurito urémico: un padecimiento común pero poco reconocido**
Rafael Valdez-Ortiz, Adriana Vergara-Suárez

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

6

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 61 • Noviembre-Diciembre 2017

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



Fundación para la Dermatitis Atópica

- Una fundación para los profesionales de la salud y para los pacientes con **Dermatitis Atópica**
- **Fundada por Pierre Fabre** y dedicada exclusivamente al eczema atópico

Sus misiones:

Apoyar
a la investigación



Contribuir
a la información



Desarrollar la educación terapéutica

- Talleres gratuitos para pacientes y familiares
- Abierto a todos los pacientes con Dermatitis Atópica
- Consulte centros participantes en la República Mexicana y fechas de los talleres en :

www.fundacion-dermatitis-atopica.com.mx



www.fondation-dermatite-atopique.org



Dermatología

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

Fundada en 1956

Registrada en:

- Excerpta Médica
- Index Medicus Latinoamericano (IMLA)
- Consejo Nacional de Ciencia 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

6

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 61

NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2017

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

LXIV CONGRESO ANUAL
DE DIAGNÓSTICO
Y TERAPÉUTICA
EN DERMATOLOGÍA



INNOVACIÓN DERMATOLÓGICA

La **Academia Mexicana de Dermatología** mira hacia el futuro con gran determinación. Durante este periodo que inicia, sentaremos las bases de un renovado compromiso con la excelencia académica. También, redoblabaremos esfuerzos para consolidar prácticas consistentes con mejores prácticas globales.

Este primer congreso será la punta de lanza de una Academia enfocada en la excelencia en investigación e instrucción, la adopción de nuevas tecnologías y el compromiso social y con el medio ambiente.

Podrán notar que en este **LXIV Congreso de Terapéutica Dermatológica** el consumo de papel será mínimo y el vínculo con la tecnología tendrá una dimensión más prominente.



7 AL 10 DE MARZO DEL 2018
HOTEL HILTON | CIUDAD DE MÉXICO

Informes: www.congresoderma.com
Inscripciones: correo xxx@xxx
Reservaciones hospedaje / Agencia Oficial
Congresoderma@hitoperadora.com





SOCIEDAD MEXICANA DE DERMATOLOGÍA

Fundada en 1936

Editora Dra. María de Lourdes Alonzo-Romero Pareyón
Co-editor Dr. Luis Miguel Moreno López

Mesa directiva 2017-2018

Presidente Dr. Roberto Arenas Guzmán
Vicepresidenta Dra. Angélica M Beirana Palencia
Secretario Dr. Edoardo Torres Guerrero
Tesorera Dra. Julieta Ruiz Esmenjaud

Vocales en el Distrito Federal

Dra. Yolanda Canales Falcón, Dra. Gudelia Abad Carranza

Vocales en Provincia

Dr. Marco Romano Quintanilla Cedillo, Dr. Juan Pedro Iribe Martínez

Comité de Honor y Justicia

Dra. Yolanda Columba Ortiz Becerra,
Dra. Alicia Venegas Rodríguez, Dra. Gisela Navarrete Franco,
Dra. María Josefina Carbajosa Martínez (suplente)

Comité de Educación Médica Continua

Dra. Aurora Elizondo Rodríguez, Dra. María del Carmen Padilla Desgarennes, Dra. María Elisa Vega Memije,
Dra. María Teresa Zambrano Díaz, Dra. Nohemí Lozano Ferral

Comité de Finanzas

Dra. Julieta Ruiz Esmenjaud, Dra. Patricia Sánchez Rodríguez,
Dra. Susana Mercedes Canalizo Almeida (suplente),
Dra. Araceli Alvarado Delgadillo

Comité de Admisión

Dr. Roberto Arenas Guzmán, Dra. Angélica María Beirana Palencia, Dr. Jesús Manuel Ruiz Rosillo, Dra. Leticia de Alba Alcántara,
Dra. Josefina de Peña Ortiz, Dr. Fermín Jurado Santa Cruz,
Dra. Patricia Mercadillo Pérez (suplente)

Comité de Historia, Cultura y Arte

Dr. Pablo Campos Macías, Dra. Rosa María Gutiérrez Vidrio,
Dra. María de Lourdes Nader Harp, Dr. Julio César Salas Alanís



ACADEMIA MEXICANA DE DERMATOLOGÍA

Fundada en 1952

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

Mesa directiva 2016-2017

Presidente Dr. José Fernando Barba Gómez
Vicepresidente Dra. Linda García Hidalgo
Secretaria Dra. María Ivonne Arellano Mendoza
Prosecretario Dr. Andrés Manuel Lerma Santana
Tesorera Dra. Rosa María Ponce Olivera
Protectora Dra. Zoraida López Cruz

Consejeros

Dra. Blanca Carlos Ortega, Dra. Rocío Orozco Topete,
Dra. Minerva Gómez Flores

Comisión de Honor y Justicia

Dra. Sagrario Hierro Orozco, Dr. Luis Manuel Sánchez Navarro,
Dr. Benjamín Moncada González

Comisión Científica

Dra. María Bertha Torres Álvarez, Dra. Lucía Achell Nava,
Dra. Judith Domínguez Cherit, Dra. Denisse Vázquez González,
Dra. Olga Labastida Gómez de la Torre, Dra. Ana Elba Vera Mora

Comisión de Becas

Dr. Abraham Benjamín Alfaro Sánchez, Dr. Marco A. Rodríguez Castellanos,
Dra. Paula Torres Camacho

Comisión de Asuntos Internacionales

Dra. Helena Vidaurri de la Cruz, Dr. Jorge Ocampo Candiani,
Dr. José Alfredo Soto Ortiz

Comisión de Ingreso

Dra. Rossana Janina Llergo Valdez, Dr. Remigio Francisco González Soto

Vocales

Dra. Sonia Aviña González, Dr. José Eduardo Campos Arceo,
Dr. Jorge Alberto Ibarra Ibarra

Comisión de Avaluos

Dr. Armando Medina Bojórquez, Dra. Miriam América Jesús Silva,
Dr. Alejandro García Vargas

COMITÉ EDITORIAL

Dr. Lucía Achel Nava	Dra. Guadalupe Chávez López	Dra. Esther Guevara Sangines	Dra. Lourdes Morales Trujillo	Dr. Jesús Ruiz Rosillo
Dr. Abraham Alfaro Sánchez	Dra. Gabriela Domínguez Cota	Dra. Daniela Guzmán Sánchez	Dra. Luz Orozco Oropeza	Dra. Marcela Saeb Lima
Dra. Adriana Anides Fonseca	Dr. Julio Enríquez Merino	Dra. Maira Elizabeth Herz Ruelas	Dra. Amelia Peniche Castellanos	Dra. María del Mar Saez de Ocariz
Dr. Fernando de la Barreda	Dra. Lily Esquivel Pedraza	Dra. Laura Juárez Navarrete	Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Dr. Julio Salas Alanís
Dra. Angélica Beirana Palencia	Dra. Lorena Estrada Aguilar	Dr. Fermín Jurado Santa Cruz	Dr. Eduardo Poletti	Dr. José A Seijo Cortés
Dra. Leticia Boeta Ángeles	Dra. Laura Fernández Cuevas	Dra. Rosa María Lacy Niebla	Dra. Rosa María Ponce	Dr. Alfredo Soto Ortiz
Dra. Blanca Carlos Ortega	Dr. Leonel Fierro Arias	Dra. Darío Martínez Villarreal	Dr. Ricardo Quiñónez Venegas	Dr. Víctor Tarango Martínez
Dr. Juan Pablo Castanedo	Dr. Alejandro González Silva	Dra. Martha Morales Sánchez	Dr. Rodrigo Roldán Marín	Dra. Adriana Valencia Herrera
				Dra. Helena Vidaurri de la Cruz

CONSEJO EDITORIAL

Dr. Lourdes Alonzo-Romero Pareyón	Dr. José Cerón Espinoza	Dra. María Teresa Hojyo Tomoka	Dr. Jorge Ocampo Candiani
Dra. Ivonne Arellano Mendoza	Dr. Luciano Domínguez	Dr. Fermín Jurado Santa Cruz	Dra. Yolanda Ortiz Becerra
Dr. Roberto Arenas	Dra. Judith Domínguez Cherit	Dr. Pedro Lavalle	Dra. María C Padilla Desgarennes
Dra. Esperanza Ávalos	Dra. Carola Durán McKinster	Dr. Armando Medina Bojórquez	Dra. Obdulia Rodríguez
Dr. Antonio Barba Borrego	Dr. Roberto Estrada	Dra. Patricia Mercadillo Pérez	Dr. Ramón Ruiz Maldonado
Dra. Rosa Elba Benuto Aguilar	Dra. Linda García Hidalgo	Dr. Charles Meurehg Haik	Dra. Bertha Torres Álvarez
Dr./MC Alexandro Bonifaz	Dra. Minerva Gómez Flores	Dr. Benjamín Moncada	Dra. Elisa Vega Memije
Dr. Pablo Campos Macías	Dra. Rosa María Gutiérrez Vidrio	Dr. Clemente Moreno C	Dr. Edmundo Velázquez
Dra. Josefina Carbajosa Martínez	Dra. Sagrario Hierro Orozco	Dra. Gisela Navarrete Franco	Dr. Oliverio Welsh
		Dr. León Neumann Scheffer	

CONSEJO EDITORIAL EXTRANJERO

Dr. 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),
Dra. Patricia Chang (Guatemala), Dr. Carlos Fernando Gatti (Argentina)

AGENDA ACADÉMICA DE LA SMD

BIENIO 2017 - 2018

2017

Sesión Ordinaria, jueves 5 de octubre
Crowne Plaza Hotel de México, 16:00 hrs.

Breve historia del acné.

Dra. Julieta Ruiz Esmenjaud

Acné: terapéutica con isotretinoína y la influencia de la dieta.

Dra. Isabel Arias Gómez

Sesión Clínica, jueves 19 de octubre

Centro Dermatológico Dr. Ladislao De La Pascua
11:00 hrs.

Casos clínicos a cargo de la Clínica Dermatoscopia-Oncológica de la UNAM.

Coordinador: Dr. Rodrigo Roldán Marín

Sesión Clínica, jueves 16 de noviembre

Centro Dermatológico Dr. Ladislao De La Pascua
11:00 hrs.

Casos clínicos a cargo del Servicio de Fototerapia del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao De La Pascua".

Dra. Antonieta Domínguez Gómez

Participación en el Congreso

Centroamericano de Dermatología,
5 al 11 de noviembre en Antigua, Guatemala.

Sesión Cultural, jueves 7 de diciembre

Auditorio COMEGO, Torre WTC Piso 29,
Oficina 19, 16:00 hrs.

Saccharomyces cerevisiae y la cerveza.

Lic. Edgardo Arenas

Mini-concierto, varias arias.

Prof. Vladimir Rueda

Convivencia navideña.

Sesión Clínica, jueves 14 de diciembre

Centro Dermatológico Dr. Ladislao De La Pascua
11:00 hrs.

Casos clínicos a cargo del Servicio de Infecciones de Transmisión Sexual del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao De La Pascua".

Dra. Sara Pérez Cortés

2018

Sesión Ordinaria, jueves 11 de enero
Auditorio COMEGO, Torre WTC Piso 29,
Oficina 19, 16:00 hrs.

Informe anual de actividades SMD 2017.

Dr. Roberto Arenas Guzmán

Sesión Clínica, jueves 18 de enero

Centro Dermatológico Dr. Ladislao De La Pascua
11:00 hrs.

Casos clínicos a cargo del Servicio de Dermatología del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.

Púrpuras en niños.

Esther Guevara Sanginés

Sesión Ordinaria, 1 febrero

Crowne Plaza Hotel de México, 16:00 hrs.

Sesión conjunta con la Sociedad Mexicana de Cirugía Dermatológica y Oncológica A.C.

Coordinador: Dr. Ricardo Quiñones Venegas

Sesión Ordinaria, 1 marzo

Auditorio COMEGO, Torre WTC Piso 29,
Oficina 19, 16:00 hrs.

Trabajos de ingreso.

Sesión Ordinaria, 5 abril

Sesión conjunta con el Colegio Mexicano de Dermatología Pediátrica, A.C.

Auditorio COMEGO, Torre WTC Piso 29,
Oficina 19, 16:00 hrs.

Coordinadora: Dra. Carolina Palacios López

Sesión Especial, 3 de mayo

Auditorio COMEGO, Torre WTC Piso 29,
Oficina 19, 16:00 hrs.

Líderes en dermatología.

Dr. Amit Pandya

Sesión Cultural, 7 de junio

Auditorio COMEGO, Torre WTC Piso 29,
Oficina 19, 16:00 hrs.

Sesión Ordinaria, 5 de julio

Auditorio COMEGO, Torre WTC Piso 29,
Oficina 19, 16:00 hrs.

Reseña del XXVIII Congreso Mexicano de Dermatología.

Sesión Ordinaria, 2 de agosto

Auditorio COMEGO, Torre WTC Piso 29,
Oficina 19, 16:00 hrs.

La dermatología en el ISSSTE.

Dra. Esther Guevara Sanginés

Sesión Ordinaria, 6 septiembre

Auditorio COMEGO, Torre WTC Piso 29,
Oficina 19, 16:00 hrs.

La dermatología en el sureste de México.

Coordinador: Dr. Edoardo Torres Guerrero

Sesión Ordinaria, 4 octubre

Auditorio COMEGO, Torre WTC Piso 29,
Oficina 19, 16:00 hrs.

Lepra en el mundo.

Dr. Roberto Arenas Guzmán

Informe anual SMD y cambio de Mesa Directiva 2019-2020, 6 diciembre

Auditorio COMEGO, Torre WTC Piso 29,
Oficina 19, 16:00 hrs.



Sociedad Mexicana de Dermatología, A.C.

Montecito 38, piso 35, oficina 20.
Col. Nápoles. Del. Benito Juárez.
C.P. 03810. Ciudad de México.
Teléfonos: +52 (55) 9000 5551 / 52
Correo: sociedad@smdac.org.mx

www.smdac.org.mx

30 CONGRESO CENTROAMERICANO Y DEL CARIBE DE DERMATOLOGÍA

ANTIGUA GUATEMALA

7 al 12 de noviembre del 2017

Guatemala se vestirá de color y gala, al ser la sede del 30 Congreso Centroamericano y del Caribe de Dermatología, que se realizará del 7 al 12 de noviembre del año 2,017 en la ciudad de Antigua, Guatemala. Por este motivo les invita a compartir el alto nivel de las actividades científicas planeadas, acompañadas de su tradición, gastronomía, cultura, bellos paisajes y lazos de hermandad. Los esperamos con los brazos abiertos y estamos seguros que su estancia en la ciudad de Antigua, Guatemala, será una experiencia inolvidable.



Dra. Patricia Chang
Secretaria General del 30 Congreso
Centroamericano y del Caribe de Dermatología

www.sccad2017.com



visitguatemala.com

Guatemala

es un país con una amplia cultura autóctona, producto de la herencia maya y la influencia castellana. Existen **23 idiomas mayas** y **25 grupos socio-lingüísticos**, lo que hace de Guatemala un país rico en **cultura, y tradición**. Uno de los países más volcánicos del mundo, con diversidad ecológica y que ofrece un clima cálido-templado tropical, convirtiéndolo en un destino de **clase mundial**.



HOTEL MUSEO CASA SANTO DOMINGO

será la sede del Congreso. Construido en terrenos del Monasterio de Santo Domingo, que fue el convento más grande de Centro América en 1538. Conserva la arquitectura barroca y ofrece museos y una estada y atención de 5 estrellas.



CHICHICASTENANGO

pueblo de cultura maya quiche, famoso por su mercado de artesanías.

IGLESIA SANTO TOMÁS

construida hace más de 400 años. Combina tradiciones de herencia maya con religión católica.

ANTIGUA GUATEMALA

fundada en 1543, nombrada Patrimonio de la Humanidad por UNESCO



TIKAL

fue capital del reino maya, construida en el Periodo Preclásico (400 ac), declarada Patrimonio de la Humanidad por UNESCO



CIUDAD capital de Guatemala,

es la más moderna y cosmopolita de Centro América. Ofrece cultura, museos, centros comerciales y una mezcla histórica que la hace única.



LAGO DE ATITLÁN

es el lago más profundo de América Central, está rodeado por volcanes y pueblos de predominante cultura de herencia maya. Considerado uno de los lagos más bellos del mundo, nombrado Patrimonio Cultural de Guatemala.

Dermatología

Revista mexicana

Volumen 61, número 6, noviembre-diciembre 2017

CONTENIDO

EDITORIAL

- 439 **Corticoesteroides tópicos de alta potencia. Medicamentos en busca de regulación**
Roberto A Estrada-Castañón, Guadalupe Estrada-Chávez, Guadalupe Chávez-López

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 441 **Dermatosis frecuentes en pacientes geriátricos hospitalizados en un servicio de medicina interna**
Orly Cheirif-Wolosky, Rosalía del Carmen Vélez-Muñiz, Fátima Tinoco-Fragoso, Daniel Hernández-Salcedo, Linda García-Hidalgo
- 449 **Cuantificación de linfocitos TCD4+ y TCD8+ y células NK en eumicetomas**
Alejandro Palma-Ramos, Laura Estela Castrillón-Rivera, Jorge Ismael Castañeda-Sánchez, Araceli Paredes-Rojas, Felipe Mendoza-Pérez, María Elisa Vega-Memije, Roberto Arenas-Guzmán
- 457 **Manifestaciones cutáneas en pacientes con diabetes mellitus en un centro de atención primaria en Ecuador**
Francisco Barrera-Guarderas, Gabriela Santacruz-Guzmán, Mónica Zambrano-Costales, Marcos Serrano-Dueñas, Fernando Gordillo-Altamirano, Santiago Palacios-Álvarez

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 474 **Papel de los proteoglicanos en el folículo piloso**
Israel Sánchez-Álvarez, Rosa María Ponce-Olivera

CASOS CLÍNICOS

- 487 **Erupción variceliforme de Kaposi en un paciente con dermatitis atópica**
Camilo Andrés Morales-Cardona, Alejandra Téllez Lozada, María Margarita Arregocés-Castillo
- 492 **Lesiones de la mucosa bucal por administración de metotrexato en paciente con artritis reumatoide**
Lilly Esquivel-Pedraza, Laura Fernández-Cuevas, Yosseline Merari Sánchez-Jiménez, Judith Domínguez-Cherit, Silvia Méndez-Flores

CONTENTS

EDITORIAL

- 439 **High-potency topical steroids. Drugs in search of regulation**
Roberto A Estrada-Castañón, Guadalupe Estrada-Chávez, Guadalupe Chávez-López

ORIGINAL ARTICLES

- 441 **Frequent dermatoses in geriatric patients hospitalized at an internal medicine service**
Orly Cheirif-Wolosky, Rosalía del Carmen Vélez-Muñiz, Fátima Tinoco-Fragoso, Daniel Hernández-Salcedo, Linda García-Hidalgo
- 449 **Quantification TCD4+ and TCD8+ lymphocyte and NK cells in eumycetomas**
Alejandro Palma-Ramos, Laura Estela Castrillón-Rivera, Jorge Ismael Castañeda-Sánchez, Araceli Paredes-Rojas, Felipe Mendoza-Pérez, María Elisa Vega-Memije, Roberto Arenas-Guzmán
- 457 **Cutaneous manifestations in patients with diabetes mellitus in a primary health care centre in Ecuador**
Francisco Barrera-Guarderas, Gabriela Santacruz-Guzmán, Mónica Zambrano-Costales, Marcos Serrano-Dueñas, Fernando Gordillo-Altamirano, Santiago Palacios-Álvarez

REVIEW ARTICLE

- 474 **Role of proteoglycans in the hair follicle**
Israel Sánchez-Álvarez, Rosa María Ponce-Olivera

CLINICAL CASES

- 487 **Kaposi's varicelliform eruption in a patient with atopic dermatitis**
Camilo Andrés Morales-Cardona, Alejandra Téllez Lozada, María Margarita Arregocés-Castillo
- 492 **Mucositis due to methotrexate administration in patients with rheumatoid arthritis**
Lilly Esquivel-Pedraza, Laura Fernández-Cuevas, Yosseline Merari Sánchez-Jiménez, Judith Domínguez-Cherit, Silvia Méndez-Flores

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**. Cerrada de Antonio Maceo 68, colonia Escandón, 11800, Ciudad de México. Tel.: 5678-2811. Correo electrónico: articulos@nietoeditores.com.mx El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista puede ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas sin autorización escrita de sus editores. La suscripción de esta revista forma parte de los servicios que la Sociedad Mexicana de Dermatología y la Academia Mexicana de Dermatología otorgan a los miembros que están al corriente del pago de sus correspondientes anualidades. Impresa en: Roma Color, SA de CV. Pascual Orozco 70, colonia San Miguel Iztacalco, CP 08650, Ciudad de México. Consulte el contenido completo en: www.nietoeditores.com.mx

- 500 **Paniculitis pancreática fulminante**
Luis Miguel Moreno-López, Griselda Montes de Oca-Sánchez, Patricia Mercadillo-Pérez
- 506 **Síndrome de hiperinmunoglobulina E: un desafío diagnóstico**
Milton José Max Rodríguez-Zúñiga, Florencio Cortez-Franco, Eberth Qujjiano-Gomero

514 **RESÚMENES****ARTE**

- 526 ***La pelirroja con blusa blanca* de Toulouse-Lautrec**
Arturo Vargas-Origel, Pablo Campos-Macías

OBITUARIO

- 529 **Dr. Ramón Ruiz-Maldonado (1937-2017)**
María de la Luz Orozco-Covarrubias, María del Mar Saéz de Ocariz-Gutiérrez, Carolina Palacios-López, María Teresa García-Romero, Carola Durán-McKinster

CARTAS AL EDITOR

- 533 **Alerta epidemiológica: infección por *Candida auris***
Claudia Cázares-Núñez, Javier Araiza, Ivonne Arellano, Alexandro Bonifaz
- 537 **Perspectiva dermatológica del prurito urémico: un padecimiento común pero poco reconocido**
Rafael Valdez-Ortiz, Adriana Vergara-Suárez

- 500 **Fulminant pancreatic panniculitis**
Luis Miguel Moreno-López, Griselda Montes de Oca-Sánchez, Patricia Mercadillo-Pérez
- 506 **Hyperimmunoglobulin E syndrome: a diagnostic challenge**
Milton José Max Rodríguez-Zúñiga, Florencio Cortez-Franco, Eberth Qujjiano-Gomero

514 **SUMMARIES****ART**

- 526 ***The redhead in a white blouse* by Toulouse-Lautrec**
Arturo Vargas-Origel, Pablo Campos-Macías

IN MEMORIAM

- 529 **Dr. Ramón Ruiz-Maldonado (1937-2017)**
María de la Luz Orozco-Covarrubias, María del Mar Saéz de Ocariz-Gutiérrez, Carolina Palacios-López, María Teresa García-Romero, Carola Durán-McKinster

LETTERS TO THE EDITOR

- 533 **Epidemiological alert: infection due to *Candida auris***
Claudia Cázares-Núñez, Javier Araiza, Ivonne Arellano, Alexandro Bonifaz
- 537 **Dermatological perspective of uremic pruritus: a common but little recognized disease**
Rafael Valdez-Ortiz, Adriana Vergara-Suárez



ACADEMIA MEXICANA DE DERMATOLOGÍA, A.C.

A G E N D A 2 0 1 7

19-22

NOV

XII Congreso Bienal de
Dermatología
Sede: Hotel Presidente
Intercontinental,
Guadalajara, Jalisco

9

DIC

Sesión cultural y bienvenida
a miembros de nuevo ingreso
Sede: Ciudad de México,
recinto por confirmar



XXVIII CONGRESO MEXICANO DE DERMATOLOGÍA

Qm QUERÉTARO

Del 22 al 26 de mayo de 2018

Por una dermatología siempre joven

CON LA PARTICIPACIÓN DE LAS SIGUIENTES SOCIEDADES HERMANAS:



LO INVITAMOS A ACOMPAÑARNOS

www.dermaqueretaro2018.com



CONGRESO BIENAL
DE
DERMATOLOGÍA



19 al 22
Noviembre
2017

Sede: Hotel Presidente
Intercontinental
Guadalajara



PRESIDENTE
INTERCONTINENTAL.
GUADALAJARA



<http://www.amd.org.mx>

Corticoesteroides tópicos de alta potencia. Medicamentos en busca de regulación

Roberto A Estrada-Castañón¹, Guadalupe Estrada-Chávez², Guadalupe Chávez-López³

High-potency topical steroids. Drugs in search of regulation.

En fechas previas la Academia Nacional de Medicina tuvo a bien organizar una de sus sesiones dedicada a la dermatología, con el título “Grandes problemas de salud de la población mexicana”, entre los temas que se nos invitó a exponer fue la “Proyección de la dermatología en la salud pública”.

Consideramos importante enfocar la atención de las dependencias y autoridades de salud en tres problemas: el primero es la ligereza en la regulación de los procedimientos dermo-cosméticos cuyos resultados iatrogénicos son cada vez más evidentes, pero éste es un tema que merece ser analizado y tratado con especial atención, por separado.

El segundo, de índole muy diferente, es el manejo epidemiológico cada vez más perentorio de la escabiasis; parasitosis cíclica, presente en todo el mundo, que alcanza la asombrosa cifra de 300 millones de personas afectadas, con predominio, como es de esperar, en países en desarrollo. Esto ha motivado la creación de la IACS: *International Association for Control of Scabies*, que efectúa estudios en diferentes países y propone soluciones para su control, que se dificulta enormemente por la falta de información acerca de la causa, sus formas de transmisión y las medidas de control necesarias a nivel familiar que, al ser ignoradas, propician las recaídas constantes y sus complicaciones.

El tercero de los problemas, motivo principal de este editorial, es el uso y abuso de los corticoesteroides de alta potencia, que en nuestro país llega a proporciones alarmantes y que, por desgra-

¹ Presidente de Dermatología Comunitaria A.C.

² Dermatóloga del Hospital General de Acapulco, SS.

³ Dermatóloga-Micóloga, Hospital General de Acapulco. Secretaria de Dermatología Comunitaria A.C.

Correspondencia

Dr. Roberto A Estrada Castañón
restrada_13@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Estrada-Castañón RA, Estrada-Chávez G, Chávez-López G. Corticoesteroides tópicos de alta potencia. Medicamentos en busca de regulación. Dermatol Rev Mex. 2017 nov;61(6):439-440.

cia, es favorecido por el personal de salud que los prescribe con demasiada ligereza, al buscar una forma fácil y rápida de aliviar las intensas molestias que la enfermedad produce prescribiendo principalmente betametasona, mezclada con clotrimazol y gentamicina, cuya administración ha alcanzado enorme popularidad porque además se promociona en la televisión y otros medios publicitarios.

Además de su venta libre, que es barata, con promociones de 2 x 1, produce el alivio temporal en las primeras etapas de la enfermedad. Como lo mencionaba el maestro Latapí, "es una tapadera para la ignorancia de aquel que lo receta" (sic). Como bien sabemos en dermatología, este alivio inicial va seguido de una recaída obligada, al suspender o disminuir el medicamento, pues no se está resolviendo la causa del problema y se encadena así a una secuencia de remisiones y brotes, cada vez de mayor intensidad y en periodos más cortos. Los efectos adversos varían en cada paciente, desde brotes acneiformes, eritema y formación de red vascular e hipertrichosis, hasta lesiones de mayor severidad, como las estrías atróficas lineales irreversibles alrededor de los pliegues, llegando así a su expresión más severa, el síndrome de Cushing, especialmente en los niños con la severidad de manifestaciones diversas que lo acompañan. Como bien lo señaló nuestro recordado colega Ramón Ruiz Maldonado, "la corticoterapia tópica en los niños equivale a la oral en el adulto" (sic).

En escritos anteriores hemos tratado de llamar la atención al respecto, en nuestro medio se hizo un estudio con el objetivo de investigar el grado

de responsabilidad que el personal de salud tiene en su prescripción inadecuada¹ y recientemente, haciendo mención de la grave afectación que esta práctica tiene en la población infantil, especialmente la afectada por escabiasis.²

Lo anteriormente expuesto nos debe llevar a buscar soluciones. Creemos que es responsabilidad de las agrupaciones dermatológicas, sociedades, academias y asociaciones, apoyadas por el organismo con mayor proyección nacional médica, la Academia Nacional de Medicina, para que, al igual que se hizo con la administración indiscriminada de antibióticos, se regule bajo prescripción y vigilancia de los organismos correspondientes la prescripción adecuada de los corticoesteroides tópicos, especialmente los de alta potencia.

Sin caer en la corticofobia, es importante alertar y educar a la población acerca del riesgo potencial que conlleva su administración inadecuada o por tiempo prolongado e insistir infatigablemente al personal de salud, especialmente el de primer nivel de atención, acerca de su prescripción responsable, las indicaciones precisas, sus limitaciones y el modo en que su administración los convierte en una de las herramientas más valiosas del arsenal terapéutico dermatológico.

REFERENCIAS

1. Estrada-Chávez G, Estrada R, Chávez-López G, Armendaris F. Estudio preliminar de la prescripción indiscriminada de corticoesteroides tópicos en medicina general. *Dermatol Rev Mex* 2013;57(6):433-437.
2. Estrada-Chávez G, Estrada CR, Chávez-López G. Misuse of topical steroids in scabies. *Comm Dermatol J* 2017;13:1-12.

Dermatosis frecuentes en pacientes geriátricos hospitalizados en un servicio de medicina interna

Cheirif-Wolosky O¹, Vélez-Muñiz RC², Tinoco-Fragoso F¹, Hernández-Salcedo D³, García-Hidalgo L⁴

Resumen

ANTECEDENTES: el envejecimiento en México es notorio y la mayoría de los pacientes mayores de 65 años tiene por lo menos una dermatosis. Hay pocos estudios acerca de las enfermedades de la piel en ancianos.

OBJETIVO: definir las dermatosis más frecuentes en pacientes geriátricos ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital Ángeles Clínica Londres, así como realizar una breve revisión de la bibliografía.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio transversal descriptivo efectuado de marzo a julio de 2014 en el servicio de Medicina Interna del Hospital Ángeles Clínica Londres, en el que se incluyeron pacientes de la tercera edad a quienes se aplicó un cuestionario y se hizo exploración dermatológica completa.

RESULTADOS: se incluyeron 100 pacientes con edad promedio de 79 años; las dermatosis más frecuentes fueron lentigos solares (66%), xerosis (65%) y púrpura traumática (44%). El fototipo III de Fitzpatrick fue el más común.

CONCLUSIONES: las dermatosis más frecuentes en pacientes geriátricos ingresados a un servicio de medicina interna fueron lentigos solares, xerosis y púrpura traumática.

PALABRAS CLAVE: geriátricos, dermatosis, envejecimiento.

Dermatol Rev Mex 2017 November;61(6):441-448.

Frequent dermatoses in geriatric patients hospitalized at an internal medicine service.

Cheirif-Wolosky O¹, Vélez-Muñiz RC², Tinoco-Fragoso F¹, Hernández-Salcedo D³, García-Hidalgo L⁴

Abstract

BACKGROUND: The aging population in Mexico is notorious and most patients older than 65 years have at least one dermatosis. There are few studies about skin diseases in this group of patients.

¹ Residente de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

² Residente de Dermatología, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México.

³ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

⁴ Dermatóloga.

Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

Recibido: mayo 2017

Aceptado: agosto 2017

Correspondencia

Dra. Orly Cheirif Wolosky
dra.dermaorly@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Cheirif-Wolosky O, Vélez-Muñiz RC, Tinoco-Fragoso F, Hernández-Salcedo D, García-Hidalgo L. Dermatosis frecuentes en pacientes geriátricos hospitalizados en un servicio de medicina interna. Dermatol Rev Mex. 2017 nov;61(6):441-448.

OBJECTIVE: To define the most frequent dermatoses in geriatric patients assisted at Internal Medicine service of Hospital Angeles Clínica Londres, Mexico City, as well as to do a brief review of literature.

MATERIAL AND METHOD: A cross-sectional study was performed from March to July 2014 in the Internal Medicine department of the Hospital Angeles Clínica Londres, Mexico City. We included old patients in whom we applied a questionnaire and complete dermatological examination.

RESULTS: One hundred patients were included with a mean age of 79 years. The most frequent dermatoses in our study population were solar lentigos (66%), xerosis (65%) and traumatic purpura (44%). The most common Fitzpatrick phototype was III.

CONCLUSIONS: The most frequent dermatoses in geriatric patients assisted at an internal medicine service were solar lentigos, xerosis and traumatic purpura.

KEYWORDS: geriatric; dermatoses; aging

¹ Residente de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

² Residente de Dermatología, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México.

³ Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

⁴ Dermatóloga.

Hospital Ángeles Clínica Londres, Ciudad de México.

Correspondence

Dra. Orly Cheirif Wolosky
dra.dermaorly@gmail.com

ANTECEDENTES

La expectativa de vida ha aumentado en todo el mundo, el envejecimiento de la población es notorio sobre todo en los países industrializados, lo que suele atribuirse a la disminución de la natalidad, la disminución de la morbilidad y mortalidad y a las múltiples corrientes migratorias.¹ En 2014 en México la esperanza de vida al nacer era de 74.6 años en promedio y de 77 años en el sexo femenino.² Por este motivo el número de pacientes ancianos y la incidencia de enfermedades dermatológicas en este grupo de pacientes se han incrementado.

El envejecimiento cutáneo se acepta como un hecho determinado genéticamente, pero también como parte de un proceso de deterioro endógeno y exógeno en las células.¹ Los cambios degenerativos y metabólicos que ocurren hacen

a esta población más vulnerable a múltiples afecciones dermatológicas.³

Se han descrito dos tipos de envejecimiento cutáneo: envejecimiento cronológico o innato y fotoenvejecimiento. El envejecimiento cronológico se refiere a la alteración de la función de la piel que ocurre como un proceso fisiológico e inherente a todo ser humano. El fotoenvejecimiento se debe a la exposición a los rayos UV que ocasiona daño a nivel del ADN celular hasta en 75%.⁴

Otros factores que participan en el proceso de envejecimiento son la formación de especies reactivas de oxígeno, disminución en las concentraciones circulantes de estrógenos en mujeres, disminución en la cantidad de agua del estrato córneo y cambio en el contenido lipídico y de aminoácidos, lo que clínicamente se traduce

como xerosis.^{5,6} El número de glándulas sudoríparas también disminuye con la edad, por lo que los ancianos sudan menos en respuesta al calor.³

Asimismo, la falta de conocimiento en el cuidado de la piel, las enfermedades sistémicas crónicas, la polifarmacia, el estrés, el consumo de alcohol, el tabaquismo, el estado socioeconómico, la higiene inadecuada y el estado nutricional terminan afectando la integridad y la función de la piel.^{7,8}

La mayor parte de las dermatosis en este grupo de pacientes no causan complicaciones fatales; sin embargo, por lo general son crónicas y disminuyen la calidad de vida.⁸

El objetivo de este estudio es definir las dermatosis más frecuentes en los pacientes geriátricos ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital Ángeles Clínica Londres de la Ciudad de México, durante un periodo de cinco meses, así como realizar una breve revisión de la bibliografía.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, descriptivo, en el que se incluyeron pacientes mayores de 65 años que fueron ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital Ángeles Clínica Londres de marzo a julio de 2014 y que aceptaron participar en nuestro estudio. Se solicitó la firma de un consentimiento bajo información. Se realizó un cuestionario y exploración física completa de piel y anexos y se tomaron fotografías de las dermatosis más representativas.

RESULTADOS

Se incluyeron 100 pacientes (60 mujeres). El intervalo de edad de los pacientes fue de 65 a 101 años, con edad promedio de 78.61 años. El fototipo de Fitzpatrick se encontró en un

intervalo de I a V, con media de III. Sólo 9 (9%) pacientes refirieron tener algún hábito de fotoprotección diaria, como utilizar protector solar o de tipo físico, como utilizar sombrero o sombrilla al salir al sol y 5 (5%) tuvieron antecedente de algún tipo de cáncer de piel.

Las comorbilidades más frecuentes fueron: hipertensión arterial sistémica (70%), diabetes mellitus tipo 2 (46%), enfermedad renal crónica (35%), cualquier tipo de cáncer (15%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (14%), cirrosis hepática (9%), enfermedad de Parkinson (9%), hipotiroidismo (9%), cardiopatía isquémica (4%) e insuficiencia cardiaca (3%). **Cuadro 1**

La frecuencia de las dermatosis fue variable; las más frecuentes fueron lentigos solares (66%), xerosis (65%), púrpura traumática (44%), insuficiencia venosa periférica (43%), queratosis seborreicas (42%), onicomycosis (42%), alopecia androgenética (39%), prurito (33%), fibromas blandos (29%), nevos o angiomas rubí (25%), nevos melanocíticos adquiridos (15%), hiperplasia sebácea (10%), acantosis nigricans (8%), hipomelanosis en gota (7%), onicodistrofias (7%), úlceras por presión (7%), dermatitis seborreica (4%), infecciones bacterianas, como celulitis,

Cuadro 1. Comorbilidades en los pacientes; n = 100

Comorbilidades*	Núm. (%)
Hipertensión arterial sistémica	70 (70)
Diabetes mellitus 2	46 (46)
Enfermedad renal crónica	35 (35)
Cáncer (cualquier tipo, no dermatológico)	15 (15)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	14 (14)
Cirrosis hepática	9 (9)
Enfermedad de Parkinson	9 (9)
Hipotiroidismo	9 (9)
Cardiopatía isquémica	4 (4)
Insuficiencia cardiaca	3 (3)

*Las comorbilidades son varias en un mismo paciente.

impétigo y erisipela (4%), dermatitis por contacto (2%), queratosis actínica (2%), melanoma acral lentiginoso (1%), carcinoma basocelular (1%) y psoriasis en placas (1%). **Cuadro 2**

DISCUSIÓN

El envejecimiento de la piel es causa importante de morbilidad. La mayoría de los pacientes mayores de 65 años tiene por lo menos una enfermedad cutánea, lo que manifiesta la importancia de transmitir a la población la información necesaria para el cuidado de la piel, así como el

Cuadro 2. Frecuencia de dermatosis en los pacientes; n = 100

Frecuencia de dermatosis*	Núm. (%)
Lentigos solares	66 (66)
Xerosis (Figura 1)	65 (65)
Púrpura senil (Figura 2)	44 (44)
Insuficiencia venosa periférica	43 (43)
Queratosis seborreicas (Figura 3)	42 (42)
Onicomycosis	42 (42)
Alopecia androgenética	39 (39)
Prurito	33 (33)
Fibromas blandos	29 (29)
Nevos rubí	25 (25)
Nevos melanocíticos adquiridos	15 (15)
Hiperplasia sebácea	10 (10)
Acantosis nigricans	8 (8)
Hipomelanosis en gotas	7 (7)
Onicodistrofias	7 (7)
Úlceras por presión (Figura 4)	7 (7)
Dermatitis seborreica	4 (4)
Infecciones bacterianas	4 (4)
Dermatitis por contacto	2 (2)
Queratosis actínicas	2 (2)
Melanoma (Figura 5)	1 (1)
Carcinoma basocelular (Figura 6)	1 (1)
Psoriasis en placas	1 (1)

*Las dermatosis coexisten en un mismo paciente.



Figura 1. Xerosis en pierna.



Figura 2. Púrpura senil de Bateman.

fomento de hábitos de fotoprotección física y la aplicación de fotoprotectores solares.¹

En cuanto a los hábitos de fotoprotección, que incluyen la aplicación de protector solar o el uso de cualquier método de fotoprotección física, se encontró frecuencia de sólo 9% de los pacientes, lo que explicaría la alta frecuencia de datos de fotodaño encontrados, manifestado como lentigos solares, hipomelanosis en gotas, queratosis actínicas y carcinoma basocelular.



Figura 3. Queratosis seborreica.



Figura 4. Úlcera por presión en paciente postrado.



Figura 5. Melanoma acral en paciente geriátrico.

Acorde con lo mencionado en la bibliografía, la xerosis fue el segundo problema dermatológico más frecuente en nuestra población (65%); sin embargo, llama la atención que a pesar de que la xerosis se encontró con tan alta frecuencia, no todos los pacientes referían prurito (33%).

Como consecuencia del adelgazamiento de la piel hay fragilidad capilar, que se manifiesta como púrpura traumática (presente en 44% de los pacientes) que puede exacerbarse por la administración de algunos medicamentos, como



Figura 6. Carcinoma basocelular.

anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, que suelen ser indicados en gran parte de la población geriátrica.

Respecto de las alteraciones encontradas en las uñas, es importante distinguir las infecciones micóticas de la distrofia ungueal, porque muchos pacientes son tratados con antifúngicos de manera errónea. En el paciente anciano disminuye la oxigenación de las uñas, lo que propicia que existan cambios en la forma y el color de la lámina ungueal: las uñas pueden hacerse gruesas o delgadas, con tendencia a figurarse, con alteraciones en la curvatura o cambios de coloración.⁹

A pesar de la alta frecuencia de enfermedades metabólicas, como la diabetes mellitus tipo 2, llama la atención que sólo 8% de los pacientes tenía acantosis nigricans, a diferencia de los fibromas blandos, que afectaron a 29% de los pacientes.

Xerosis y prurito

La xerosis es la manifestación dermatológica más observada en los pacientes geriátricos (39%), se debe a la producción inadecuada de filagrina y a alteraciones lipídicas.⁹ Se exacerba en el in-

vierno por la disminución en la hidratación de la piel, el uso de jabones irritantes, baño con agua caliente y fricción de la piel. Es la responsable del prurito que afecta a 40% de los ancianos. El 60% restante puede asociarse también con alteraciones sistémicas, como enfermedades hepáticas, renales, tiroideas, diabetes mellitus, neuropatía, neoplasias como leucemia o linfoma, policitemia vera, medicamentos como diuréticos e hipolipemiantes o deficiencias vitamínicas.^{9,10} Debemos descartar también el prurito psicogénico, en el que un ciclo de estrés conduce a prurito y viceversa, éste se ha visto en pacientes con depresión, trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo y alcoholismo.³ Entre otras causas de prurito debemos considerar la escabiasis, que es común en asilos o casas de cuidados de ancianos. El prurito representa un reto diagnóstico y terapéutico en este grupo de edad.^{11,12}

El rascado crónico favorece la aparición de eccema o liquen simple crónico, infecciones y dermatitis por contacto.⁴ El tratamiento de la xerosis en ancianos consiste en evitar el baño con agua caliente, baños cortos (menos de 10 minutos), evitar el uso excesivo de jabones irritantes con color, aroma o exfoliantes; pueden recomendarse jabones blancos sin perfume o sustitutos de jabón y lubricación abundante con emolientes inertes o *cold cream* pura, con aplicación después del baño y, si es posible, varias veces al día.^{3,12} En el caso de eccemas agudos o de liquen simple crónico pueden agregarse corticoesteroides tópicos y, para disminuir el prurito, antihistamínicos de nueva generación que no atraviesen la barrera hematoencefálica (para evitar la somnolencia); en casos graves podemos agregar ansiolíticos y antidepressivos.^{10,13}

Úlceras por presión

Son de las dermatosis más frecuentes en ancianos, sobre todo en los que están postrados en cama,

diabéticos, obesos, con enfermedad renal crónica o inmunosuprimidos.¹ Afectan las prominencias óseas secundario a isquemia y daño de tejido que es más lábil debido a la xerosis. La prevalencia de éstas en asilos es de 2 a 23% y la incidencia de aparición de una nueva úlcera en un periodo de seis meses es de aproximadamente 12%.^{8,9} La prevención es esencial, deben realizarse cambios frecuentes de posición, evitando el contacto de piel con piel y hacer exploración diaria de la misma. El riesgo debe evaluarse en todo paciente que ingresa a cualquier establecimiento de salud.¹ El tratamiento varía según el grado; sin embargo, en todos los pacientes es necesario valorar el estado nutricional.⁹ Las úlceras crónicas generalmente están colonizadas por múltiples bacterias, siempre debe descartarse infección sobreagregada.¹⁴

Púrpura senil o actínica

La piel geriátrica se adelgaza como resultado de la pérdida de fibras de colágena, elásticas y tejido graso; aunado a la fragilidad de los vasos sanguíneos, se favorece la extravasación de eritrocitos con traumatismos mínimos que se manifiesta por manchas purpúricas principalmente en los brazos y los antebrazos. Otras causas de lesiones purpúricas en este grupo de pacientes pueden ser las secundarias a trombocitopenia, defectos vasculares y reacciones a fármacos.^{3,15}

Infecciones por bacterias

Las infecciones bacterianas, como celulitis, erisipela e impétigo, que afectaron a 4% de nuestra población de estudio, se relacionan con insuficiencia venosa periférica. Es imprescindible el cuidado de la piel y el tratamiento de la insuficiencia venosa para prevenirlas. Los patógenos comunes son *Staphylococcus aureus* y el estreptococo beta hemolítico.⁹

El impétigo y la foliculitis también pueden afectar a los ancianos, son causadas por estafilococo, a

diferencia de la población pediátrica en la que el principal patógeno es el estreptococo.³

Infecciones por hongos

Entre las más frecuentes está la onicomicosis, causada por dermatofitos como *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* o *Epidermophyton floccosum*; es más prevalente en pacientes de sexo masculino.¹³ Afecta a 40% de los pacientes mayores de 60 años.¹⁵

Las infecciones por *Candida albicans* también son comunes, sobre todo en espacios intertriginosos, como el área inguinal, anogenital, áreas de flexión, pliegue submamario y región perioral; suelen ser un signo de descompensación metabólica o afecta a pacientes con inmunosupresión.⁸

Tumores benignos y malignos

La población geriátrica es el grupo de edad en el que las neoplasias de piel ocurren más comúnmente. Entre los tumores benignos más comunes están las queratosis seborreicas que se manifiestan habitualmente en la cara, el tronco o las extremidades proximales y que son neoformaciones pigmentadas de aspecto verrugoso; pueden retirarse con curetaje o electrocirugía.¹⁶ Otras lesiones benignas comunes son los fibromas blandos o acrocordones que por lo general aparecen en el cuello o las axilas y que se asocian con diabetes mellitus y obesidad.

Los nevos o hemangiomas rubí son otros tumores benignos comúnmente encontrados en sujetos ancianos o en pacientes con enfermedad hepática.³

Entre los tumores malignos podemos encontrar frecuentemente al carcinoma basocelular. Las queratosis actínicas también son comunes en la población geriátrica (en este estudio representa-

ron 2%); siempre se acompañan de otros datos de fotodaño.¹⁶

CONCLUSIONES

Las enfermedades dermatológicas no suelen ser mortales; sin embargo, contribuyen a afectar de manera importante la calidad de vida y requieren atención médica oportuna. Este estudio aporta información valiosa acerca de la frecuencia de las enfermedades dermatológicas en los pacientes geriátricos hospitalizados en un servicio de medicina interna de un hospital privado en la Ciudad de México.

Agradecimientos

Agradecemos al servicio de enseñanza del Hospital Ángeles Clínica Londres por permitirnos realizar el proyecto, así como al titular del curso de Medicina Interna, el Dr. Daniel Hernández Salcedo. También agradecemos al Dr. Carlos Gutiérrez Cirlos por la revisión del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Torras H, Lecha M. Envejecimiento y fotoenvejecimiento cutáneo. Tratamiento. En: Torres V, Camacho F, Mihm M, González S, Jurado F, Sánchez-Carpintero I., *Dermatología práctica ibero-latinoamericana. Atlas, enfermedades sistémicas asociadas, dermocosmética y terapéutica*. Segunda edición. Tomo II. México: Encuentros Científicos académicos SC; 2012;118.1-12
2. Esperanza de Vida [database de internet]. México: 2016 [acceso febrero 2017] [1 página]. Disponible en: <http://cuentame.inegi.org.mx/poblacion/esperanza.aspx?tema=P>
3. Jafferany M, Huynh TV, Silverman MA, Zaidi Z. Geriatric dermatoses: a clinical review of skin diseases in an aging population. *Int J Dermatol* 2012;51:509-522.
4. Hashizume H. Skin aging and dry skin. *J Dermatol* 2004;31:603-609.
5. Bilgili SG, Karadag AS, Ozkol HU, Calka O, Akdeniz N. The prevalence of skin diseases among the geriatric patients in Eastern Turkey. *J Pak Med Assoc* 2012;62:535-539.
6. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Characteristics of the aging skin. *Adv Wound Care* 2013;2:5-10.
7. Martínez G, Guerra MM. Dermatitis frecuentes en pacientes geriátricos de la ciudad de Matanzas. *Rev Med Electrón* 2012;34:309-320.
8. Norman RA. Geriatric dermatology. *Dermatol Ther* 2003;16:260-268.
9. Yaar M, Gilchrist BA. Aging of skin. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller A S, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw Hill, 2008;963-973.
10. Patel T, Yosipovitch G. The management of chronic pruritus in the elderly. *Skin Therapy Lett* 2010;15:5-9.
11. Smith DR, Sheu HM, Hsieh FS, Lee YL, Chang SJ, Guo YL. Prevalence of skin diseases among nursing home patients in southern Taiwan. *Int J Dermatol* 2002;41:754-759.
12. White-Chu EF, Reddy M. Dry skin in the elderly: Complexities of a common problem. *Clin Dermatol* 2011;29:37-42.
13. Yalçın B, Tamer E, Toy GG, Oztas P, Hayran M, Allin N. The prevalence of skin diseases in the elderly: analysis of 4099 geriatric patients. *Int J Dermatol* 2006;45:672-676.
14. Compton GA. Bacterial skin and soft tissue infections in older adults. *Clin Geriatr Med* 2013;29:443-459.
15. Saul A, González A. *Dermatología y medicina interna*. En: Saúl A, Arellano I, Peniche A. *Lecciones de Dermatología de Saúl*. 15^a ed. México: Méndez Editores, 2008;705-715.
16. Zalaudek I, Lallas A, Longo C, Moscarella E, et al. Problematic lesions in the elderly. *Dermatol Clin* 2013;31:549-564.

Cuantificación de linfocitos TCD4+ y TCD8+ y células NK en eumicetomas

Palma-Ramos A¹, Castrillón-Rivera LE¹, Castañeda-Sánchez JI¹, Paredes-Rojas A¹, Mendoza-Pérez F², Vega-Memije ME³, Arenas-Guzmán R⁴

Resumen

ANTECEDENTES: en el micetoma eumicético, en etapas tempranas de la infección, los fagocitos mononucleares liberan citocinas IL-1, TNF- α y TGF- β en los sitios del reconocimiento antigénico, seguido de la presentación de antígeno en ganglio, se activan los linfocitos TCD4+(H1), que son células productoras de INF- γ , mismas que, junto con los linfocitos CD8+ y las células NK, contribuyen a la activación de macrófagos, que atraen y activan neutrófilos en el sitio de la infección.

OBJETIVO: identificar y cuantificar las poblaciones de linfocitos con fenotipos CD4+ (T cooperadores), CD8+ (T citotóxicos) y células NK (citocidas naturales) productoras de INF- γ , presentes en biopsias de pacientes con diagnóstico de eumicetoma.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio observacional y transversal, efectuado de abril a noviembre de 2016, en el que se utilizaron cortes histológicos de biopsias de seis pacientes con eumicetomas, se realizaron tres cortes por muestra. A partir de técnicas histológicas, se obtuvieron tres cortes de cada muestra, la primera laminilla se tiñó con la técnica de hematoxilina-eosina, la segunda se utilizó para la determinación de células con perfil CD4+ usando técnicas de inmunofluorescencia y la tercera para la determinación de células con perfil CD8+ y NK, para tal efecto se utilizaron los anticuerpos marcados con fluorocromos anti-human CD4-FITC, anti-human CD8-FITC y anti-human CD56, conjugado Tri-Color.

RESULTADOS: se identificó la presencia de las tres estirpes de linfocitos estudiados en los cortes de biopsias de eumicetomas; sin embargo, los porcentajes de células cuantificadas fueron muy diferentes, en seis cortes histológicos se encontró 97% de linfocitos TCD4+, 1% de linfocitos TCD8+ y 2 % de células NK.

CONCLUSIÓN: de las poblaciones cuantificadas en las biopsias provenientes de pacientes con diagnóstico de eumicetoma, la más abundante correspondió a los linfocitos TCD4+.

PALABRAS CLAVE: eumicetoma, inmunofluorescencia, subpoblaciones de linfocitos T.

¹ Laboratorio de Inmunobiología.

² Laboratorio de Biología Experimental. Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, Ciudad de México.

³ Servicio de Dermatología.

⁴ Sección de Micología. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

Recibido: mayo 2017

Aceptado: julio 2017

Correspondencia

Dr. Alejandro Palma Ramos
alpalma@correo.xoc.uam.mx

Este artículo debe citarse como

Palma-Ramos A, Castrillón-Rivera LE, Castañeda-Sánchez JI, Paredes-Rojas A y col. Cuantificación de linfocitos TCD4+, TCD8+ y células NK en eumicetomas. Dermatol Rev Mex. 2017 nov;61(6):449-456.

Dermatol Rev Mex 2017 November;61(6):449-456.

Quantification of TCD4+ and TCD8+ lymphocyte and NK cells in eumycetomas.

Palma-Ramos A¹, Castrillón-Rivera LE¹, Castañeda-Sánchez JI¹, Paredes-Rojas A¹, Mendoza-Pérez F², Vega-Memije ME³, Arenas-Guzmán R⁴

Abstract

BACKGROUND: In mycetoma, in the early stages of fungal infection, mononuclear phagocytes release IL-1, TNF- α and TGF- β cytokines at antigen recognition sites, followed by the presentation of antigen into lymph node, TCD4+(H1) lymphocytes are activated, which are producer cells of INF- γ , which together with TCD8+ lymphocytes and NK cells contribute to the activation of macrophages, which attract and activate neutrophils at the site of infection.

OBJECTIVE: To identify and quantify lymphocyte populations with CD4+ (helper T), CD8+ (cytotoxic T), and NK cells (natural killer) cells producing INF- γ , present in biopsies of patients diagnosed with eumycetoma.

MATERIAL AND METHOD: An observational and cross-sectional study was done from April to November 2016, with histological sections of biopsies of six patients with eumycetomas, three cuts were made per sample. From histological techniques, three sections of each sample were obtained, the first lamella was stained with hematoxylin-eosin technique, the second one was used for the determination of cells with CD4+ profile using immunofluorescence techniques and the third for the determination of cells with a CD8+ and NK profile. Anti-human CD4-FITC, anti-human CD8-FITC and anti-human CD56, Tri-Color conjugate labeled antibodies were used.

RESULTS: The presence of the three strains studied in the biopsy sections of eumycetomas was found, although the percentages of quantified cells were very different; in the six histological sections, 97% of TCD4+ cells were found, 1% of TCD8+ lymphocytes and 2% of NK cells.

CONCLUSION: Of the populations quantified in biopsies from patients diagnosed with eumycetomas, the most abundant corresponded to TCD4+ lymphocytes.

KEYWORDS: eumycetoma; immunofluorescence; T lymphocyte subpopulations

¹ Laboratorio de Inmunobiología.

² Laboratorio de Biología Experimental. Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, Ciudad de México.

³ Servicio de Dermatología.

⁴ Sección de Micología. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

Correspondence

Dr. Alejandro Palma Ramos
alpalma@correo.xoc.uam.mx

ANTECEDENTES

El micetoma es un síndrome anatomoclínico crónico, caracterizado por tumefacción, fístulas y gránulos (microcolonias de los agentes etiológicos).^{1,2} El progreso de la enfermedad puede llegar a afectar tejido óseo, causando deformación del miembro asociado. El eumicetoma es causado por más de 30 especies de hongos filamentosos, septados, hialinos o dematiáceos, aislados de tierra, detritus vegetal, madera y plantas. De acuerdo con la apariencia de los gránulos se clasifican en:

- Eumicetoma de gránulos blancos, los agentes principales son: *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium apiospermum*), *Acremonium* spp y *Fusarium* spp. Otras especies encontradas son: *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus flavus*. Algunos dermatofitos (*Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis*) también pueden causar eumicetomas.
- Eumicetoma de gránulos negros, los agentes principales son: *Madurella mycetomatis*, *Trematosphaeria grisea* (antes *Madurella grisea*) y *Exophiala janselmai*. Otros agentes relacionados son: *Cladophialophora* spp, *Curvularia* spp y *Phialophora verrucosa*.³⁻⁵

El eumicetoma representa 3.4% de los micetomas en México, de ellos, las especies más frecuentes son *Trematosphaeria grisea* y *Madurella mycetomatis*,⁶ forma parte de las micosis subcutáneas que se entienden como infecciones micóticas que afectan principalmente al tejido subcutáneo.⁷ Las tasas de mortalidad varían entre 4 y 10% en infecciones localizadas y pueden ser tan altas como 83 a 94% en la enfermedad diseminada;⁸ en los eumicetomas se identifican hifas de 4 a 5 micras de diámetro y sobrevienen vesículas en la periferia del grano. El estudio histopatológico se caracteriza por un granu-

loma supurativo,⁹ los hongos son reconocidos por las células del sistema inmunitario innato (por ejemplo células dendríticas y macrófagos), que unen componentes de las paredes fúngicas gracias a los receptores que reconocen patrones (PRR) expresados en la superficie de las células. Los receptores de lectina tipo C (o CLR, como la dectina-1) son particularmente importantes en la inmunidad antifúngica, aunque otros, como los TLRs (receptores tipo Toll), también son importantes. Cuando los receptores que reconocen patrones reconocen a un hongo, producen señales a través de colas intracelulares o moléculas asociadas (FcR γ), lo que resulta en fagocitosis, iniciación de mecanismos de destrucción (por ejemplo, producción de especies reactivas de oxígeno) y contribuyen al desarrollo de respuestas inmunitarias adaptativas. La inmunidad adaptativa frente a hongos sólo se conoce parcialmente, aunque al parecer las células TCD4+, que producen IFN- γ (Th1) o IL-17 (Th17) son los mayores protectores contra las infecciones fúngicas porque ayudan a las células innatas efectoras, como neutrófilos y macrófagos, a la correcta destrucción.¹⁰

En eumicetomas causados por *Madurella mycetomatis* se han encontrado tres tipos de reacción inflamatoria,¹¹ la reacción tipo I se distingue por una zona de neutrófilos que rodean al grano, una zona intermedia de macrófagos, células gigantes y una zona periférica que contiene linfocitos y células plasmáticas. La reacción tipo II no tiene la zona de neutrófilos y el grano está rodeado por macrófagos y células gigantes. La reacción tipo III consiste en un granuloma epitelioides discreto, con células gigantes tipo Langhans, sin granos bien formados;¹² mediante técnicas de inmunohistoquímica se ha demostrado que la reacción tipo I es positiva para CD15 (neutrófilos) en la zona que rodea al grano; la zona intermedia es positiva para CD68 (macrófagos) y CD3 (linfocitos T), mientras que la zona periférica contiene células CD20+ (linfocitos B). Se demostró la existencia

de IgG, IgM y complemento en la superficie de los granos y en los filamentos que le rodean. Los neutrófilos y macrófagos recluidos en la lesión por el complemento participan en el ataque al grano. El perfil de citocinas en la lesión y en los ganglios linfáticos regionales corresponde a IL-4 e IL-10 provenientes de las células Th2.¹³

Las células T cooperadoras específicas del antígeno pueden ser principalmente de dos tipos: Th1 y Th2, de acuerdo con las citocinas que produzcan y su función efectora. La diferenciación a células Th1, que producen IL-2, IFN- γ y linfotóxina, es estimulada por la IL-12 e IFN- γ ; mientras las células Th2 producen IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, dependientes de IL-4. El IFN- γ es representativo de las citocinas del tipo Th1 y un inhibidor del crecimiento de las células Th2. La IL-10 es una citocina con actividad antiinflamatoria.¹⁴

El objetivo de este trabajo es identificar y cuantificar las poblaciones de linfocitos con fenotipos CD4+ (T cooperadores), CD8+ (T citotóxicos) y NK (citocidas naturales) productoras de IFN- γ , presentes en biopsias de eumicetomas humanos, mediante microscopía de fluorescencia.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional y transversal efectuado con una muestra por conveniencia en seis cortes histopatológicos proporcionados por el servicio de Dermatopatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. El estudio se realizó de abril a noviembre de 2016.

Biopsias

Se utilizaron cortes histológicos de biopsias de seis pacientes con diagnóstico de eumicetoma: tres casos causados por *Madurella mycetomatis* y tres por *Acremonium*, en los que el agente etiológico fue tipificado por histología, con promedio de cinco años de evolución de la enfermedad.

Diagnóstico histológico

En los pacientes con diagnóstico de micetoma, se observó acantosis y papilomatosis, con infiltrado denso que ocupaba la dermis media y profunda constituida por microabscesos de polimorfonucleares rodeados por linfocitos, histiocitos y numerosos vasos neoformados.

Técnica histológica

Se obtuvieron tres cortes histológicos de cada biopsia. Uno se tiñó con hematoxilina-eosina para identificar al eumicetoma.¹⁵ En el segundo y tercer corte se hizo el análisis *in situ* con anticuerpos monoclonales marcados con anti-CD4+ humano fluoresceína (FITC), anti-CD8+ humano fluoresceína (FICT) y anti-humano CD56 conjugado Tri-Color, observados en fluorescencia con una lámpara de argón de 50 W con longitudes de onda que abarcaran 530 nm (FITC) y 585 nm (PE).

Para desparafinar, los cortes se sometieron sucesivamente a baños con xilol (10 minutos), xilol-alcohol absoluto (5 minutos), alcohol absoluto (5 minutos), alcohol de 96° (5 minutos), alcohol de 70° (5 minutos) y agua destilada (5 minutos). Para el diagnóstico de micetoma se realizaron las tinciones por hematoxilina-eosina.

Epifluorescencia *in situ*

Las muestras desparafinadas son hidratadas con PBS 1X (pH 7.4) durante cinco minutos; se bloquearon con PBS-gelatina (0.05%) durante cinco minutos y se procedió a realizar los marcajes con los anticuerpos específicos: anti-human CD4+FITC catálogo número MHCD0401 (CALTAG Laboratories), anti-human CD8+FITC catálogo número 300906 (BioLegend) y anti-human CD56 conjugado Tri-Color (Invitrogen), que fueron diluidos 1:100 en solución de fosfatos (PBS gelatina); las muestras con los anticuerpos

se incubaron durante una hora a temperatura ambiente en cámara húmeda y posteriormente se incubaron 24 horas más a 4°C; todas las laminillas se lavaron con PBS 1X cinco veces y se montaron con una gota de glicerol-PBS (9:1) en cubreobjetos limpios para su posterior observación en microscopio de fluorescencia (Zeiss Inc.).

Cuantificación celular

Se contaron 100 células en cada corte y se identificaron las poblaciones de linfocitos marcadas.

RESULTADOS

En los cortes teñidos con hematoxilina-eosina (H-E) de eumicetomas (con granos negros), se identificaron granos de color marrón, con adherencia de neutrófilos en la superficie característicos de *Madurella mycetomatis* (**Figura 1**); se efectuó el marcaje en el que los linfocitos CD4+ se observaron de color verde (FITC, **Figura 2**), los linfocitos TCD8+ también se observaron en verde, pero en otro corte (**Figura 3**) y las células NK en naranja rojizo (**Figura 4**).

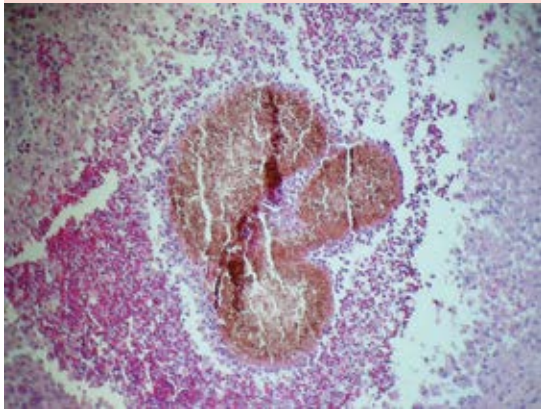


Figura 1. Micetoma por *Madurella mycetomatis* (grano negro), teñido con H-E observado a 10X.

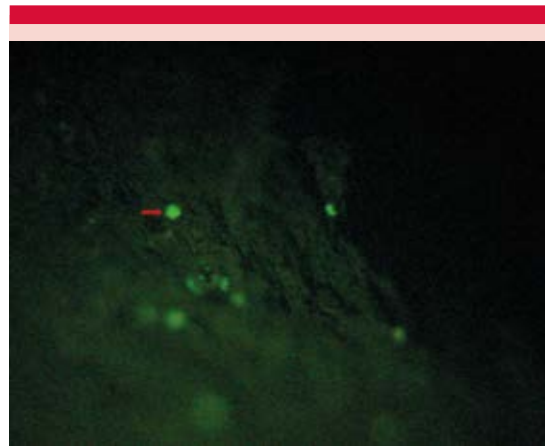


Figura 2. Micetoma por *Madurella mycetomatis* (grano negro). Linfocitos TCD4+ marcados con anticuerpo anti-CD4+ fluoresceína (FITC), 40X.

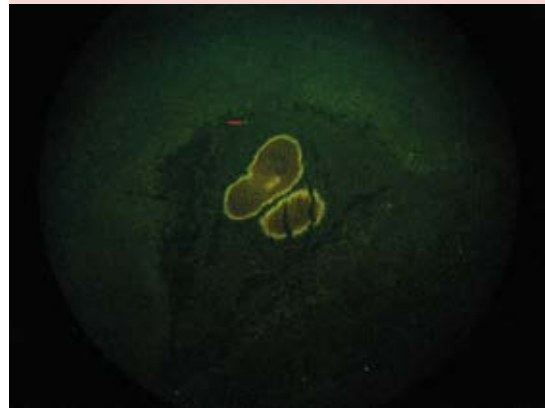


Figura 3. Micetoma por *Madurella mycetomatis* (grano negro). Linfocitos TCD8+ marcados con anticuerpo anti-CD8+ fluoresceína (FITC), 10X.

En los cortes teñidos con H-E de eumicetomas (con granos blancos), se identificó *Acremonium* (**Figura 5**) y al efectuar el marcaje de los linfocitos se observó la marca de los CD4+ en verde (FITC, **Figura 6**), los linfocitos TCD8+ también se observaron en verde, pero en otro corte (**Figura 7**) y las células NK en naranja (**Figura 8**).

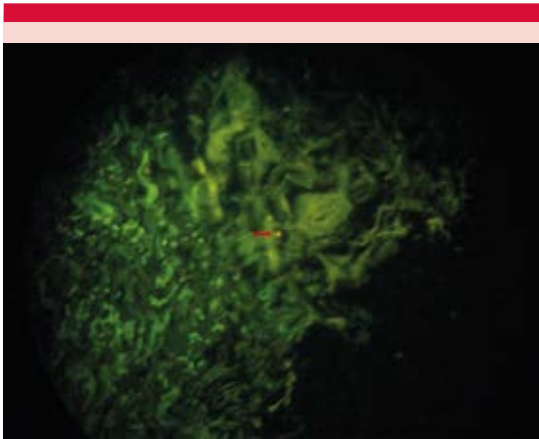


Figura 4. Micetoma por *Madurella mycetomatis* (grano negro). Linfocitos NK marcados con anticuerpo anti-CD56 conjugado Tri-Color 40X.

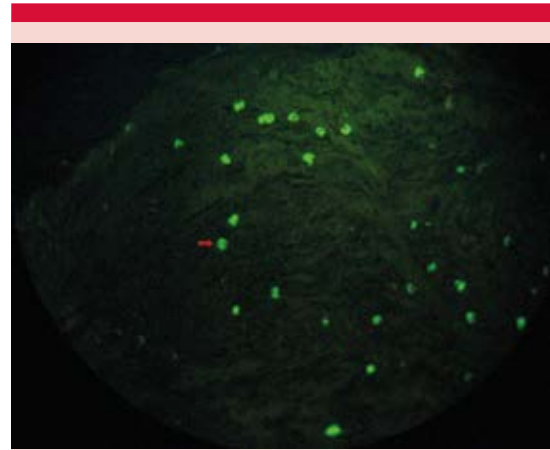


Figura 6. Eumicetoma por *Acremonium* (grano blanco). Linfocitos TCD4+ marcados con anticuerpo anti-CD4+ fluoresceína (FITC) 40X.

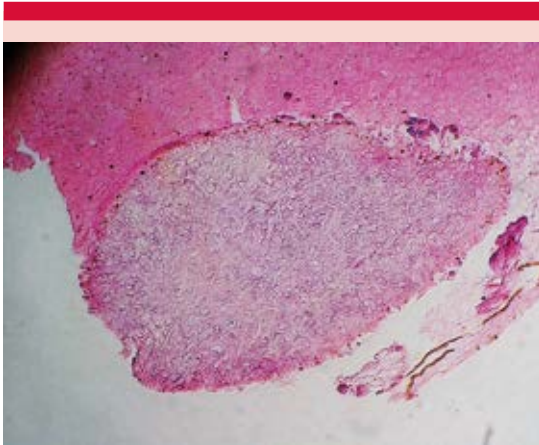


Figura 5. Eumicetoma por *Acremonium* (grano blanco) teñido con H-E observado a 10X.

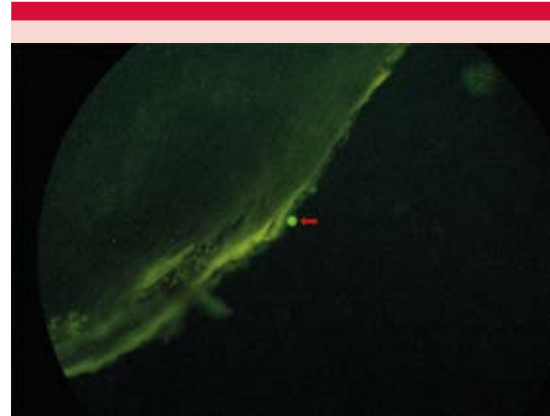


Figura 7. Eumicetoma por *Acremonium* (grano blanco). Linfocitos TCD8+ marcados con anticuerpo anti-CD8+ fluoresceína (FITC) 40X.

Al contar 100 células en cada corte se identificaron las poblaciones de linfocitos marcadas (**Cuadro 1**); se observó la relación entre las células TCD4+, TCD8+ y NK en cada eumicetoma, ya sea de granos negros o blancos.

En los eumicetomas estudiados hubo 97% de linfocitos TCD4+, 1% de linfocitos TCD8 y 2% de células NK.

DISCUSIÓN

De acuerdo con la clasificación propuesta por Fahal en 2003,¹³ los micetomas se ubicarían en una reacción del tipo I, que se distingue porque el grano está casi siempre rodeado por una capa de leucocitos polimorfonucleares. En el interior, la mayor parte son neutrófilos y están en contacto con la superficie del grano, y



Figura 8. Eumicetoma por *Acremonium* (grano blanco), células NK marcadas con anticuerpo anti-CD56 conjugado Tri-Color 10X.

en algunas ocasiones lo penetran causando su fragmentación. La zona contigua está compuesta por macrófagos, linfocitos, células plasmáticas y escasos neutrófilos. Ésta es la zona que se utilizó en este trabajo para buscar la mayor cantidad de linfocitos e identificarlos por medio del marcaje y fluorescencia. Se observó una gran diferencia en el número de leucocitos encontrados porque los eumicetomas causados por *Madurella mycetomatis* y los causados por *Acremonium* tienen alto porcentaje de linfocitos CD4+ y muy pocos linfocitos de las otras subpoblaciones analizadas (CD8+ y NK). Estas proporciones son importantes porque existen dos tipos de

linfocitos T: los linfocitos TCD4+ y los TCD8+ (CTL), de los que la estirpe CD4+ se divide en linfocitos Th1 y Th2. Los clones Th1 sintetizan IL-2, IFN- γ y linfotóxina (LT). Su expresión no se identifica en los clones Th2, porque éstos sólo sintetizan cantidades medibles de IL-4, IL-5 y probablemente IL-6. El IFN- γ es importante en la regulación de la respuesta inmunitaria porque estimula la actividad bactericida de los fagocitos, la presentación de antígeno unido al complejo principal de histocompatibilidad de clases I y II y dirige la interacción endotelio-leucocito.

En la etapa temprana de la infección, los fagocitos mononucleares liberan citocinas como IL-1, TNF- α y TGF- β en los sitios del reconocimiento antigénico. Estas interleucinas inducen la secreción de citocinas quimiotácticas IL-8 y proteína quimiotáctica de monocitos por las células estromales y la expresión de moléculas de adhesión ELAM-I e ICAM-I en las células endoteliales, para iniciar la acumulación de neutrófilos, células NK (producen IFN- γ y macrófagos (IL-12, IL-10, IL-15 e IL-18), para activar los linfocitos T y B (células de la respuesta inmunitaria específica) y así eliminar el antígeno del tejido blanco.¹⁶

El eumicetoma es un proceso inflamatorio crónico con abundancia de neutrófilos. Este fenómeno puede deberse a la activación de macrófagos por el IFN- γ secretado por las células CD4+ (Th1), TCD8+ y NK presentes en las lesiones.

Cuadro 1. Cuantificación de linfocitos TCD4+, TCD8+ y NK en 100 células contadas en cada uno de seis cortes histológicos de eumicetomas, tres de granos negros (*Madurella mycetomatis*) y tres de granos blancos (*Acremonium*)

Muestra	CD4+	CD8+	NK (CD56)	Grano
1	97	0	3	Negro
2	92	2	6	Negro
3	95	2	3	Blanco
4	100	0	0	Blanco
5	97	0	3	Negro
6	99	1	0	Blanco

CONCLUSIÓN

De las poblaciones cuantificadas en las biopsias provenientes de pacientes con diagnóstico de eumicetoma, la más abundante correspondió a los linfocitos TCD4+.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado a través del proyecto CONACyT número SEP-CB-2015-01-258735.

REFERENCIAS

1. Fahal A, Mahgoub ES, Hassan AME, Rahman AM. Mycetoma in the Sudan: An update from the Mycetoma Research Centre, University of Khartoum, Sudan. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9(3):1-19.
2. Ahmed AO, Displaces N, Leonard P, Goldstein F, De Hoog S, Verbrugh H, Belkum A. Molecular detection and identification of agents of eumycetoma: detailed report of two cases. *J Clin Microbiol* 2003;41(12):5813-5816.
3. Carrasco-Zuber JE, Navarrete-Dechent C, Bonifaz A, Fich F, Vial-Letelier V, Berroeta-Mauriziano D. Afectación cutánea en las micosis profundas: una revisión de la literatura. Parte 1: micosis subcutáneas. *Actas Dermosifiliogr* 2016;107:806-815.
4. Isa-Isa R, Arenas R. Micosis superficiales subcutáneas y pseudomicosis en República Dominicana, Graphimed, Mexico 2009;9(2):26-32.
5. Welsh O, Arenas R. Subcutaneous mycoses. *Clin Dermatol* 2012;30:367-8.
6. López-MR, Méndez-TL, Bonifaz A, Arenas GR y col. Actualización de la epidemiología del micetoma en México. Revisión de 3,933 casos. *Gac Méd Méx* 2013;149:586-592.
7. Arenas GR, Moreno CG, Welsh O. Classification of subcutaneous and systemic mycoses. *Clin Dermatol* 2012;30:369-371.
8. Gonzalez ST, Pritt B, Lawrence E, Gibson L, Nneka I. Diagnosis of deep cutaneous fungal infections: Correlation between skin tissue culture and histopathology. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(2):293-301.
9. Hay RJ. Agents of eumycotic mycetomas in to play. Wilson's microbiology and microbial infections. En: Ajello L, Hay RJ, editors. Vol. 4. Nueva York: Oxford University Press, 1998;488-96.
10. Miró MS, Vigezzi C, Rodríguez E, Icely PA, et al. Innate receptors and IL-17 in the immune response against human pathogenic fungi. *Rev de la Fac de Cien Méd* 2016;73(3):188-196.
11. Fahal AH, El-Hassan AM, Bela Veress. Cell phenotypes, immunoglobulins and complement in lesions of eumycetoma caused by *Madurella mycetomatis*. *Sudanese J Dermatol* 2006;4(1):2-5.
12. Fahal AH, El Toum EA, Gumaa SA, Maghoub ES, El-Hassan AM. Host tissue reaction to *Madurella mycetomatis*: new classification. *J Med Vet Mycol* 1995;33:103-106.
13. Fahal AH. Mycetoma: a thorn in the flesh. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004;98:3-11.
14. Sasaki S, Nishikawa S, Miura T, Mizuki M, et al. Interleukin-4 and interleukin-10 are involved in host resistance to *Staphylococcus aureus* infection through regulation of gamma interferon. *Infect Immun* 2000;68:2424-2430.
15. Cormack DH. La histología y sus métodos de estudio. En: *Histología de HAM*. México: Interamericana, 1987;1-28.
16. Hernández-Urzúa MA, Alvarado-Navarro A. Interleucinas e inmunidad innata. *Rev Biomed* 2001;12:272-80.

Manifestaciones cutáneas en pacientes con diabetes mellitus en un centro de atención primaria en Ecuador

Barrera-Guarderas F^{1,2}, Santacruz-Guzmán G^{1,3}, Zambrano-Costales M⁴, Serrano-Dueñas M^{1,5}, Gordillo-Altamirano F¹, Palacios-Álvarez S^{1,6}

Resumen

ANTECEDENTES: la diabetes mellitus es un gran problema de salud pública y muchas alteraciones de la piel se han asociado con ella.

OBJETIVO: determinar la prevalencia de manifestaciones cutáneas en pacientes con diabetes y su correlación con el control metabólico, adecuado o no, lo que nunca se ha estudiado en pacientes ecuatorianos.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio transversal analítico, realizado de octubre de 2015 a marzo de 2016, que incluyó una población de pacientes con diabetes tipo 2 de un centro de atención primaria en Quito, Ecuador. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a uno de tres dermatólogos certificados para una evaluación completa. Las variables clínico-demográficas se obtuvieron de las historias clínicas y se midió la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA1c) de todos los pacientes para identificarlos como bien controlados (HbA1c \leq 7%) o mal controlados (HbA1c $>$ 7%). La comparación de la prevalencia de trastornos cutáneos entre grupos se realizó con la prueba χ^2 de Yates.

RESULTADOS: se incluyeron 267 pacientes con diabetes tipo 2; 97% de los pacientes tenía al menos un trastorno cutáneo y se identificaron 32 diferentes trastornos. Las anomalías cutáneas más prevalentes fueron: onicomiosis (45%), acrocordones (42%) y xerosis (39%). El 41% de la población tuvo buen control metabólico según su concentración de HbA1c. La onicomiosis fue el único trastorno con prevalencia significativamente mayor en los pacientes mal controlados ($p = 0.04$).

CONCLUSIONES: los problemas de la piel, especialmente las infecciones micóticas, están presentes en la gran mayoría de pacientes con diabetes. Estos problemas son fáciles de evaluar durante el examen físico. El control metabólico adecuado podría proteger a los pacientes con diabetes de la onicomiosis.

PALABRAS CLAVE: diabetes mellitus, onicomiosis, Ecuador.

¹ Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE).

² Centro de Salud Chimbacalle, Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

³ Servicio de Dermatología, Hospital General San Francisco de Quito, Ecuador.

⁴ Facultad de Medicina, Universidad Internacional del Ecuador, Quito, Ecuador.

⁵ Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

⁶ Centro de la Piel (CEPI), Quito, Ecuador.

Recibido: mayo 2017

Aceptado: julio 2017

Correspondencia

Dr. Francisco Barrera Guarderas
bfarmapuce@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Barrera-Guarderas F, Santacruz-Guzmán G, Zambrano-Costales M, Serrano-Dueñas M y col. Manifestaciones cutáneas en pacientes con diabetes mellitus en un centro de atención primaria en Ecuador. Dermatol Rev Mex. 2017 nov;61(6):457-473.

Dermatol Rev Mex 2017 November;61(6):457-473.

Cutaneous manifestations in patients with diabetes mellitus in a primary health care centre in Ecuador

Barrera-Guarderas F^{1,2}, Santacruz-Guzmán G^{1,3}, Zambrano-Costales M⁴, Serrano-Dueñas M^{1,5}, Gordillo-Altamirano F¹, Palacios-Álvarez S^{1,6}

Abstract

BACKGROUND: Diabetes mellitus is a major public health problem and many skin conditions have been associated with it.

OBJECTIVE: To determine the prevalence of skin conditions in patients with diabetes, and its correlation with adequate metabolic control or lack thereof, which have never been studied in Ecuadorian patients.

MATERIAL AND METHOD: An analytical cross-sectional study was done from October 2015 to March 2016 with a population of patients with type-2 diabetes from a primary health care centre in Quito, Ecuador. Patients were randomly assigned to one of three certified dermatologists for a complete evaluation. Clinical and demographic variables were obtained from the medical files and the level of glycosylated haemoglobin (HbA1c) was measured in all patients to categorise them as well controlled ($HbA1c \leq 7\%$) or poorly controlled ($HbA1c > 7\%$). The prevalence of skin conditions between groups was compared using Yates' χ^2 test.

RESULTS: There were included 267 patients with type-2 diabetes; 97% of patients presented at least one skin condition, and 32 different conditions were identified. The most prevalent cutaneous abnormalities were onychomycosis (45%), acrochordons (42%) and xerosis (39%); 41% of the population was considered to have adequate metabolic control as per the value of HbA1c. Onychomycosis was the only skin disease that had a significantly higher prevalence in poorly controlled patients ($p = 0.04$).

CONCLUSIONS: Skin problems, especially fungal infections, are present in a great majority of patients with diabetes. Such problems are easy to evaluate during the physical examination. An adequate metabolic control could potentially protect patients with diabetes from onychomycosis.

KEYWORDS: diabetes mellitus; onychomycosis; Ecuador

¹Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE).

²Centro de Salud Chimbacalle, Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

³Servicio de Dermatología, Hospital General San Francisco de Quito, Ecuador.

⁴Facultad de Medicina, Universidad Internacional del Ecuador, Quito, Ecuador.

⁵Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito, Ecuador.

⁶Centro de la Piel (CEPI), Quito, Ecuador.

Correspondence

Dr. Francisco Barrera Guarderas
fbfarmapuce@gmail.com

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es un gran problema de salud pública. A lo largo de su historia natural,

INTRODUCTION

Diabetes mellitus is a major public health problem. During its natural history, it presents with

se manifiesta con múltiples complicaciones que incluyen, entre otras, enfermedades de la piel.

La prevalencia de diabetes en Ecuador se estimó en 6% en 2014.^{1,2} Entre las diez principales causas de mortalidad en Ecuador en 2011, se colocó en el primer lugar con proporción de 29% de todas las muertes reportadas.³ Asimismo, la prevención y tratamiento de la diabetes y otras enfermedades crónicas no trasmisibles se han convertido en una prioridad, pues su carga social y económica es grande.⁴

La diabetes afecta a todos los órganos y tejidos. Los cambios en la piel ocurren simultáneamente a los que aparecen en otros órganos.⁵ Algunos de estos cambios pueden ser el primer signo de la enfermedad en un paciente e incluso pueden preceder por varios años al diagnóstico de la misma.⁶ Desafortunadamente, a estas manifestaciones cutáneas no se les suele dar la atención que merecen y muchas son subdiagnosticadas, incluso cuando se ha comprobado que las enfermedades dermatológicas en pacientes con diabetes tienen efecto moderado en la calidad de vida.⁷

Los cambios de la piel en la diabetes pueden ser el resultado de trastornos metabólicos que aparecen durante el curso de la enfermedad o pueden deberse a sus complicaciones crónico-degenerativas.⁸ Varios mecanismos se han implicado en la fisiopatología de las manifestaciones cutáneas de la diabetes.⁹ Se ha demostrado que los factores causales incluyen anormalidades macro y microvasculares, mayor susceptibilidad a infecciones, alteraciones neuropáticas, exceso de metabolitos circulantes normales y anormales y aumento en el colágeno glicosilado insoluble. Desde el punto de vista bioquímico, la consecuencia innegable de la hiperglucemia con déficit de insulina es la producción de productos finales de glucosilación avanzada, que resultan de la autooxidación de la glucosa, glucosilación no-enzimática de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos y estimulación

multiple complications including, but not limited to, skin conditions.

The prevalence of diabetes in Ecuador was estimated at 5.9% for the year 2014.^{1,2} Among the top ten mortality causes in Ecuador for the year 2011, it was located in the first place with a proportion of 29% of all reported deaths.³ Furthermore, the prevention and treatment of diabetes and other noncommunicable diseases have become a priority, given their heavy social and economic burden.⁴

Diabetes affects all organs and tissues. Skin changes occur simultaneously to those happening in other organs.⁵ Some of these changes can be the first sign of the disease in a patient or may even precede its diagnosis by several years.⁶ Unfortunately, these skin conditions are usually neglected and underdiagnosed even though it has been proven that dermatological pathology in patients with diabetes has a moderate impact on their quality of life.⁷

Skin changes in diabetes can be the result of the metabolic disorders that arise over the course of the disease, or due to its chronic degenerative complications.⁸ Several mechanisms have been implicated in the pathophysiology of the cutaneous manifestations of diabetes.⁹ Macro and microvascular anomalies, higher susceptibility to infections, neuropathic alterations, excess of normal and abnormal circulating metabolites, and an increase of glycosylated insoluble collagen have all been shown to play a role. From a biochemical point of view, the hallmark of hyperglycaemia with insulin deficit is the production of advanced glycosylation end products, resulting from glucose autoxidation, non-enzymatic protein, lipid and nucleic acid glycosylation, and stimulation of the sorbitol-aldose reductase metabolic pathway.¹⁰ Advanced glycosylation end products have been implicated in the origin of most

de la vía metabólica de la sorbitol-aldosa reductasa.¹⁰ Los productos finales de glucosilación avanzada se han implicado en el origen de la mayor parte de las complicaciones de la diabetes. Sin embargo, la hiperglucemia por sí sola es capaz de alterar la homeostasia de la piel. La hiperglucemia sostenida inhibe la proliferación y migración de queratinocitos, induce apoptosis en las células endoteliales, disminuye la síntesis de óxido nítrico e interfiere con los procesos de fagocitosis y quimiotaxis.^{11,12}

El engrosamiento generalizado de la membrana basal de los capilares, asociado con aumento en el contenido de hidroxilisina en lugar de lisina en sus glicoproteínas, es la base fisiopatológica de la microangiopatía diabética. El proceso provoca daño en la membrana basal y una alteración significativa de la microcirculación que, a la vez, causan incrementos en la viscosidad sanguínea, tiempo de circulación, permeabilidad capilar e hipoxia.¹⁰ Asimismo, la glucosilación no enzimática del colágeno daña su arquitectura y entrecruzamiento normales, disminuye su solubilidad y flexibilidad y aumenta su resistencia a la degradación enzimática.¹² Por último, la inmunosupresión asociada con la diabetes también juega un papel importante, a través de procesos como función leucocitaria ineficiente, creación de un microambiente proinflamatorio y desregulación de factores de crecimiento.¹³

Los problemas dermatológicos que se manifiestan en pacientes con diabetes se han clasificado usando varios criterios. Según su causa pueden ser infecciosos, metabólicos, vasculares, neuropáticos o causados por enfermedades asociadas.^{6,14}

Debido a la falta de datos locales, es necesario definir la prevalencia de enfermedades dermatológicas en pacientes con diabetes. El objetivo de este estudio fue determinar esa prevalencia en una cohorte de pacientes con diabetes tipo 2 en Quito, Ecuador y, además, investigar si esa prevalencia

of the complications of diabetes. However, hyperglycaemia by itself has been shown to alter skin homeostasis. Persistent hyperglycaemia inhibits keratinocyte proliferation and migration, induces endothelial cell apoptosis, decreases nitric oxide synthesis and impairs phagocytosis and chemotaxis.^{11,12}

Widespread thickening of the capillary basement membrane, associated to an increased content of hydroxylysine instead of lysine in its glycoproteins, and other advanced glycosylation end products, is the basis of diabetic microangiopathy. It results in basement membrane damage and a significant alteration of the microcirculation, leading to increases in blood viscosity, circulation time and permeability, and the emergence of hypoxia.¹⁰ On the other hand, the non-enzymatic glycosylation of collagen disrupts its normal crosslinking architecture, decreases its solubility and flexibility and increases its resistance to enzymatic degradation.¹² Finally, diabetes-related immunosuppression plays a role in skin conditions, particularly through inefficient leukocyte function, creation of a pro-inflammatory microenvironment and deregulation of growth factors.¹³

The dermatological problems present in patients with diabetes have been classified using multiple criteria. According to their aetiology they may be infectious, metabolic, vascular, neuropathic, or caused by associated diseases.^{6,14}

Because of the lack of local data, it is necessary to define the prevalence of dermatological conditions in patients with diabetes. The aim of this study was to determine such prevalence within a cohort of patients with type 2 diabetes in Quito, Ecuador; and also to investigate whether or not it correlates to the state of metabolic and glycaemic control of these patients.

tiene o no correlación con el estado de control metabólico y glucémico de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal analítico que incluyó pacientes con diabetes que acudieron a un centro de atención primaria en Quito, Ecuador, de octubre de 2015 a marzo de 2016. El estudio contó con la aprobación del comité institucional de ética. Los criterios de inclusión fueron haber acudido a controles clínicos regulares (por lo menos cuatro consultas durante el último año) y haber acudido a la consulta dermatológica programada. Los pacientes con diabetes tipo 1, con resultados incompletos o extraviados de los exámenes complementarios de laboratorio y los que no firmaron el formato de consentimiento informado se excluyeron del estudio.

Las variables clínicas y demográficas incluidas en el estudio fueron: sexo, edad, índice de masa corporal, tiempo desde el diagnóstico de diabetes, tipo de medicación prescrita y comorbilidades. Las variables se obtuvieron a través de la revisión sistemática de las historias clínicas de todos los pacientes.

Para la evaluación dermatológica, los pacientes se asignaron aleatoriamente a uno de tres dermatólogos certificados pertenecientes al estudio. Los hallazgos dermatológicos de cada paciente se recolectaron y organizaron en un formato clínico creado específicamente para el estudio y diseñado tomando en consideración la prevalencia de alteraciones de la piel en pacientes con diabetes de acuerdo con la bibliografía internacional.^{5,6,9} De manera concomitante a la evaluación dermatológica, se tomó una muestra de sangre de cada paciente para determinar sus concentraciones de hemoglobina glucosilada (HbA1c), perfil lipídico completo (colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos), urea y creatinina.

MATERIAL AND METHOD

An analytical cross-sectional study was performed, using the totality of patients with diabetes attending a primary health care centre in Quito, Ecuador, from October 2015 to March 2016. The study counted with the approval of the institutional ethics committee. The used inclusion criteria were having attended regular clinical check-ups (at least four consults over the last year) and having attended the scheduled dermatology consult. Patients with type 1 diabetes, patients with incomplete or missing results from the complementary laboratory exams, and those who did not provide their informed consent, were excluded from the study. After the implementation of said criteria the sample consisted of 267 patients.

The clinical and demographic variables included in the study were gender, age, body mass index, time since the diagnosis of diabetes, type of prescribed medication, and comorbidities. These variables were obtained through the systematic review of the clinical files of all patients.

For the dermatology evaluation, the patients were randomly assigned to one of three certified dermatologists involved in the study. The dermatological findings in each patient were collected and organised in a clinical chart designed specifically for the study taking under consideration the prevalence of skin manifestations in patients with DM according to the international literature.^{5,6,9} Concurrently to the dermatological evaluation, a blood sample was obtained from each patient in order to determine levels of glycosylated haemoglobin (HbA1c), complete lipid profile (total cholesterol, HDL, LDL, and triglycerides), urea, and creatinine.

All the information was collated into an electronic database on Excel 2007 that was later

Toda la información se recolectó en una base de datos electrónica en Excel 2007 y posteriormente se trasladó al programa SPSS. v. 22. El análisis estadístico de los datos se ejecutó siguiendo estos pasos, según la bibliografía revisada:^{15,16} i) estadística descriptiva de la muestra, ii) cálculo de la prevalencia de las diferentes manifestaciones cutáneas de la diabetes encontradas en la muestra, iii) con la hemoglobina glucosilada como variable de segmentación se dividió a la muestra en dos grupos: pacientes bien controlados ($HbA1c \leq 7\%$) y pacientes mal controlados ($HbA1c > 7\%$), iv) los dos grupos se compararon, para variables cuantitativas se utilizó la prueba t, mientras que la prueba χ^2 con la corrección de Yates se utilizó para variables cualitativas; en cualquier caso, un valor $p \leq 0.05$ se aceptó como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

La muestra estuvo compuesta por 267 pacientes con diabetes tipo 2, consistió en 216 mujeres (81%), el promedio de edad fue de 60.0 ± 11.9 años y el tiempo medio desde el diagnóstico fue de 7.5 ± 6.7 años. La información de estadística descriptiva de la muestra se encuentra en el **Cuadro 1**.

Los problemas cutáneos encontrados con más frecuencia en la muestra fueron onicomicosis (45%), acrocordones (42%) y xerosis (39%). El **Cuadro 2** describe un recuento completo de las alteraciones de la piel encontradas.

Luego de la segmentación de la muestra según los valores de hemoglobina glucosilada en pacientes bien y mal controlados, se encontró que, de las variables clínicas y demográficas, sólo las concentraciones de urea y colesterol HDL y el tiempo de enfermedad fueron significativamente diferentes entre los grupos (**Cuadro 3**). Además, la única enfermedad cutánea cuya prevalencia fue significativamente más alta en los pacientes mal controlados, en relación con los pacientes bien controlados, fue la onicomicosis (**Cuadro 4**).

transported into the program SPSS.v.22. The statistical analysis of the data was performed through the following steps, as per the reviewed literature:^{15,16} i) Descriptive statistics of the sample; ii) Calculation of the prevalence of the different cutaneous manifestations of diabetes encountered in the sample; iii) Using HbA1c as a segmentation variable, the sample was divided into two groups: well-controlled patients ($HbA1c \leq 7\%$) and poorly controlled patients ($HbA1c > 7\%$); iv) The two groups were compared, for quantitative variables the t-test was used; whereas the Yates' chi-squared test (χ^2) was used for qualitative variables; in any case, a value of $p \leq 0.05$ was accepted as statistically significant.

RESULTS

*The sample, comprised of 267 patients with type 2 diabetes, consisted of 216 women (81%), with a mean age of 60.0 ± 11.9 years and a time since diagnosis of 7.5 ± 6.7 years. The descriptive statistics of the sample can be found in **Table 1**.*

*The most frequent cutaneous problems found in the sample were onychomycosis (45%), acrochordons (42%) and xerosis (39%). A full recount of the encountered skin conditions is found in **Table 2**.*

*After segmentation of the sample according to HbA1c values into well-controlled and poorly controlled patients, it was found that, among the clinical and demographic variables, only urea and HDL-cholesterol levels, and time since diagnosis were significantly different between groups (**Table 3**). Furthermore, the only cutaneous disorder whose prevalence was significantly higher in poorly controlled patients over well-controlled ones was onychomycosis (**Table 4**).*

Cuadro 1. Estadística descriptiva de la muestra (n = 267 pacientes con diabetes tipo 2)

	Mediana	Media ± DE	Variancia	Rango
Edad (años)	60.0	60.0 ± 11.9	140.4	60.0
Educación (años de escolaridad)	6.0	6.3 ± 4.1	16.8	19.0
Tiempo desde el diagnóstico (años)	6.0	7.5 ± 6.7	44.3	29.9
Colesterol total (mg/dL)	186.0	198.2 ± 56.8	3222.4	376.0
Colesterol HDL (mg/dL)	46.0	46.8 ± 10.7	113.8	61.0
Colesterol LDL (mg/dL)	114.2	120.8 ± 51.7	2670.4	349.2
Triglicéridos (mg/dL)	137.0	150.8 ± 79.6	6331.8	676.0
Hb1Ac (%)	7.4	7.9 ± 1.8	3.1	8.8
Urea (mg/dL)	36.0	38.4 ± 12.6	159.2	84.0
Creatinina (mg/dL)	1.0	1.0 ± 0.2	0.1	1.3
IMC (kg/m ²)	28.8	29.4 ± 4.9	24.4	30.7

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal.

Table 1. Descriptive statistics of the sample (n = 267 patients with type 2 diabetes)

	Median	Mean ± SD	Variance	Range
Age (years)	60.0	60.0 ± 11.9	140.4	60.0
Education (years of schooling)	6.0	6.3 ± 4.1	16.8	19.0
Time since diagnosis (years)	6.0	7.5 ± 6.7	44.3	29.9
Total cholesterol (mg/dL)	186.0	198.2 ± 56.8	3222.4	376.0
HDL cholesterol (mg/dL)	46.0	46.8 ± 10.7	113.8	61.0
LDL cholesterol (mg/dL)	114.2	120.8 ± 51.7	2670.4	349.2
Triglycerides (mg/dL)	137.0	150.8 ± 79.6	6331.8	676.0
Hb1Ac (%)	7.4	7.9 ± 1.8	3.1	8.8
Urea (mg/dL)	36.0	38.4 ± 12.6	159.2	84.0
Creatinine (mg/dL)	1.0	1.0 ± 0.2	0.1	1.3
BMI (kg/m ²)	28.8	29.4 ± 4.9	24.4	30.7

SD: standard deviation; BMI: body mass index.

DISCUSIÓN

Este estudio incluyó a 267 pacientes y la mayoría de ellos eran mujeres, alcanzando una relación mujer-hombre de 4 a 1. Los estudios que han buscado la prevalencia de diabetes en la población general en Sudamérica² y Europa¹⁷ han descrito diferencias mucho más sutiles en la

DISCUSSION

This study included 267 patients and a majority of them were female, reaching a female-to-male ratio of 4:1. Studies looking into the prevalence of diabetes in the general population in South America² and Europe¹⁷ have described much subtler differences of diabetes prevalence be-

Cuadro 2. Frecuencia absoluta y relativa de trastornos de la piel en pacientes con diabetes tipo 2 (n = 267)

	Prevalencia, núm. (%)
Onicomycosis	121 (45)
Acrocordones	111 (42)
Xerosis	104 (39)
Callosidades	85 (32)
Tinea corporis	44 (16.5)
Acantosis nigricans	33 (12.4)
Onicodistrofia	31 (11.6)
Intertrigo	11 (4)
Prurito	11 (4)
Foliculitis	8 (3)
Hiperhidrosis del hemicuerpo superior	8 (3)
Eritrasma	7 (2.5)
Verrugas	7 (2.5)
Carotinaemia	6 (2.3)
Dermopatía diabética	6 (2.3)
Vitiligo	6 (2.3)
Amiloidosis cutánea	5 (1.9)
Síndrome de engrosamiento cutáneo	4 (1.5)
Candidiasis	3 (1)
Paroniquia aguda	2 (0.8)
Queiroartropatía diabética	2 (0.8)
Queilitis angular	2 (0.8)
Otros	10 (3.7)
Ninguno	7 (2.5)

prevalencia de la enfermedad entre géneros. El promedio de edad de los pacientes en el estudio fue de 60.0 ± 11.9 años, con valores mínimos y máximos de 30 y 90 años, respectivamente, en acuerdo con lo que se ha descrito en la bibliografía, se sabe que la prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad y que típicamente afecta a individuos en el intervalo de 39 a 70 años de edad.¹⁷ Respecto al análisis del control glucémico a través de la medición de HbA1c, 41% de los pacientes se consideraron bien controlados ($HbA1c \leq 7\%$), cifra similar a lo demostrado por otros estudios efectuados en América Latina.¹⁸⁻²⁰

Table 2. Absolute frequency and prevalence of skin conditions in patients with type 2 diabetes (n = 267)

	Prevalence, n (%)
Onychomycosis	121 (45)
Acrochordons	111 (42)
Xerosis	104 (39)
Callosities	85 (32)
Tinea corporis	44 (16.5)
Acantosis nigricans	33 (12.4)
Onychodystrophy	31 (11.6)
Intertrigo	11 (4)
Pruritus	11 (4)
Folliculitis	8 (3)
Hyperhidrosis of the upper body	8 (3)
Erythrasma	7 (2.5)
Warts	7 (2.5)
Carotenaemia	6 (2.3)
Diabetic dermopathy	6 (2.3)
Vitiligo	6 (2.3)
Cutaneous amyloidosis	5 (1.9)
Skin thickening syndrome	4 (1.5)
Candidiasis	3 (1)
Acute paronychia	2 (0.8)
Diabetic cheiroarthropathy	2 (0.8)
Angular cheilitis	2 (0.8)
Other	10 (3.7)
None	7 (2.5)

tween genders. The mean age of the patients in the study was 60.0 ± 11.9 years, with a minimum and maximum values of 30 and 90 years, respectively, in accord to what has been described in the literature, where it is known that the prevalence of the disease increases with age and it typically affects patients within the range of 39 to 70 years of age.¹⁷ When it comes to the analysis of glycaemic control through the assessment of HbA1c, 41% of the patients were considered to be well-controlled ($HbA1c \leq 7\%$), which is similar to what is shown by other studies in Latin America.¹⁸⁻²⁰

Cuadro 3. Comparación de variables cuantitativas clínicas y demográficas (medias) entre pacientes bien controlados (HbA1c \leq 7%) y mal controlados (HbA1c $>$ 7%) usando la prueba t

	Bien controlados (n = 109)	Mal controlados (n = 158)	t	p \leq
Edad (años)	60.2	59.9	0.25	0.80
Educación (años de escolaridad)	6.1	6.3	0.46	0.65
Tiempo desde el diagnóstico (años)	4.0	10.0	8.75	0.00*
Colesterol total (mg/dL)	195.1	200.3	0.75	0.45
Colesterol HDL (mg/dL)	48.9	45.4	2.72	0.01*
Colesterol LDL (mg/dL)	117.0	123.5	1.05	0.30
Triglicéridos (mg/dL)	144.5	155.2	1.13	0.26
Hb1Ac (%)	6.4	8.9	19.51	0.00*
Urea (mg/dL)	36.6	39.7	1.97	0.05*
Creatinina (mg/dL)	1.0	1.0	0.73	0.47
IMC (kg/m ²)	29.4	29.4	0.02	0.98

IMC: índice de masa corporal.

*p \leq 0.05 considerada estadísticamente significativa.

Table 3. Comparison of clinical and demographic quantitative variables (means) between well-controlled (HbA1c \leq 7%) and poorly controlled (HbA1c $>$ 7%) patients using the t-test

	Well-controlled (n = 109)	Poorly controlled (n = 158)	t	p \leq
Age (years)	60.2	59.9	0.25	0.80
Education (years of schooling)	6.1	6.3	0.46	0.65
Time since diagnosis (years)	4.0	10.0	8.75	0.00*
Total cholesterol (mg/dL)	195.1	200.3	0.75	0.45
HDL cholesterol (mg/dL)	48.9	45.4	2.72	0.01*
LDL cholesterol (mg/dL)	117.0	123.5	1.05	0.30
Triglycerides (mg/dL)	144.5	155.2	1.13	0.26
Hb1Ac (%)	6.4	8.9	19.51	0.00*
Urea (mg/dL)	36.6	39.7	1.97	0.05*
Creatinine (mg/dL)	1.0	1.0	0.73	0.47
BMI (kg/m ²)	29.4	29.4	0.02	0.98

BMI: body mass index.

*p \leq 0.05 considered to be statistically significant.

A lo largo de la historia natural de la diabetes, las complicaciones son el resultado de múltiples factores, incluidos los metabólicos, hormonales, ambientales y genéticos. Las complicaciones

Along the natural history of diabetes, complications are the result of multiple factors, including those metabolic, hormonal, environmental and genetic. Complications can

Cuadro 4. Comparación de la frecuencia (absoluta y relativa) de trastornos cutáneos entre pacientes con diabetes tipo 2 bien controlados ($HbA1c \leq 7\%$) y mal controlados ($HbA1c > 7\%$) usando la prueba χ^2 con la corrección de Yates

	Bien controlados (n = 109)	Mal controlados (n = 158)	χ^2 de Yates	p ≤
Onicomycosis	41 (38%)	80 (1%)	3.9	0.04*
Acrocordones	47 (43%)	64 (40.5%)	0.09	0.76
Xerosis	47 (43%)	57 (36%)	1.07	0.3
Callosidades	36 (33%)	49 (31%)	0.05	0.83
Tinea corporis	20 (18%)	24 (15%)	0.27	0.6
Acanthosis nigricans	14 (13%)	19 (12%)	0	0.99
Onicodistrofia	15 (14%)	16 (10%)	0.51	0.47

*p ≤ 0.05 considerada estadísticamente significativa.

Table 4. Comparison of the frequency (absolute and relative) of cutaneous disorders between well-controlled ($HbA1c \leq 7\%$) and poorly controlled ($HbA1c > 7\%$) patients with type 2 DM using the Yates' χ^2 test

	Well-controlled (n = 109)	Poorly controlled (n = 158)	Yates' χ^2	p ≤
Onychomycosis	41 (37.6%)	80 (50.6%)	3.9	0.04*
Acrochordons	47 (43.1%)	64 (40.5%)	0.09	0.76
Xerosis	47 (43.1%)	57 (36.1%)	1.07	0.3
Callosities	36 (33.0%)	49 (31.0%)	0.05	0.83
Tinea corporis	20 (18.3%)	24 (15.2%)	0.27	0.6
Acanthosis nigricans	14 (12.8%)	19 (12.0%)	0	0.99
Onychodystrophy	15 (13.8%)	16 (10.1%)	0.51	0.47

*p ≤ 0.05 considered to be statistically significant.

pueden manifestarse prácticamente en cualquier órgano. En la muestra de este estudio, 97% de los pacientes tuvo al menos una anomalía cutánea. De hecho, sólo siete pacientes fueron completamente sanos, según su evaluación dermatológica. De acuerdo con los estudios revisados, entre 30 y 90% de los pacientes con diabetes tiene al menos una manifestación dermatológica de la enfermedad;^{5,10,21-24} la base de esta variabilidad puede atribuirse a características clínicas y demográficas de cada grupo de pacientes y la investigación continua en este tema está bien justificada.

En este estudio se observaron 32 diferentes enfermedades dermatológicas (**Cuadro 2**), las más prevalentes fueron: onicomycosis, acrocordones,

arise in practically every organ. In this study sample, 97% of the patients had at least one cutaneous abnormality. In fact, only 7 patients were completely healthy, as per the dermatologic evaluation. According to the reviewed studies, anywhere from 30% to 90% of patients with diabetes present at least one dermatologic manifestation of the disease;^{5,10,21-24} the basis of such variability can be attributed to clinical and demographic characteristics of each sample, and further research on this topic is warranted.

Thirty-two dermatological pathologies were observed in this study (**Table 2**), out of which onychomycosis, acrochordons, xerosis, cal-

xerosis, callosidades, tinea corporis, acantosis nigricans y onicodistrofia. Cada paciente tuvo un promedio de dos a tres enfermedades de la piel. Es notable el hecho de que en este grupo de pacientes no se hayan encontrado complicaciones agudas de la piel, como infección bacteriana, úlceras activas o lesiones necrotizantes, aunque 4 de ellos (1.5%) habían sufrido anteriormente amputaciones. Esto podría explicarse por el hecho de que este estudio trabajó con una población de pacientes que acude regularmente a un centro de atención primaria en salud y recibe activamente tratamiento de su enfermedad de base, factores que hipotéticamente prevendrían estas complicaciones agudas. Además, no se registraron reacciones cutáneas a la administración de insulina, ni efectos secundarios a la administración de agentes hipoglucémicos orales.

Una revisión internacional acerca del tema demuestra que la infección micótica es una de las manifestaciones de anormalidades cutáneas más frecuentes en pacientes con diabetes.²⁵ Con prevalencia de 45% de onicomiosis y de 16.5% de tinea corporis, la infección micótica representó una importante carga de la enfermedad en esta muestra, lo que coincide con datos previamente reportados.²⁶⁻²⁹ Las infecciones de la piel causadas por hongos deben identificarse y tratarse adecuadamente en el paciente con diabetes, porque pueden causar prurito, dolor y, principalmente, predisponer a sobreinfección bacteriana. El riesgo de onicomiosis es 2 a 2.7 veces mayor en pacientes con diabetes en comparación con la población general, un riesgo incrementado que puede atribuirse primordialmente a trastornos de la microcirculación y a la inmunosupresión.^{25,26,30,31} La onicomiosis fue la única enfermedad en este estudio cuya prevalencia fue significativamente más alta en los pacientes mal controlados (38 vs 51%; $p = 0.04$). Respecto a este tema existe evidencia contradictoria en la bibliografía: mientras algunos estudios han encontrado que las concentraciones elevadas de HbA1c están asociadas con onicomi-

losities, tinea corporis, acantosis nigricans and onychodystrophy were the most prevalent. Each patient had an average of 2 to 3 skin diseases. It is noteworthy that acute skin complications such as bacterial infection, active ulcers, or necrotizing lesions were not found in this group of patients, although 4 of them (1.5%) had suffered previous amputations. This could be explained by the fact that the study dealt with a population of patients attending a primary health care centre on a regular basis, and receiving active management for their DM, hypothetically preventing such acute complications. Moreover, there were no records of cutaneous reactions to insulin administration and secondary effects to the use of oral hypoglycaemic drugs.

An international review on the subject shows that mycotic infection is one of the most frequent manifestations of cutaneous abnormalities in patients with diabetes.²⁵ With a prevalence of 45.3% for onychomycosis and 16.5% for tinea corporis, mycotic infection presented an important burden of disease in this sample, consistent with previously reported data.²⁶⁻²⁹ Fungal skin infections should be adequately identified and managed in the patient with diabetes, as they can cause pruritus, pain, and, most importantly, predispose to bacterial superinfection. The risk of presenting onychomycosis is 2 to 2.7 times higher in patients with diabetes when compared to the general population, an increased risk that is mostly attributed to disorders of the microcirculation and immunosuppression.^{25,26,30,31} Onychomycosis was the only skin disease in this study that had a significantly higher prevalence in poorly controlled patients ($p = 0.04$). Conflicting evidence exists in the literature regarding this issue: while some studies have found that high HbA1c levels are associated with the presence of onychomycosis,³² some have reported the opposite.³³ Interestingly, the

sis,³² otros han reportado lo contrario.³³ Asimismo, resulta interesante que el tiempo desde el diagnóstico de diabetes sea un factor de riesgo bien demostrado de onicomiosis, y que en nuestra población hubo duración significativamente mayor de la enfermedad en el grupo de pacientes mal controlados.³²⁻³⁴ Otros factores que posiblemente hayan tenido un efecto en la prevalencia de onicomiosis en esta muestra incluyen la exposición profesional o recreativa a los hongos causales, el estado socioeconómico y el clima. El diagnóstico clínico de onicomiosis, especialmente de la forma clásica, subungueal distal, es sencillo y tiene alta correlación con el estudio micológico. Debe tenerse en mente, sin embargo, que las uñas de los pacientes con diabetes están predispuestas a otras alteraciones, como distrofia, anomalías vasculares y traumatismos.³⁵

Los acrocordones fueron la segunda alteración de la piel más frecuente en este estudio. Estas lesiones se han considerado manifestaciones cutáneas de la resistencia a la insulina y suelen estar presentes en pacientes con índice de masa corporal elevado.³⁶ A pesar de que los acrocordones pueden afectar también a pacientes sanos, es de interés comparar su número, distribución, tamaño y asociación con otras enfermedades de la piel con los que afectan a pacientes con diabetes. Los estudios previos sugieren que los fibromas péndulos múltiples en individuos sanos son predictores de la enfermedad.^{5,36}

Se encontró acantosis nigricans en 12% de los pacientes de este estudio, prevalencia similar a la de 17% encontrada por Ogbera y colaboradores, en un estudio realizado en Nigeria.³⁷ Esta alteración de la piel se observa en pacientes con diabetes tipo 2, lipodistrofia total, síndrome de ovario poliquístico, acromegalia y síndrome de Cushing.^{38,39} Todas estas enfermedades se manifiestan con importante resistencia a la insulina endógena, que empieza a circular a concentraciones elevadas en los pacientes afectados.

time since the diagnosis of diabetes is a well-demonstrated risk factor for onychomycosis, and in our sample there was a significantly longer duration of the disease in the poorly controlled group.³²⁻³⁴ Other factors that could have possibly had an effect on the prevalence of onychomycosis in this sample include professional and recreational exposure to causative fungi, socioeconomic status, and climate. The clinical diagnosis of onychomycosis, especially of its classic, distal subungual form, is easy and yields a high correlation with the mycological study. It should be kept in mind, however, that the nails of patients with diabetes might be subject to other anomalies such as dystrophy, vascular disorders and trauma.³⁵

Acrochordons were the second most frequent skin disorder found in this study. These lesions have been considered to be cutaneous manifestations of insulin resistance, and they also tend to be present in patients with high body mass index.³⁶ Even though acrochordons may also be present in healthy individuals, it would be important to compare their number, distribution, size and association to other skin conditions, to those that appear in patients with diabetes. Studies have suggested that multiple fibroma pendulans in healthy individuals are predictors of the development of the disease.^{5,36}

Acantosis nigricans was found in 12% of the patients in this study, a similar prevalence of 17% was found by Ogbera et al. in a study performed in Nigeria.³⁷ This skin condition is observed in patients with type 2 diabetes, obesity, total lipodystrophy, polycystic ovary syndrome, acromegaly and Cushing's syndrome.^{38,39} All these conditions present with significant resistance to endogenous insulin, which is typically circulating at high levels in the affected patients. The pathogenesis of acantosis nigricans is directly related to these high levels of circulating insu-

La patogénesis de la acantosis nigricans está directamente relacionada con estas concentraciones altas de insulina circulante: en una reacción cruzada se une a receptores de factores de crecimiento insulinosímiles localizados en los queratinocitos y fibroblastos dérmicos, estimulando así su crecimiento y proliferación.⁶

La xerosis, encontrada en 39% de pacientes en este estudio, puede explicarse mediante la neuropatía autonómica que se manifiesta en la diabetes.²⁶ La adecuada hidratación de la piel se mantiene gracias a la correcta función de las glándulas sebáceas y sudoríparas; estas últimas tienden a atrofiarse en la presencia de neuropatía autonómica. La marcada deshidratación del estrato córneo es un hallazgo común.¹² Además, aparecen problemas concernientes a la disminución de la elasticidad de la piel, probablemente debido a la glucosilación no enzimática de proteínas estructurales.⁴⁰

En este estudio, 32% de los pacientes padecieron callosidades. El factor más importante en la aparición de callosidades en el paciente con diabetes es la neuropatía periférica. La neuropatía motora lleva a la deformidad y la neuropatía sensitiva produce pérdida de sensibilidad, que a su vez provoca la aparición de zonas de presión anormales persistentes en el pie. Las anomalías biomecánicas conducen a hiperplasia del estrato córneo y la hiperqueratinización exacerba aún más las consecuencias de la neuropatía, pues disminuye la nocicepción y predispone a la formación de úlceras. Los cambios en la perfusión local contribuyen al problema al restringir el aporte sanguíneo a la superficie de la piel. Otros factores asociados incluyen las anomalías estructurales y biomecánicas, la atrofia neurogénica de músculos pequeños y la glucosilación no enzimática del colágeno y la queratina.^{40,41} De todas formas, la naturaleza de la relación entre insulinemia, hiperglucemia e hiperqueratosis aún no está completamente dilucidada.

lin: in a cross-reaction it binds to receptors of insulin-like growth factors located in keratinocytes and dermal fibroblasts, thus stimulating their growth.⁶

Xerosis, found in 39% of patients in this study, may be explained by the autonomic neuropathy found in diabetes.²⁶ Proper skin hydration is maintained by the correct function of sebaceous and sudoriferous glands; the latter tend to be atrophied in the presence of autonomic neuropathy. Marked dehydration of the stratum corneum is a common finding.¹² Additionally, problems regarding a decrease in skin elasticity arise, probably due to non-enzymatic glycosylation of structural proteins.⁴⁰

In this study, 32% of patients presented callosities. The most important factor for the development of callosities in the patient with diabetes is peripheral neuropathy. Motor neuropathy leads to deformity, and sensory neuropathy results in loss of sensation that in turn leads to persistent abnormal pressure on the foot. The biomechanical abnormalities lead to hyperplasia of the stratum corneum, and hyperkeratinisation further exacerbates the consequences of neuropathy, diminishing pain perception and predisposing to ulcer formation. Changes in perfusion contribute to the problem by restricting the blood supply to the skin surface. Other associated factors include structural and biomechanical abnormalities, neurogenic atrophy of small muscles and non-enzymatic glycosylation of collagen and keratin.^{40,41} The nature of the relationship between insulinaemia, hyperglycaemia and the development of hyperkeratosis remains to be fully understood.

It is remarkable that in this study the prevalence of diabetic dermopathy, widely considered to be an important secondary marker of diabetes, reached only 2.2%. Other published reports

En este estudio la prevalencia de dermatopatía diabética, ampliamente considerada un marcador secundario importante de la enfermedad, alcanzó únicamente 2%. Otros reportes publicados informan que la prevalencia de este hallazgo puede incluso alcanzar 12.5%.^{21,42} De la misma manera, no se reportaron casos de necrobiosis lipoica, alteración que junto con la dermatopatía diabética se considera patognomónica de la enfermedad. Podría asumirse que estos hechos se correlacionan con el control metabólico adecuado de los pacientes en esta población, como se describió previamente. Sin embargo, otras posibilidades, como la influencia de factores genéticos, no deberían menospreciarse, especialmente porque la mayor parte de las investigaciones realizadas en este campo no se han realizado en esta región.

Hasta donde llega nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que ha buscado la prevalencia de manifestaciones cutáneas de la diabetes en pacientes ecuatorianos y su relación con el control metabólico de la enfermedad, ya sea adecuado o no. El estudio provee una base importante para futuras investigaciones en el país y la región.

Las limitaciones de este estudio incluyen la exclusión de los pacientes que no habían estado recibiendo atención médica constante y de los que no habían tenido apego estricto al plan de tratamiento de su enfermedad crónica, lo que pudo haber resultado en la subestimación de la prevalencia de trastornos como la necrobiosis lipoica, infecciones bacterianas severas, úlceras activas o procesos necrotizantes. Además, los pacientes pertenecen a una población urbana de la capital del país, con acceso relativamente fácil al sistema de salud y alta alfabetización en salud, por lo que los resultados del estudio podrían no ser generalizables a pacientes de otras provincias del país, especialmente los de zonas rurales, con acceso limitado al sistema de salud nacional.

inform that the prevalence of this condition can even reach 12.5%.^{21,42} Likewise, there were no reported cases of necrobiosis lipoica, a condition that along with diabetic dermopathy is considered to be pathognomonic of the disease. It could be assumed that these facts correlate to the adequate metabolic control of the patients in this sample, as previously described. However, other possibilities such as the influence of genetic factors should not be dismissed, especially because most of the research done in this field has not been carried out in this region.

To the best of our knowledge, this is the first study that has looked into the prevalence of cutaneous manifestations of diabetes in Ecuadorian patients, and the relationship to their adequate glycaemic control or lack thereof. It provides an important basis for further research in the country and the region.

Limitations of this study include the exclusion of those patients that had not been receiving regular care, or being strictly compliant to the management plan for their chronic condition, which may have resulted in a misrepresentation of the prevalence of conditions such as necrobiosis lipoica, severe bacterial infection, active ulcers, or necrotizing processes. Moreover, the patients belong to an urban population of the country's capital, with relatively easy access to health care and high health literacy, which is why the results may not be generalizable to patients from other provinces of the country, especially those in rural areas with impaired access to the national health system. On the other hand, it may have been useful to correlate the clinical diagnoses of onychomycosis with laboratory confirmation and species identification in order to provide a clearer epidemiological panorama.

Asimismo, hubiese sido útil correlacionar el diagnóstico clínico de onicomycosis con confirmación e identificación micológica por laboratorio para obtener un panorama epidemiológico más claro.

CONCLUSIONES

Los problemas de la piel afectan a una gran mayoría de pacientes con diabetes. Hubo una prevalencia particularmente alta de onicomycosis y esa prevalencia fue significativamente más alta en los pacientes con mal control glucémico y metabólico ($HbA1c > 7\%$). No hubo asociaciones de la prevalencia de otros trastornos cutáneos entre pacientes bien controlados y mal controlados.

Las manifestaciones cutáneas de pacientes con diabetes son fáciles de evaluar durante el examen físico y mediante su correcta identificación puede mejorar el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la enfermedad. De la misma manera, hacerlo podría mejorar la calidad de vida de los pacientes con diabetes. Por esta razón, es necesario adiestrar permanentemente a los médicos de atención primaria en el reconocimiento y tratamiento de estas manifestaciones cutáneas. Por último, este estudio sugiere que el control metabólico adecuado podría proteger potencialmente a los pacientes con diabetes de la onicomycosis.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE) por financiar y apoyar este estudio.

REFERENCIAS

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998;21:1414-1431.
2. Escobedo J, Buitrón LV, Velasco MF, Ramírez JC, et al. High prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in urban Latin America: The CARMELA Study. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association* 2009;26:864-871.

CONCLUSIONS

Skin problems are present in a great majority of patients with diabetes. There was a particularly high prevalence of onychomycosis, and such prevalence was significantly higher in those patients deemed to have a poor glycaemic and metabolic control ($HbA1c > 7\%$). There were no associations between the prevalence of other skin conditions in well-controlled and poorly controlled patients.

Cutaneous manifestations of patients with diabetes are easy to evaluate during the physical examination; by correctly identifying them it is possible to improve the diagnosis, prevention and management of the disease. Furthermore, doing so may improve the quality of life of patients with diabetes. Thus, it is necessary to constantly train the primary health physicians in recognising and managing the cutaneous manifestations of DM. Finally, this study suggests that an adequate metabolic control could potentially protect patients with diabetes from onychomycosis.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE) for funding and supporting this study.

3. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos INEC. Anuario de Estadísticas Vitales [Internet]. Ecuador: INEC; 2011 [cited 2016 Dec 14]. 471p. Available from: http://www.inec.gob.ec/estadisticas_sociales/nac_def_2011/anuario.pdf
4. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bulletin of the World Health Organization* 2003;81:19-27.
5. Oumeish OY. Skin disorders in patients with diabetes. *Clinics in Dermatology* 2008;26:235-242.
6. Ahmed I, Goldstein B. Diabetes mellitus. *Clinics in Dermatology*. 2006;24:237-246.
7. Rodrigues AN, Sobrinho JDA. Influência das dermatoses na qualidade de vida do portador de diabetes mellitus The role of dermatosis on diabetes patient's quality of life. *Ciência Saúde Coletiva* 2010;15(Supl. 1):1325-1332.
8. Goyal A, Sujeet R, Kaushal SS, Mahajan V, Sharma NL. Pattern of cutaneous manifestations in diabetes mellitus. *Indian J Dermatol* 2010;55:39-41.
9. Campos de Macedo GM, Nunes S, Barreto T. Skin disorders in diabetes mellitus: an epidemiology and physiopathology review. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2016;8:63.
10. Santamaría VG, Barrios E. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. *Revista del Centro Dermatológico Pascua* 2001;10:45-56.
11. Blakytyn R, Jude EB. Altered molecular mechanisms of diabetic foot ulcers. *Int J Low Extrem Wounds* 2009;8:95-104.
12. Behm B, Schreml S, Landthaler M, Babilas P. Skin signs in diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1203-1211.
13. Greenhalgh DG. Wound healing and diabetes mellitus. *Clinics in Plastic Surgery* 2003;30:37-45.
14. Perez MI, Kohn SR. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:519-531.
15. Feinstein AR. Principles of Medical Statistics. Boca Ratón, FL: Chapman Hall; 2002. 687 p.
16. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. Statistical Methods in Medical Research. 4th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2001;832.
17. The DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003;26:61-69.
18. Gagliardino JJ, Fuente GV. Calidad de la atención de la diabetes en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2013;73:520-528.
19. Lopez Stewart G, Tambascia M, Rosas Guzmán J, Etche-goyen F, et al. Control of type 2 diabetes mellitus among general practitioners in private practice in nine countries of Latin America. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2007;22:12-20.
20. Gagliardino JJ, Hera MD, Siri F. Evaluación de la calidad de la asistencia al paciente diabético en América Latina. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2001;10:309-317.
21. Jelinek JE. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:143-144.
22. Santamaría González V. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM* 2003;46:143-147.
23. Jelinek JE. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *Int J Dermatol* 1994;33:605-617.
24. Shahzad M, Al Robaee A, Al Shobaili H, Alzolibani AA, et al. Skin manifestations in diabetic patients attending a diabetic clinic in the Qassim region, Saudi Arabia. *Medical Principles and Practice* 2011;20:137-141.
25. Gupta K, Konnikov N, MacDonald P, Rich P, et al. Prevalence and epidemiology of toenail onychomycosis in diabetic subjects: A multicentre survey. *Br J Dermatol* 1998;139:665-671.
26. Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003;149(Suppl. 65):1-4.
27. Foss NT, Polon DP, Takada MH, Foss-Freitas MC, Foss MC. Skin lesions in diabetic patients. *Revista Saude Publica* 2005;39:677-682.
28. Eckhard M, Lengler A, Liersch J, Bretzel RG, Maysen P. Fungal foot infections in patients with diabetes mellitus - results of two independent investigations. *Mycoses* 2007;50(Suppl 2):14-19.
29. Buxton PK, Milne LJ, Prescott RJ, Proudfoot MC, Stuart FM. The prevalence of dermatophyte infection in well-controlled diabetics and the response to *Trichophyton* antigen. *Br J Dermatol* 1996;134:900-903.
30. Chanussot C, Arenas R. Infección micótica plantar e interdigital en pacientes con onicomicosis. *Revista Iberoamericana de Micología* 2007;24:118-121.
31. Maysen P, Freund V, Budihardja D. Toenail onychomycosis in diabetic patients: issues and management. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:211-220.
32. Chang SJ, Hsu SC, Tien KJ, Hsiao JY, et al. Metabolic syndrome associated with toenail onychomycosis in Taiwanese with diabetes mellitus. *International J Dermatol* 2008;47:467-472.
33. Gulcan A, Gulcan E, Oksuz S, Sahin I, Kaya D. Prevalence of toenail onychomycosis in patients with type 2 diabetes mellitus and evaluation of risk factors. *J Am Podiatric Medical Assoc* 2011;101:49-54.
34. Dogra S, Kumar B, Bhansali A, Chakrabarty A. Epidemiology of onychomycosis in patients with diabetes mellitus in India. *Int J Dermatol* 2002;41:647-651.
35. Rich P. Nail changes due to diabetes and other endocrinopathies. *Dermatol Ther* 2002;15:107-110.
36. Rasi A, Soltani-arabshahi R, Shahbazi N. Skin tag as a cutaneous marker for impaired carbohydrate metabolism: a case-control study. *Int J Dermatol* 2007;46:1155-1159.
37. Ogbera AO, Akinlade A, Ajose O, Awobusuyi J. Prevalence of acanthosis nigricans and its correlates in a cross-section

- of Nigerians with type 2 diabetes mellitus. *Tropical Doctor* 2009;39:235-236.
38. Kutlubay Z, Engin B, Bairamov O, Tüzün Y. Acanthosis nigricans: A fold (intertriginous) dermatosis. *Clin Dermatol* 2015;33:466-470.
39. Plascencia Gómez A, Vega Memije ME, Torres Tamayo M, Rodríguez Carreón A. Skin disorders in overweight and obese patients and their relationship with insulin. *Actas Dermo-sifiliográficas* 2014;105:178-185.
40. Aye M, Masson EA, Infirmay HR. Dermatological care of the diabetic foot. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:463-474.
41. Pavicic T, Korting HC. Xerosis and callus formation as a key to the diabetic foot syndrome: dermatologic view of the problem and its management. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4:935-941.
42. Morgan AJ, Schwartz R. Diabetic dermopathy: A subtle sign with grave implications. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:447-451.

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 y apoyo a la investigación, para todo eso se creó la Fundación México. Tiene como sede el prestigiado Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, y lo lidera su jefa: la Dra. Carola Durán McKinster, y está conformado por su selecto grupo de especialistas.

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

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

Misión y Visión de la FDA

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

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

Papel de los proteoglicanos en el folículo piloso

Sánchez-Álvarez I¹, Ponce-Olivera RM²

Resumen

Los proteoglicanos son constituyentes de la membrana celular, forman el glucocáliz y la matriz extracelular, su composición a base de carbohidratos y aminoácidos sulfatados les confiere cargas negativas capaces de atraer agua y formar geles que resisten fuerzas mecánicas a nivel del tejido conectivo, además de funcionar como membranas semipermeables y selectivas a diversas moléculas catiónicas, su interacción directa e indirecta con los receptores de membrana y factores de crecimiento regula las diferentes vías de transcripción implicadas en el desarrollo de diversos procesos prooncogénicos. En este trabajo revisamos las interacciones de los principales proteoglicanos que se expresan en el folículo piloso, su relación con las vías de señalización implicadas en el desarrollo del mismo y revisamos brevemente algunas enfermedades en las que podría constituir una opción terapéutica.

PALABRAS CLAVE: proteoglicanos, folículo piloso, alopecia androgenética, versicano, decorino, syndecano.

Dermatol Rev Mex 2017 November;61(6):474-486.

Role of proteoglycans in the hair follicle.

Sánchez-Álvarez I¹, Ponce-Olivera RM²

Abstract

The proteoglycans are part of membrane cell, they are part of the glycocalyx and the extracellular matrix, they are compound by carbohydrates and sulfated amino acids that confers negative charges able to attract water and form gels that resist mechanical forces in the connective tissue, as well as function as a semipermeable and selective membrane to various cationic molecules, its direct and indirect interaction with membrane receptors and growth factors regulates several transcription ways involved in the development of multiple pro-oncogenic processes. This paper reviews the interaction of the main proteoglycans expressed in hair follicle, its relation with the signaling ways involved in its development and reviews briefly some pathologies in where could be a therapeutic approach.

KEYWORDS: proteoglycans; hair follicle; androgenetic alopecia; versican; decorin; syndecan

¹ Residente de Dermatología.

² Dermatóloga de base y profesora adjunta del curso de posgrado.

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

Recibido: abril 2017

Aceptado: junio 2017

Correspondencia

Dr. Israel Sánchez Álvarez
dr.israelsanchez@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Sánchez-Álvarez I, Ponce-Olivera RM. Papel de los proteoglicanos en el folículo piloso. Dermatol Rev Mex. 2017 nov;61(6):474-486.

ANTECEDENTES

El complejo funcionamiento del folículo piloso poco comprendido hasta el momento ha ido evolucionando con el avance y desarrollo de técnicas novedosas de inmunomarcaje, ingeniería genética y biología molecular. El folículo piloso es actualmente un modelo neuroendocrino, inmunológico y de células madre asequible a diversos estudios y comparable con otros órganos. La escasez de armas terapéuticas efectivas y con buena evidencia científica ha hecho que se desarrollen numerosos productos sin bases biológicas sólidas; además, la falta de estudios con rigor metodológico y un buen nivel de evidencia ha propiciado la proliferación de múltiples nutraceuticos que prometen cambios a nivel capilar. Con base en lo anterior realizamos una revisión de la bibliografía de un prometedor blanco terapéutico con evidencia creciente, no sólo en el área dermatológica, sino también en otras áreas como la oncología; de esta manera, los avances en el campo de la "Glicobiología" colocan a estas moléculas nuevamente en la lente de los clínicos e investigadores.¹⁻³

Los proteoglicanos (PGs) son moléculas distribuidas ampliamente en las células animales; su contenido y distribución varían dependiendo del tipo de célula y tejido estudiado, estas moléculas están constituidas por largas cadenas diméricas de carbohidratos y aminoácidos (azúcar-aminoácido-azúcar) unidos a un grupo sulfato y ácido urónico que le confieren cargas negativas; este conjunto se une a su vez a un núcleo proteico (*core*) mediante enlaces covalentes a residuos de serina;¹ estas cargas negativas atraen fuertemente cationes y se unen a moléculas de agua formando interfaces a manera de geles capaces de soportar grandes fuerzas mecánicas.² Están distribuidos ampliamente en la superficie celular formando la matriz extracelular conocida también como glucocáliz, estas moléculas juegan un papel importante en la adhesión, proliferación, división, morfogénesis, filtración de macromoléculas

y regulación de señales celulares, entre otras funciones.³ Su síntesis inicia con la expresión de determinados genes que codifican para el *core* que es sintetizado en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso; así por ejemplo: SDC-1, 2, 3, 4 codifican para los sindecanos (SDC), ACAN codifica para agregcano y versicano, CSPG4 para condroitín sulfato y DSE para dermatán sulfato, entre otros más.⁴⁻⁷ Posterior a la síntesis de este esqueleto proteico, su paso por el aparato de Golgi añade múltiples glucosaminoglicanos, que mediante procesos enzimáticos sufren sulfatación, epimerización y desulfatación, lo que da lugar a proteoglicanos maduros con diferentes funciones según su estructura específica.^{1,2}

Clasificación

La función de los proteoglicanos se ha estudiado ampliamente, una de las clasificaciones más útiles desde el punto de vista bioquímico es la propuesta por Renato Iozzo, que los clasifica por su localización en: intracelulares, de superficie celular, pericelulares y extracelulares.⁸

A nivel de los compartimentos intracelulares, sobre todo en células de la serie granulocítica, como los mastocitos del tejido conectivo se observan gránulos de histamina, quimasas y carboxipeptidasas, unidos a una proteína *core* llamada serglicin, que está unida covalentemente a moléculas de heparina, constituyendo al único proteoglicano intracelular y anclaje de la mayor parte de las proteasas intracelulares;⁹ una función importante comprendida en este grupo es la modificación de la respuesta de factores de crecimiento, como factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), VEGF y PDGF mediante la vía glicosil fosfatidil inositol,⁸ que internaliza las proteínas de membrana al convertirlas en proteínas solubles aumentando su movilidad, esta forma de incorporación mediante endocitosis ingresa al compartimento intracelular, además de proteoglicanos, diversos factores de crecimiento y poliaminas que son incorporadas mediante esta

vía; estudios de inmunohistoquímica y microscopía de reflectancia confocal han encontrado glicoproteína-1 y biglicano a nivel nuclear, también se ha identificado FGF-2 unido a heparán sulfato, lo que sugiere la unión previa y su transporte intracelular mediante proteoglicanos.⁹

Sobre la superficie celular encontramos la mayor parte de estas moléculas, un gran número se presenta como proteínas transmembrana, mientras que una minoría forma parte de los complejos de anclaje. Algunos proteoglicanos de superficie, como el betaglicano conocido también como factor de crecimiento transformante β III (TFG- β III), forman parte de los receptores de superficie de la súper familia de TFG- β , éstos son necesarios para la interacción entre el complejo TFG- β y sus ligandos; su acción suprime la producción de NF- κ B en tumores ováricos disminuyendo así su nivel de agresividad; como parte de sus características se les atribuye la capacidad como supresores tumorales.⁸ En la actualidad se sabe que diversas vías de transducción, como Wingless (Wnt), factor de crecimiento similar a la insulina (IFG-II) y Sonic hedgehog (Shh) se unen a glicoproteínas (GPC) modulando su actividad, controlando el crecimiento tumoral y la angiogénesis.⁸

Como parte de los complejos de unión de las membranas celulares están los proteoglicanos pericelulares, cuyas funciones no están limitadas sólo a dar anclaje a las membranas basales, de hecho, el perlecano es un complejo regulador de la angiogénesis que modula la acción de factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-2), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF);⁸ su papel se basa en regular la replicación de las células musculares lisas en la angiogénesis;¹⁰ en heridas crónicas, como úlceras venosas, se ha observado una expresión reducida de perlecano y heparán sulfato.¹¹

Por último, los proteoglicanos extracelulares más importantes, como el agregano y versicano, tienen importantes funciones en la matriz extracelular (MEC), éstos son capaces de retener grandes cantidades de agua y de regular el paso de cationes debido a las cargas negativas que les confieren los grupos sulfatos y su alto peso molecular; por su parte, los decorinos son conocidos como “los guardianes de la matriz extracelular”, debido a sus efectos oncostáticos modulan la expresión de receptores, como el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y los receptores estrogénicos (ErbB2/Neu) promoviendo la internalización del receptor, inhibiendo la heterodimerización o estimulando la degradación por proteosomas de Myc y β -catenina.⁸

Folículo piloso y proteoglicanos

La estructura capilar está constituida por varias capas con interacciones celulares complejas, estas capas están constituidas por componentes epiteliales: tallo, vaina radicular interna y vaina radicular externa, y componentes mesenquimales compuestos por la papila dérmica y el tejido conjuntivo perifolicular especializado;¹² estos últimos constituyen un microambiente que regula funciones como: anclaje, unión y activación de vías de señalización (canónicas y no canónicas), protección frente a mutaciones y regulación de fuerzas físico-químicas, como gradientes de oxígeno, tensión y temperatura; se han propuesto vías de activación por fuerzas físicas llamadas vías de mecanotransducción en las que se postulan la activación de vías como Ras/MAPK, PI3K/Akt, RhoA/ROCK, Wnt/ β -catenina y TGF- β . Este nicho especializado modula la respuesta celular a través de la interacción directa con integrinas. En el promontorio la nefronectina liga α 8 β 1-integrina manteniendo la estabilidad de esta estructura, asimismo, los proteoglicanos de la matriz extracelular controlan por vías no clásicas la acción de factores de crecimiento al mante-

ner un gradiente de concentración a manera de reservorio mediante el almacén de zimógenos inactivos que serán liberados lentamente por las metaloproteasas cuando éstos se requieran.¹³ Así pues, en el folículo piloso encontramos factor de crecimiento de fibroblastos, VEGF, Shh y Wnt, proteínas morfogenéticas de hueso (BMPs) y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), todos implicados en el desarrollo, manutención del folículo piloso y al mismo tiempo regulados por los glucosaminoglicanos. Se cree, además, que entre las funciones de esta matriz extracelular especializada está la del privilegio inmunológico; algo similar a lo que sucede con la membrana basal glomerular; la alta concentración de glucosaminoglicanos le confiere una carga negativa con selectividad por cationes por lo que podría ser equiparable.

Expresión de proteoglicanos en el folículo piloso

Diversos estudios han medido la expresión de proteoglicanos a nivel capilar, principalmente: condroitín sulfato, HS, queratán sulfato y dermatán sulfato; basados en observaciones iniciales de sujetos con hipertrichosis en zonas de mixedema pretibial y posteriormente en pacientes con mucopolisacaridosis tipos I, II y III, en los que existe un fenotipo con marcada hipertrichosis en zonas de depósito de glucosaminoglicanos,¹⁴ se despertó el interés por el papel de los proteoglicanos en el desarrollo del folículo piloso. Los estudios iniciales midieron la expresión de proteoglicanos a nivel folicular, en fase anágena, la presencia de condroitín sulfato y dermatán sulfato a nivel perifolicular es constante; en tinciones de inmunohistoquímica se observó como una banda gruesa principalmente por su asociación con colágeno tipo IV debido a su naturaleza fibrilar; no obstante, en catágeno tardío ocurre disminución a nivel de la papila dérmica con progresión infundibular hasta la pérdida por la afinidad tintorial en fases telógenas.¹⁵

Estudios más recientes demostraron la presencia de sindecanos en la porción epitelial de la vaina radicular externa y en la papila durante la fase anágena, que disminuye en telógeno, además, estudios en modelos animales demostraron la actividad regulatoria del sindecano en diversos procesos cíclicos del folículo piloso.

La acción androgénica es el mayor determinante para el crecimiento del pelo, no obstante sus acciones paradójicas en las diferentes zonas pilosas, sigue siendo un arcano por el momento; en este contexto se ha demostrado que la existencia de proteoglicanos a nivel capilar guarda relación con el determinante androgénico y la alopecia senescente, lo anterior se ha demostrado en tinciones de inmunohistoquímica de piel cabelluda frontal y occipital de pacientes mayores comparados con niños sanos, estos últimos tienen mayor cantidad de proteoglicanos en los cortes histológicos.¹⁶ De esta manera, la acción de los proteoglicanos ha demostrado una interesante relación entre la regulación neuroendocrina iniciada por andrógenos y en la que participan activamente en el ciclo folicular; se sabe que la inducción de vías antagónicas de Wnt es efectuada por Dickkopf (DKK1) disminuyendo la expresión de β -catenina y estimulando la entrada a catágeno, como lo demuestran diversos estudios en modelos murinos;¹⁷⁻¹⁹ además, en otros estudios *in vitro* se observa aumento de la expresión de ARNm de la proteína relacionada con DKK1 posterior a la incubación con dihidrotestosterona (DHT),²⁰ de este modo se postula que la acción paracrina de la DHT a nivel del folículo piloso induce retroalimentación negativa mediante la inhibición de la vía Wnt- β -catenina por inducción de DKK1 mediante DHT, que es regulada por la existencia de proteoglicanos en zonas andrógeno-dependientes, así pues, la relación entre andrógenos y proteoglicanos es inversamente proporcional, con disminución de versicano a estos niveles (**Figura 1**).¹⁶

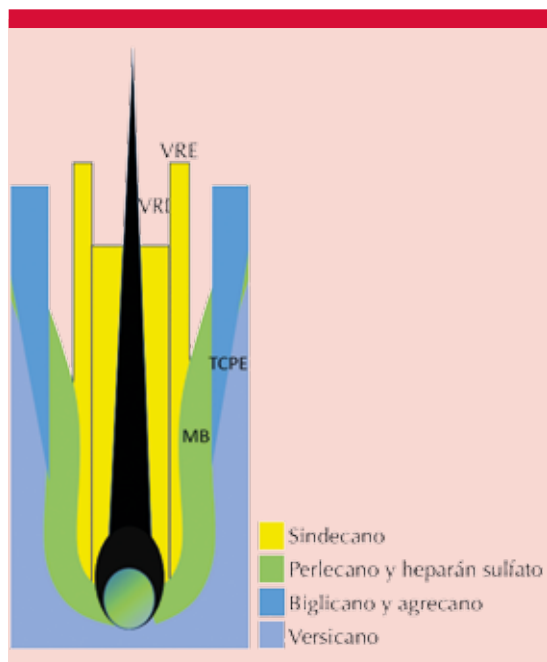


Figura 1. Sitios principales en los que se expresa síndecano, versicano, agregano, perlecano y heparán sulfato.

VRI: vaina radicular interna; VRE: vaina radicular externa; MB: membrana basal; TCPE: tejido conjuntivo perifolicular especializado.

Tomada y adaptada de: Bernard BA. Advances in understanding hair growth. Faculty Rev-147 2016 8; 5. doi: 10.12688/f1000research.7520.1.

Decorino

Estudios recientes refuerzan el conocimiento acerca de los proteoglicanos, analizando sus funciones de manera particular encontramos que el decorino es un proteoglicano rico en leucina, cuya expresión se centra principalmente en la papila folicular y la glándula sebácea, este proteoglicano prolonga el anágeno y presenta disminución de su expresión en fases catágenas y telógenas, se sabe que el decorino bloquea las acciones de diversos factores de crecimiento epidérmicos con efectos negativos en el folículo piloso, su unión al TFG- β 1 mediante un eje cruzado llamado eje decorino-TFG- β 1²¹ bloquea las acciones inhibitorias en la papila folicular;

el TFG- β 1 pertenece a la familia de factores de crecimiento epidérmico, éstos tienen efectos inhibitorios en el folículo piloso, además de estimular la producción local de andrógenos.^{22,23} También inhibe el EGFR implicado en el efluvo anágeno inducido por quimioterapia;²¹ sin embargo, antagoniza las acciones del EGF, HGF y el IFG cuyas acciones positivas en el desarrollo folicular están bien demostradas; no obstante, aún no hay conclusiones claras de las acciones reguladoras de estos últimos.²¹ Estudios *in vivo* realizados en modelos murinos mediante la administración de decorino recombinante (rh-decorino) demostraron el alargamiento del catágeno, lo que demuestra los efectos positivos de este proteoglicano en el desarrollo capilar y lo coloca como un blanco potencial de tratamiento en diversos tipos de alopecias.

Versicano

El versicano, un proteoglicano extracelular de tipo condroitín sulfato, tiene una estructura rica en dominios N-terminales, que le otorgan cargas negativas, éstas le confieren poder de atracción para moléculas como ácido hialurónico, agua, citocinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión; su expresión en los folículos pilosos es tardía, apareciendo en folículos maduros capaces de producir fibras capilares, con máxima expresión en anágeno, disminución en catágeno y ausencia en telógeno, no obstante su presencia en el promontorio permanece constante, lo que sugiere la promoción y manutención de esta zona en fases involutivas;²⁴ esta expresión está mediada por diversos factores comunes en el desarrollo del folículo piloso, es así como Wnt- β -catenina, Shh y p53 fungen como elementos reguladores del control transcripcional de este proteoglicano.²⁵ Su acción mesenquimal promueve la adhesión de fibroblastos especializados durante la morfogénesis de la papila, esta agregación poligonal está formada por múltiples capas en patrón radial, como lo demuestran estudios *in vitro* con células de papila dérmica cultivadas en

medios ricos en versicanos²⁶ y en estudios realizados sobre modelos murinos transgénicos;²⁷ por otra parte, la expresión de versicano en la papila se ve disminuida en pacientes mayores de 50 años, lo que sugiere una fuerte asociación con la alopecia senescente y el adelgazamiento de la fibra capilar;²⁸ sumado a lo anterior, se ha observado disminución de la expresión de versicano en pelos vellosos miniaturizados por la acción de los andrógenos en alopecia androgenética,²⁹ estudios en modelos transgénicos (Vcan^{3/3} mice) demuestran un papel fundamental en el mantenimiento de la matriz extracelular, observándose disminución de la actividad de TFG- β que reduce la capacidad proliferativa de los fibroblastos; estos modelos murinos también tenían decremento en el número de folículos pilosos con una clara disminución de la expresión de versicano a nivel capilar.³⁰ A nivel vascular genera una matriz que favorece la proliferación y migración celular y parece guardar relación con el proceso de aterogénesis.²⁵

Sindecano

El sindecano (SDC-1) es un proteoglicano transmembrana compuesto por un ectodominio, una región transmembrana y una porción intracelular, se ha encontrado que el ectodominio muestra interacción con diversas proteínas y ligandos extracelulares, con lo que regula funciones morfogénicas durante el desarrollo embrionario y posterior a él; también estimula la angiogénesis y se liga a colágeno tipo IV, V, PDGF y FG.⁸ En términos estructurales está compuesto por cadenas de HS unidas a un core, estas largas cadenas de azúcares sulfatados unidas entre sí protegen los factores de crecimiento de su degradación formando un *pool*, además, su vecindad con receptores lo hace copartícipe a manera de coreceptor regulando las señales y la difusión de éstas entre los tejidos.³¹ Se han descrito cuatro tipos; por un lado, el tipo 1 se expresa en células epiteliales y el tipo 2 en células mesenquimales,

ambas interactúan con los tipos 3 y 4. El sindecano regula señales de adhesión, migración y crecimiento a través de ligandos solubles de la matriz extracelular,³² en particular Wnt, Shh, TFG- β , factor de crecimiento de fibroblastos y EGF. La heparanasa es una glicosidasa que fracciona las secciones de heparán sulfato del core proteico permitiendo la liberación de los factores y su actividad biológica.³¹ La disminución de sindecano se observa en la fase catágena, en los carcinomas epidermoides invasivos, carcinomas de mama, pulmón y próstata; se ha observado que la disminución de su expresión conlleva a la transformación epitelio-mesenquimal, con predominio de la diferenciación epitelial.³² Su depósito se observa en las mucopolisacaridosis tipos I, II y III, en las que el metabolismo de HS está alterado y clínicamente asociado con alteraciones capilares.³¹ A nivel del folículo piloso se observa en la vaina radicular externa y la papila dérmica;³³ estudios recientes efectuados en ratones transgénicos (*Syndecan-1 knockout [SDC1-/-] mice*) sensibilizados con 2,4,6-trinitro-1-clorobenceno mostraron alta sensibilización con aumento de la adhesión y migración de las células presentadoras de antígenos hacia las zonas paracorticales de los ganglios linfáticos, esta actividad hipermigratoria está regulada por la sobreexpresión de moléculas como ICAM1, VCAM1, β 2-integrina, CCL2 y CCL3 dependientes de gradiente de concentración, modulando así la respuesta inflamatoria.³⁴ Asimismo, en otros modelos transgénicos murinos (Tg[KRT14-rtTA]F42Efu) modificados con la finalidad de inducir la expresión del gen KRT14, se ha observado producción excesiva y distribución anormal de folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas,³¹ esto puede guardar relación directa con el proceso de reparación de las heridas derivado de células del epitelio glandular porque el SDC-4 promueve la rápida endocitosis de complejos de α 5 β 1-integrina preformados enriqueciéndolos y promoviendo la activación de la vía de crecimiento homólogo

ga de Ras (RhoG) y caveolina que estimula la migración de los fibroblastos en el lecho de la herida (**Figura 2**).³⁵

Aplicaciones clínicas

De mano de la creciente evidencia en el estudio de los proteoglicanos en el desarrollo y manutención del folículo piloso y también en otras estructuras cutáneas mediadas por estas complejas vías, se sabe que diversos factores extrínsecos e intrínsecos pueden alterar la homeostasia capilar. Diversos estudios sugieren que la administración de suplementos con moléculas bioactivas a base de proteoglicanos puede contrarrestar diversas alteraciones en las diferentes variedades de alopecias.³⁶

Alopecia androgenética

La alopecia androgenética masculina y la de patrón femenino muestran vías endocrinas similares; la 5 α -reductasa tipo II es el principal determinante en la involución del folículo

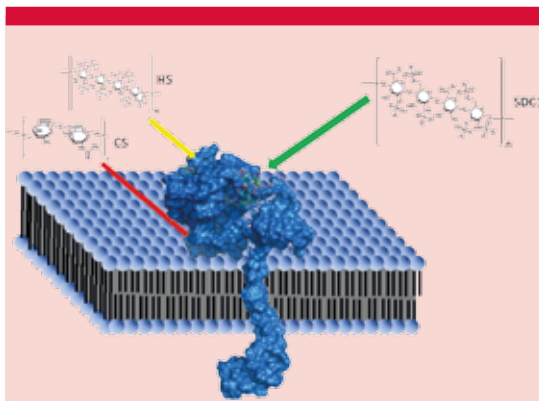


Figura 2. Modelo de un proteoglicano compuesto por una proteína transmembranal (*core*) a la que se unen cadenas de sindecano, condroitín sulfato y heparán sulfato.

Tomada y adaptada de: Vivien J, Coulson T. The role of heparan sulphate in development: the ectodermal story. *Int J Exp Pathol* 2016;97:213-229.

piloso,³⁷ la evidencia actual ha demostrado la relación entre procesos cardiovasculares y endocrinometabólicos,^{38,39} algunas hipótesis relacionan el metabolismo esteroideo suprarrenal con aumento de la producción de aldosterona, como se manifiesta en pacientes con hiperplasia suprarrenal no clásica; en mujeres con alopecia androgenética de patrón femenino se ha encontrado aumento de las concentraciones de 5 α -reductasa, mayor número de receptores androgénicos y menores concentraciones de Cyp450;³⁸ aunque no se ha encontrado el mecanismo fisiopatológico entre el síndrome metabólico y la alopecia androgenética, la relación entre ambas es clara,⁴⁰ algunos estudios sugieren que concentraciones altas de andrógenos producen resistencia a la insulina;⁴¹ en otro estudio de casos y controles se evaluaron pacientes masculinos con alopecia androgenética de inicio temprano (35 años) contra mujeres con síndrome de ovario poliquístico, compararon muestras séricas en las que se midió testosterona, prolactina, hormona folículo estimulante, hormona luteinizante, insulina, dehidroepiandrosterona y proteína ligadora de esteroides sexuales; se encontraron concentraciones elevadas de testosterona y dehidroepiandrosterona entre ambos grupos; sin embargo, en pacientes con alopecia androgenética se encontraron concentraciones más elevadas de prolactina respecto a los controles; se sabe, pues, que las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen riesgo cardiovascular elevado asociado con las alteraciones metabólicas, de esta manera se encuentra nuevamente una correlación directa entre hiperandrogenismo y riesgo cardiovascular.⁴² Si bien el abordaje, diagnóstico y tratamiento de un paciente con alopecia androgenética va más allá de la cuestión estética, el manejo de la misma sigue planteando un reto terapéutico en el que existe evidencia de que el decorino bloquea las acciones inhibitorias de los andrógenos sobre la papila folicular mediante el eje cruzado llamado eje decorino-TFG- β 1²¹ que, además de tener efectos inhibitorios directos

en el folículo, estimula la producción local de andrógenos.^{22,23} De esta manera planteamos la posibilidad de un blanco terapéutico auxiliar en el tratamiento de esta variedad de alopecia.

Alopecia senescente

A partir de los 50 años de edad se observa disminución de la tasa de folículos en anágeno, acompañada de disminución del grosor en la fibra capilar. En un estudio de casos y controles realizado por Jo y su grupo, en el que se compararon muestras de piel cabelluda occipital de 20 individuos sanos (33.3 ± 6.3 años; $n = 10$ vs 83.8 ± 2.8 años; $n = 10$) teñidas con hematoxilina y eosina, tricrómico de Masson, Verhoeff-Van Gieson, ácido peryódico de Schiff y hierro coloidal se observó un diámetro menor de las fibras capilares en las muestras de pacientes mayores, además de menor afinidad tintorial para el hierro coloidal en la papila dérmica. Los análisis por inmunofluorescencia para versicano, biglicano, condroitín sulfato y sindecanos fueron sustancialmente menores en las muestras de pacientes mayores, esto sugiere una relación importante en el proceso de envejecimiento y adelgazamiento capilar con la concentraciones de proteoglicanos.²⁸ El proceso de envejecimiento capilar se debe principalmente al desgaste de la fibra capilar y al envejecimiento del folículo a consecuencia del decremento de la compleja actividad del mismo, estudios recientes sugieren que la terapia de reemplazo de proteoglicanos, en particular versicano y decorino, reduce el proceso de envejecimiento capilar secundario a procesos extrínsecos e intrínsecos.³⁶

Efluvios

Los efluvios son un grupo heterogéneo de alopecias con patrón difuso, son variables en el tiempo de evolución, se manifiestan como agudos (≤ 4 meses) y crónicos (≥ 4 meses). Según la fase afectada y el tiempo de evolución se clasifican en: efluvio anágeno agudo,

caracterizado por caída brusca del pelo de días a dos meses posteriores al estímulo inicial; el efluvio anágeno por quimioterapia citotóxica es característico de este tipo de efluvio.⁴³ El efluvio telógeno agudo sobreviene dos a cuatro meses después del factor desencadenante, en este caso resaltaremos el efluvio posparto, que sucede por retardo de anágeno a telógeno debido al aumento de la relación andrógenos/estrógenos en el tercer trimestre del embarazo; no obstante, cualquier factor inductor de estrés intrínseco o extrínseco puede desencadenar esta variedad.⁴³ Otra variante descrita es el efluvio telógeno crónico (más de 6 meses de evolución), es de inicio insidioso, afecta más comúnmente a mujeres y está asociado con concentraciones bajas de ferritina sérica.⁴⁴ Así pues encontramos que según el estímulo estresante puede clasificarse en extrínseco o intrínseco, farmacológico, infeccioso, metabólico, emocional, neoplásico, etc.⁴³ Erling clasifica en tres niveles los factores estresantes: nivel 1, estrés agudo o crónico que induce efluvio; nivel 2, factores estresantes que agravan el factor primario, éste puede ser tóxico, metabólico, inmunológico, etc.; nivel 3: el propio factor estresante es la caída del pelo;⁴⁵ pero sea cual sea el factor o nivel estresante, la vía común es la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal que inicia con la secreción de hormona liberadora de corticotropinas (CHR), se sabe que las células del promontorio tienen receptores para CHR con efectos inhibitorios en el folículo, pero, además, los mastocitos pueden liberar histamina al ser estimulados directamente por CRH; asimismo, la inflamación neurogénica dependiente de sustancia P también se ve estimulada por la activación de mastocitos,⁴⁶ constituyendo un eje neuroendocrino (SP-mast).⁴⁷ Con base en lo anterior suponemos que la acción moduladora del tratamiento con proteoglicanos podría modular la respuesta inflamatoria mediada por esta vía al impedir la liberación de los gránulos de histamina en mastocitos, contribuyendo por este mecanismo al tratamiento de los efluvios.

Otros usos

El envejecimiento cutáneo ocurre principalmente por dos vías: la extrínseca, relacionada principalmente con la exposición solar, y la intrínseca, relacionada con cambios propios del envejecimiento; actualmente se sabe que parte del envejecimiento intrínseco se debe a cambios en los glucosaminoglicanos.⁴⁸ La mayor parte de las propiedades mecánicas de la piel están determinadas por la dermis, esta sección constituida en su mayor parte por colágeno fibrilar, también contiene proteoglicanos que, aunque son menores en proporción, tienen funciones muy importantes, como el mantenimiento de la fuerza tensil, hidratación debido a su fuerza higroscópica, adhesión y migración celular, entre otras.⁴⁹ La mayor parte de estos constituyentes en la piel están formados por versicano, decorino y ácido hialurónico, principalmente; cada uno sufre cambios en cuanto a su cantidad, distribución y composición durante el proceso de envejecimiento. El decorino, un proteoglicano rico en leucina, se expresa intensamente en la dermis papilar entremezclándose con haces de colágeno en la dermis reticular; se ha observado que la cantidad de decorino aumenta a medida que avanza la edad con cambios en su conformación que le confieren menor poder higroscópico.⁵⁰ En un estudio realizado en muestras de piel fotoexpuesta y no fotoexpuesta se midió la cantidad de residuos de decorino (*decorount*) mediante espectrometría de masas (MALDI-TOF); se encontraron mayores depósitos de éste en muestras de pacientes mayores de 30 años, estas fracciones carentes de residuos carboxilo-terminales son incapaces de unirse efectivamente al TFG- β , también muestran una unión más débil a colágeno con las consecuentes alteraciones estructurales.⁵¹ Otro estudio realizado en muestras de piel de mujeres caucásicas, en las que se compararon las concentraciones de colágeno tipos I, IV y glucosaminoglicanos de muestras cultivadas en una solución de glucosamina contra muestras no cultivadas, demostró

que las muestras cultivadas en la solución de glucosamina mostraron concentraciones más elevadas de colágeno tipos I, IV, neocolágeno y ácido hialurónico; este estudio midió, además, las mismas concentraciones en pacientes sanas que tomaron durante ocho semanas suplementación con glucosamina; se encontró una relación directa entre el consumo de glucosamina y aumento de colágeno.⁵² Otro proceso similar ocurre con el ácido hialurónico, cuya expresión aumenta en piel fotoexpuesta, pero con menor contenido de agua; esto puede guardar relación con la fragmentación del mismo observado en piel expuesta al sol.⁴⁸ No es excepción el versicano, cuyas mediciones en piel fotoexpuesta aumentan en comparación con la no fotoexpuesta.⁵³ Una medida auxiliar podría constituir el tratamiento con proteoglicanos.

CONCLUSIONES

El complejo funcionamiento del folículo piloso hace que las estrategias terapéuticas enfocadas a las diferentes tricopatías no sean del todo efectivas; la intrincada red de señalización, la expresión de los múltiples ejes neuroendocrinos, su constitución epitelial-mesenquimal y su aún más complejo funcionamiento cíclico no sólo lo colocan como un modelo de estudio aplicable a otras áreas, también lo convierten en un órgano difícil de tratar en determinadas circunstancias, sumado a lo anterior tenemos que las escasas opciones terapéuticas, la falta de especificidad y la poca accesibilidad a los tratamientos más novedosos hacen que surjan estrategias terapéuticas que si bien no son novedosas del todo, retoman características básicas del funcionamiento celular. Se sabe que los constituyentes del glucocáliz y la matriz extracelular cumplen papeles tan importantes como la modulación de las vías de señalización incluso en modelos oncológicos, no es de extrañarse que su utilidad a nivel capilar pueda ser igual de efectiva como los novedosos fármacos biológicos o terapias blanco; sin embargo, aún no existe evidencia clí-

nica contundente basada en ensayos clínicos con muestras significativas y metodología rigurosa; esto abre la posibilidad a un campo de estudio más allá de la terapéutica en dermatología.

REFERENCIAS

1. Uyama T, Kitagawa H, Sugahara K. Biosynthesis of Glycosaminoglycans and proteoglycans reference module in chemistry. In: Linhardt RJ, Weiwer M, editores. *Molecular Sciences and Chemical Engineering/Comprehensive Glycoscience*. Vol 1, Elsevier 2007, p.713-745 Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/pbidi.unam.mx:8080/science/article/pii/B9780444519672000362>.
2. Prydz K, Dalen KT. Synthesis and sorting of proteoglycans. *J Cell Sci* 2000;113:193-205.
3. Carey DJ. Biological functions of proteoglycans: use of specific inhibitors of proteoglycan synthesis. *Mol Cell Biochem* 1991;104:21-8.
4. ACAN aggrecan [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/gene/176>
5. CSPG4 chondroitin sulfate proteoglycan 4 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/gene/1464>
6. DSE dermatan sulfate epimerase [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/gene/29940>
7. SDC1 - Gene - NCBI. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/gene/?term=SDC1>
8. Iozzo RV, Schaefer L. Proteoglycan form and function: A comprehensive nomenclature of proteoglycans. *Matrix Biol* 2015; 42:11-55.
9. Kolset SO, Prydz K, Pejler G. Intracellular proteoglycans. *Biochem J* 2004;379:217-27.
10. Frati-Munari AC. Glicosaminoglicanos en las enfermedades vasculares. *Rev Mex Angiol* 2012;40:89-99.
11. Lord MS, Ellis AL, Farrugia BL, Whitelock JM, Grenett H, Li C, et al. Perlecan and vascular endothelial growth factor-encoding DNA-loaded chitosan scaffolds promote angiogenesis and wound healing. *J Control Release Soc* 2017;250:48-61.
12. Malgouries S, Thibaut S, Bernard BA. Proteoglycan expression patterns in human hair follicle. *Br J Dermatol* 2008;158:234-42.
13. Gattazzo F, Urciuolo A, Bonaldo P. Extracellular matrix: A dynamic microenvironment for stem cell niche. *Biochim Biophys Acta BBA Gen Subj* 2014;1840:2506-19.
14. Wendelin DS, Pope DN, Mallory SB. Hypertrichosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:161-182. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/pbidi.unam.mx:8080/science/article/pii/S019096220261504X>
15. Westgate GE, Messenger AG, Watson LP, Gibson WT. Distribution of proteoglycans during the hair growth cycle in human skin. *J Invest Dermatol* 1991; 96:191-5.
16. Maniatopoulou E, Bonovas S, Sitaras N. Isolation and quantification of glycosaminoglycans from human hair shaft. *Ann Dermatol* 2016;28:533-9.
17. Choi YS, Zhang Y, Xu M, Yang Y, Ito M, Peng T, et al. Distinct functions for Wnt/ β -Catenin in hair follicle stem cell proliferation and survival and interfollicular epidermal homeostasis. *Cell Stem Cell* 2013;13:720-33.
18. Xu Z, Wang W, Jiang K, Yu Z, Huang H, Wang F, et al. Embryonic attenuated Wnt/ β -catenin signaling defines niche location and long-term stem cell fate in hair follicle. *eLife* 2015;4:10567.
19. Niida A, Hiroko T, Kasai M, Furukawa Y, Nakamura Y, Suzuki Y, et al. DKK1, a negative regulator of Wnt signaling, is a target of the beta-catenin/TCF pathway. *Oncogene* 2004;23:8520-6.
20. Leirós GJ, Ceruti JM, Castellanos ML, Kusinsky AG, Balañá ME. Androgens modify Wnt agonists/antagonists expression balance in dermal papilla cells preventing hair follicle stem cell differentiation in androgenetic alopecia. *Mol Cell Endocrinol* 2017;439:26-34.
21. Inui S, Itami S. A newly discovered linkage between proteoglycans and hair biology: decorin acts as an anagen inducer. *Exp Dermatol* 2014;23:547-8.
22. Paus R, Arck P, Tiede S. (Neuro-)endocrinology of epithelial hair follicle stem cells. *Mol Cell Endocrinol* 2008;288:38-51.
23. Paus R, Langan EA, Vidali S, Ramot Y, Andersen B. Neuroendocrinology of the hair follicle: principles and clinical perspectives. *Trends Mol Med* 2014;20:559-70.
24. du Cros DL, LeBaron RG, Couchman JR. Association of Versican with dermal matrices and its potential role in hair follicle development and cycling. *J Invest Dermatol* 1995;105:426-31.
25. Rahmani M, Wong BW, Ang L, Cheung CC, Carthy JM, Walinski H, et al. Versican: signaling to transcriptional control pathways. *Can J Physiol Pharmacol* 2006;84:77-92.
26. Feng M, Yang G, Wu J. Versican targeting by RNA interference suppresses aggregative growth of dermal papilla cells. *Clin Exp Dermatol* 2011;36:77-84.
27. Kishimoto J, Ehama R, Wu L, Jiang S, Jiang N, Burgeson RE. Selective activation of the versican promoter by epithelial-mesenchymal interactions during hair follicle development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7336-41.
28. Jo SJ, Kim JY, Jang S, Choi SJ, Kim KH, Kwon O. Decrease of versican levels in the follicular dermal papilla is a remarkable aging-associated change of human hair follicles. *J Dermatol Sci* 2016;84:354-7.
29. Soma T, Tajima M, Kishimoto J. Hair cycle-specific expression of versican in human hair follicles. *J Dermatol Sci* 2005;39:147-54.
30. Hatano S, et al. Versican A-subdomain is required for its adequate function in dermal development. *Connect Tissue Res* 2017;10:1-13. DOI: 10.1080/03008207.2017.1324432

31. Coulson-Thomas VJ, Gesteira TF, Esko J, Kao W. Heparan sulfate regulates hair follicle and sebaceous gland morphogenesis and homeostasis. *J Biol Chem* 2014;289:25211-26.
32. Contreras HR. Sindecanos: Su potencial uso diagnóstico y pronóstico en cáncer de próstata. *Rev Médica Chile* 2010;138:95-101.
33. Richardson GD, Fantauzzo KA, Bazzi H, Määttä A, Jahoda CAB. Dynamic expression of syndecan-1 during hair follicle morphogenesis. *Gene Expr Patterns GEP* 2009;9:454-60.
34. Averbeck M, Kuhn S, Bühligen J, Götte M, Simon JC, Polte T. Syndecan-1 regulates dendritic cell migration in cutaneous hypersensitivity to haptens. *Exp Dermatol* 2017; DOI:10.1111/exd.13374
35. Bass MD, Williamson RC, Nunan RD, Humphries JD, Byron A, Morgan MR, et al. A syndecan-4 hair trigger initiates wound healing through caveolin- and RhoG-regulated integrin endocytosis. *Dev Cell* 2011;21:681-93.
36. Erling T, Wadstein J, Thom W, Kingsley D. Treatment of Hair thinning and hair ageing with specific lectican and leucine proteoglycans. A review. *J Appl Cosmetol* 2014;32:105-115. Disponible en: https://static7.enetural.com/static/journal_of_applied_cosmetology1_26791.pdf
37. Rivera R, Guerra-Tapia A. Manejo de la alopecia androgénica en mujeres posmenopáusicas. *Actas Dermosifilogr* 2008;99:257-61.
38. Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. Hypertension and aldosterone levels in women with early-onset androgenetic alopecia. *Br J Dermatol* 2010;162:786-9.
39. Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Buendía-Eisman A, Naranjo-Sintes R. Alopecia androgénica masculina y factores de riesgo cardiovascular: estudio de casos y controles. *Actas Dermosifilogr* 2010;101:248-56.
40. Gopinath H, Upadya GM. Metabolic syndrome in androgenic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016;82:404-8.
41. Sayed El, Abdallah MA, Aly DG, Khater NH. Association of metabolic syndrome with female pattern hair loss in women: A case-control study. *Int J Dermatol* 2016;55:1131-7.
42. Sanke S, Chander R, Jain A, Garg T, Yadav P. A Comparison of the hormonal profile of early androgenetic alopecia in men with the phenotypic equivalent of polycystic ovarian syndrome in women. *JAMA Dermatol* 2016;152:986-91.
43. Garnacho-Saucedo G, Salido Vallejo R, Álvarez López MÁ, Moreno Giménez JC. Estudio y tratamiento de los efluvios. *Piel* 2012;27:511-20.
44. Abecassis-Cotta S. Alopecia areata y otras alopecias adquiridas (salvo las cicatrizales y androgénicas). *EMC-Dermatol* 2010;44:1-16.
45. Thom E. Stress and the Hair Growth cycle: Cortisol-induced hair growth disruption. *J Drugs Dermatol JDD* 2016;15:1001-4.
46. Shin H, Choi S-J, Cho A-R, Kim DY, Kim KH, Kwon O. Acute stress-induced changes in follicular dermal papilla cells and mobilization of mast cells: implications for hair growth. *Ann Dermatol*. 2016; 28: 600-6.
47. Esposito P, Chandler N, Kandere K, Basu S, Jacobson S, Connolly R, et al. Corticotropin-releasing hormone and brain mast cells regulate blood-brain-barrier permeability induced by acute stress. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:1061-6.
48. Oh J-H, Kim YK, Jung J-Y, Shin J, Kim KH, Cho KH, et al. Intrinsic aging- and photoaging-dependent level changes of glycosaminoglycans and their correlation with water content in human skin. *J Dermatol Sci* 2011;62:192-201.
49. Carrino DA, Calabro A, Darr AB, Dours-Zimmermann MT, Sandy JD, Zimmermann DR, et al. Age-related differences in human skin proteoglycans. *Glycobiology* 2011;21:257-68.
50. Nomura Y. Structural change in decorin with skin aging. *Connect Tissue Res* 2006;47:249-55.
51. Carrino DA, Sorrell JM, Caplan AI. Age-related changes in the proteoglycans of human skin. *Arch Biochem Biophys* 2000;373:91-101.
52. Gueniche A, Castiel-Higounenc I. Efficacy of glucosamine sulphate in skin ageing: Results from an *ex vivo* anti-ageing model and a clinical trial. *Skin Pharmacol Physiol* 2017;30:36-41.
53. Lee DH, Oh J-H, Chung JH. Glycosaminoglycan and proteoglycan in skin aging. *J Dermatol Sci* 2016;83:174-81.

EVALUACIÓN

1. Los proteoglicanos son parte constituyente de:
 - a) retículo endoplásmico y membranas celulares
 - b) membranas celulares y matriz extracelular
 - c) matriz extracelular y epitelio escamoso
 - d) tejido conectivo y membranas nucleares

2. ¿Cuál es la función de los proteoglicanos en el espacio intracelular?
 - a) modulan vías de transcripción y factores de crecimiento
 - b) son componentes de los microtúbulos del citoesqueleto
 - c) fijan proteasas intracelulares
 - d) forman proteínas solubles con factores de crecimiento
3. La interacción de los proteoglicanos con los factores de crecimiento facilita:
 - a) el cambio conformacional de los receptores de membrana
 - b) la modificación de las vías de transcripción
 - c) la activación de los zimógenos
 - d) la formación de un *pool* de reserva
4. La falta de expresión de SDC-1 en modelos murinos acentúa:
 - a) la migración de células presentadoras de antígenos a ganglios regionales
 - b) la activación de CD4, CD8 y células presentadoras de antígenos
 - c) la sobreexpresión del factor de crecimiento de fibroblastos
 - d) la migración de células de Langerhans al sitio de contacto
5. Algunos de los efectos de los proteoglicanos como tratamiento de la alopecia androgenética pueden fundamentarse en:
 - a) su actividad inhibitoria de la 5 α -reductasa
 - b) el entrecruzamiento con moléculas de dihidrotestosterona
 - c) la formación de un eje cruzado decorino-TFG- β 1
 - d) la disminución de las concentraciones de andrógenos en la papila
6. El efluvio anágeno agudo por quimioterapia con agentes citotóxicos está relacionado con la expresión de:
 - a) VEGF
 - b) EGFR
 - c) Wnt
 - d) PDGF
7. El estrés intrínseco e extrínseco estimula la liberación de cortisol por las glándulas suprarrenales. ¿Qué papel juegan los proteoglicanos con este eje neuroendocrino?
 - a) inhiben la liberación de histamina secundaria a la liberación de hormona liberadora de corticotropinas
 - b) bloquean la liberación de ACTH
 - c) reducen los efectos del cortisol en el promontorio y la papila
 - d) estimulan los efectos antiinflamatorios del cortisol
8. Entre algunas de las vías antagónicas del folículo piloso se encuentra DKK-1, que inhibe la activación de Wnt- β -catenina. ¿Qué relación guarda la activación de esta vía inhibitoria con los proteoglicanos?
 - a) bloquea la transducción de señales DKK-1 dependientes
 - b) estimula la vía Wnt al inducir la acumulación de β -catenina
 - c) tiene relación directa con la disminución de versicano
 - d) tiene relación indirecta con el aumento de versicano
9. Los proteoglicanos se consideran guardianes de la matriz extracelular por sus efectos en:
 - a) la angiogénesis tumoral a nivel de VEGF
 - b) la internalización de EGFR y ErbB2/Neu
 - c) la disminución de la expresión de p53
 - d) la disminución de la migración de células tumorales por bloqueo de ICAM1

10. La pérdida de la capacidad higroscópica del AH en pieles fotoexpuestas se atribuye principalmente a:
- a) el aumento de AH en pieles con elastosis
 - b) el acúmulo de glucosaminoglicanos y la elastorrexis
 - c) la disminución del componente celular productor de AH
 - d) el menor peso molecular del AH por fragmentación

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 2017 a la siguiente dirección electrónica:

articulos@nietoeditores.com.mx

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 31 de enero de 2018.

Erupción variceliforme de Kaposi en un paciente con dermatitis atópica

Morales-Cardona CA¹, Téllez-Lozada A², Arregocés-Castillo MM³

Resumen

La erupción variceliforme de Kaposi es una infección viral infrecuente y potencialmente mortal que afecta a pacientes con diferentes enfermedades crónicas de la piel. Se caracteriza por la rápida evolución de las lesiones cutáneas y constituye una urgencia dermatológica debido al riesgo de diseminación visceral. Se comunica el caso de un joven de 19 años de edad, con antecedentes de dermatitis atópica, herpes labial recurrente y contacto reciente con un familiar que había sufrido varicela, en quien el diagnóstico y tratamiento oportunos de la infección permitieron su rápida involución sin secuelas ni complicaciones.

PALABRAS CLAVE: erupción variceliforme de Kaposi, herpes simple, varicela, dermatitis atópica, *Staphylococcus aureus*, aciclovir.

Dermatol Rev Mex 2017 November;61(6):487-491.

Kaposi's varicelliform eruption in a patient with atopic dermatitis

Morales-Cardona CA¹, Téllez-Lozada A², Arregocés-Castillo MM³

Abstract

Kaposi's varicelliform eruption is a rare and potentially fatal viral infection occurring in patients with preexisting chronic dermatoses. Clinically it is characterized by the rapid onset and evolution of cutaneous lesions with potential dissemination to internal organs, which is considered a medical emergency. Here we report the case of a 19-year-old male with a history of atopic dermatitis, recurrent oral herpes and recent exposure to a sibling that had chickenpox, in which the accurate diagnosis and treatment of the viral infection resulted in an adequate response without sequelae or complications.

KEYWORDS: *Kaposi's varicelliform eruption; herpes simplex virus; chickenpox; atopic dermatitis; Staphylococcus aureus; acyclovir*

¹ Dermatólogo, Oficina de Docencia e Investigación.

² Residente de Dermatología, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, DC, Colombia.

ESE Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá DC, Colombia.

³ Residente de Dermatología, Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Recibido: noviembre 2016

Aceptado: febrero 2017

Correspondencia

Dr. Camilo Andrés Morales Cardona
camiderm@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Morales-Cardona CA, Téllez-Lozada A, Arregocés-Castillo MM. Erupción variceliforme de Kaposi en un paciente con dermatitis atópica. Dermatol Rev Mex. 2017 nov;61(6):487-491.

ANTECEDENTES

La erupción variceliforme de Kaposi es la diseminación cutánea de una infección viral que ocurre en individuos con una dermatosis crónica preexistente.¹ Su causa más frecuente son los herpes virus, particularmente el virus del herpes simple (tipos I y II) y el virus de la varicela zoster, por lo que también se denomina eccema herpético.^{1,2} Aunque la infección se ha descrito en pacientes con diferentes enfermedades dermatológicas, las formas más graves ocurren en niños y adolescentes con dermatitis atópica.^{1,3,4} Debido al inicio súbito de la erupción y su rápida diseminación, es fundamental reconocer las manifestaciones clínicas de la infección para evitar confundirla con una exacerbación de la dermatosis inflamatoria preexistente, lo que empeora el pronóstico y genera complicaciones potencialmente mortales.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 19 años de edad, estudiante universitario, con antecedentes personales de asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica desde la infancia, en tratamiento irregular con corticoesteroides tópicos, tacrolimus, antihistamínicos y montelukast, con alivio parcial y transitorio. Consultó por exacerbación de su enfermedad dermatológica y aparición de lesiones papulares asintomáticas en la cara y los antebrazos de tres días de evolución, con posterior diseminación al tronco y a los miembros inferiores, por lo que aplicó crema con betametasona y gentamicina durante dos días, sin notar mejoría. Negó pródromos virales antes de la aparición de las lesiones cutáneas. Había tenido varicela en la infancia y durante los últimos seis meses sufrió dos episodios recurrentes de herpes labial que se curaron sin tratamiento. Además, su hermano menor había sido diagnosticado con varicela tres semanas antes de la consulta.

En el examen físico se encontraba en buen estado general, afebril, con edema periorbitario e inyección conjuntival. En el cuero cabelludo, los párpados superiores, el cuello, los antebrazos y los muslos tenía placas eritemato-descamativas no infiltradas, con nódulos liquenificados excoriados cubiertos por costras sero-hemáticas. En la frente, las mejillas (sin afectación del puente nasal), la región perioral y submandibular, el tórax, la espalda y el tercio proximal de los miembros superiores e inferiores tenía numerosas pápulas eritematosas umbilicadas y vesículas excoriadas con erosiones cubiertas por costras (**Figura 1**). No había afectación de las mucosas, tampoco lesiones en las palmas y las plantas. Con diagnóstico



Figura 1. Aspecto de las lesiones en el rostro (A y B), la espalda (C) y las piernas (D) al momento del diagnóstico.

de erupción variceliforme de Kaposi se solicitó una prueba de Tzanck en el que se observaron células gigantes multinucleadas (**Figura 2**). El hemograma, la glucemia y las transaminasas fueron normales y la prueba ELISA para VIH no fue reactiva. La IgE fue mayor de 2000 UI, sin variación respecto a un control previo realizado cuatro años atrás. Se inició tratamiento con aciclovir 4 g/día durante siete días, cefalexina 2 g/día durante siete días, doxepina 50 mg/noche, además de humectantes tópicos, con lo que el paciente mostró mejoría rápida una semana después de iniciado el tratamiento (**Figura 3**). Luego de la consulta de control se remitió al servicio de Oftalmología, donde se descartó queratoconjuntivitis y se inició tratamiento con fototerapia UVB de banda estrecha para tratamiento de la dermatitis atópica.

DISCUSIÓN

La causa de la erupción descrita por Moritz Kaposi en 1887 ha sido motivo de controversia desde su primera comunicación. Inicialmente se consideró una micosis y luego una infección bacteriana, hasta la primera mitad del siglo XX

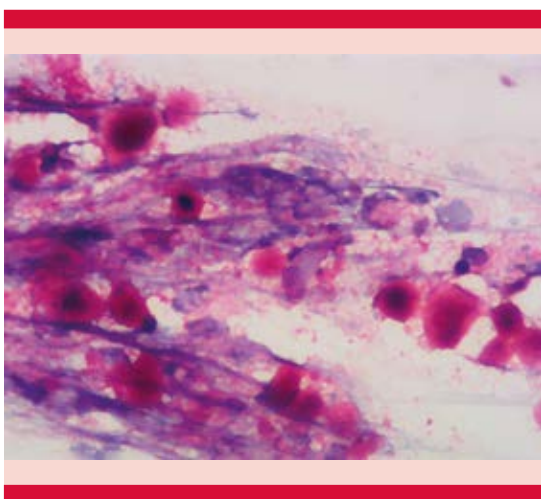


Figura 2. Prueba de Tzanck (tomada de la base de una de las vesículas del tórax). Se observan células gigantes multinucleadas. Hematoxilina y eosina, 100X.



Figura 3. Involución de las lesiones una semana después de iniciado el tratamiento.

cuando se estableció su origen viral, inicialmente viruela y herpes simple.⁵ En la actualidad, ante la erradicación de la viruela, se acepta que la mayoría de los casos están relacionados con la reactivación del virus del herpes simple, principalmente del tipo I, y ocasionalmente con virus coxsackie A16 y varicela zoster.^{1-4,6,7}

En este caso no fue posible confirmar la causa de la infección debido a la falta de disponibilidad de pruebas para identificar virus, como el cultivo y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Sin embargo, el antecedente de herpes labial recurrente, el de varicela en la infancia y el contacto con su hermano menor, recientemente

infectado, fueron elementos que permitieron considerar cualquiera de estos herpes virus como probable agente etiológico. En la bibliografía revisada se encontraron dos reportes de casos asociados con el virus de la varicela zoster: un niño de tres años con antecedentes familiares de una hermana con varicela 20 días antes del inicio de la enfermedad, en quien se documentaron pruebas serológicas positivas para varicela y para virus del herpes simple,⁷ y un adulto de 65 años con antecedentes de psoriasis, dolor neu-rálgico y lesiones vesiculares con la distribución segmentaria típica del herpes zoster en quien se descartó infección por virus del herpes simple I y II por medio de PCR.²

Asimismo, aunque todas las dermatosis en las que se ha descrito la erupción variceliforme de Kaposi comparten una alteración en la función de barrera de la epidermis (**Cuadro 1**), la mayoría de los casos y los más graves se manifiestan en pacientes con dermatitis atópica, una dermatosis crónica muy frecuente en la población pediátrica, que afecta a 17% de los niños en Estados Unidos y a 25% en América Latina.⁸ Aunque su fisiopatología es compleja, una mutación en el gen de la filagrina, proteína fundamental para el desarrollo y mantenimiento de la barrera cutánea, es responsable de los cambios bioquímicos y estructurales que favorecen la diseminación cutánea de la infección.⁴ Además, los pacientes atópicos son muy susceptibles a las infecciones bacterianas y virales, debido al desequilibrio en la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T, en la que predomina el perfil Th2.⁴ Sin

Cuadro 1. Principales dermatosis asociadas con la erupción variceliforme de Kaposi

Dermatitis atópica	Linfoma cutáneo de células T
Dermatitis de contacto	Pitiriasis rubra pilaris
Dermatitis seborreica	Pénfigo familiar benigno
Enfermedad de Darier	Pénfigo foliáceo
Enfermedad de Grover	Pénfigo vulgar
Eritrodermia	Psoriasis vulgar
Ictiosis	Síndrome de Sézary

embargo, se estima que solo 3% de los atópicos sufre al menos un episodio de erupción variceliforme a lo largo de sus vidas,⁴ lo que sugiere la existencia de otros factores relacionados con el hospedero (**Cuadro 2**), que podrían influir en la aparición de la enfermedad.^{3,4,9}

Aunque las manifestaciones clínicas de la erupción son relativamente fáciles de reconocer para el dermatólogo, pueden pasar inadvertidas para otros profesionales con menos experiencia en la interpretación de la semiología cutánea. Al inicio se observa una erupción monomorfa que rápidamente afecta la cabeza, el cuello y el tercio superior del tórax, constituida por vesículas que progresan a vesículo-pústulas umbilicadas y confluyen formando las placas costrosas características de la enfermedad.^{3,6,9} Puede ser indistinguible de la varicela y con frecuencia se acompaña de fiebre, malestar y linfadenopatías;^{3,9} sin embargo, el hallazgo clave que permite orientar el diagnóstico es el predominio de las lesiones sobre la piel afectada por la dermatosis subyacente, antes de la diseminación progresiva que ocurre entre 7 y 10 días después.³ Cuando la enfermedad no se reconoce oportunamente, o se confunde con una exacerbación de la dermatosis preexistente y se trata con corticoesteroides u otros inmunosupresores, se incrementa el riesgo de complicaciones, como diseminación visceral (pulmón, hígado, cerebro, glándulas suprarrenales y aparato gastrointesti-

Cuadro 2. Factores que favorecen la aparición de la erupción variceliforme de Kaposi en pacientes atópicos

Inicio temprano de la dermatitis
Gravedad de la dermatitis
Concentraciones bajas de IFN- γ
Inmunoglobulina E sérica elevada
Eosinofilia en sangre periférica
Expresión deficiente de filagrina y péptidos antimicrobianos
Antecedentes de asma y alergias alimentarias
Antecedentes de infección por *S. aureus* o molusco contagioso

IFN- γ : interferón gamma.

nal) y sobreinfección bacteriana, que empeoran el pronóstico e incrementan la mortalidad.^{1,3,9,10} Aunque el daño ocular es poco frecuente, el paciente del caso comunicado tuvo edema palpebral e inyección conjuntival, hallazgos que justificaron la valoración por el servicio de Oftalmología debido al riesgo de uveítis y queratitis herpética.¹

Los principales diagnósticos diferenciales, además de la varicela y la exacerbación de una dermatosis preexistente, son el impétigo, las erupciones medicamentosas y el penfigoide ampolloso,^{1,3,9} enfermedades vésico-ampollosas generalizadas que son de difícil diagnóstico clínico. Ante la sospecha de causa viral, la prueba de Tzanck es una prueba diagnóstica rápida y asequible, con sensibilidad de 70%,³ que facilita la correlación clínica y permite orientar el diagnóstico en caso de duda, a pesar de que no diferencia los cambios citopáticos inducidos por los diferentes tipos de herpes virus.^{2,10} Otras pruebas útiles pero de alto costo, que no están disponibles en nuestro medio, son el cultivo viral y la detección de ADN viral por PCR.^{9,10}

El tratamiento se basa en la administración oportuna de aciclovir o valaciclovir,^{3,9} con lo que se logra la rápida recuperación clínica con involución de las lesiones luego de 10 días. Aunque existen diferentes esquemas, el más prescrito es aciclovir oral a dosis de 400-800 mg, cinco veces al día, durante 5 a 10 días,¹ como se indicó en este paciente. En caso de recurrencia se recomienda la profilaxis con 800 mg/día de aciclovir o 1 g/día de valaciclovir.¹ Es necesario restaurar la función de la barrera epidérmica con

humectantes y emolientes. En los niños, aunque no existe consenso, se recomienda el tratamiento endovenoso en menores de tres años o cuando existe afectación del estado general.⁹ Asimismo, debe considerarse la prescripción de antibióticos con actividad contra *S. aureus* resistente a la meticilina, particularmente en los pacientes atópicos, debido al riesgo de sobreinfección bacteriana y de sepsis.^{1,7}

REFERENCIAS

1. Studdiford JS, Valko GP, Belin LJ, Stonehouse AR. Eczema herpeticum: making the diagnosis in the emergency department. *J Emerg Med* 2011;40:167-9.
2. Garg G, Thami GP. Psoriasis herpeticum due to varicella zoster virus: a Kaposi's varicelliform eruption in erythrodermic psoriasis. *Indian J Dermatol* 2012;57:213-4.
3. Schroeder F, Elgueta A, Martínez J. Eczema herpético por virus herpes simple tipo 2. Revisión de la literatura a propósito de un caso. *Rev Chil Infec* 2009;26:356-9.
4. Leung DY. Why is eczema herpeticum unexpectedly rare? *Antiviral Res* 2013;98:153-7.
5. Brain RT, Dudgeon JA, Philpott MG. Kaposi's varicelliform eruption. *Br J Dermatol* 1950;62:203-12.
6. Choo PB. Kaposi's syndrome: a case of eczema herpeticum complicated by varicella during convalescence. *Med J Aust* 1965;27:309-12.
7. Celtik C, Karal Y, Kibris A, Kircuval D, Tuzun B. A life-threatening condition in a child with chicken pox: eczema herpeticum. *Open J Ped* 2011;1:1-3.
8. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1251-8.
9. Ferrari B, Talierno V, Luna P, Abad ME, Larralde M. Kaposi's varicelliform eruption: A case series. *Indian Dermatol Online J* 2015;6:399-402.
10. Frisch S, Siegfried EC. The clinical spectrum and therapeutic challenge of eczema herpeticum. *Pediatr Dermatol* 2011;28:46-52.

Lesiones de la mucosa bucal por administración de metotrexato en paciente con artritis reumatoide

Esquivel-Pedraza L^{1,2}, Fernández-Cuevas L³, Sánchez-Jiménez YM¹, Domínguez-Cherit J¹, Méndez-Flores S¹

Resumen

El metotrexato es un fármaco antiproliferativo, antiinflamatorio e inmunorregulador de primera elección para el control de la artritis reumatoide; sin embargo, puede producir ciertos efectos adversos, como la mucositis. Las características clínicas de la mucositis bucal asociadas con este medicamento se describen escasamente en la bibliografía, por lo que este manuscrito ilustra las manifestaciones clínicas observadas en la mucosa bucal de tres pacientes que recibían metotrexato para el control de la artritis reumatoide, con la finalidad de difundir su aspecto clínico, que permita su fácil sospecha diagnóstica.

PALABRAS CLAVE: mucositis, metotrexato, enfermedades bucales.

Dermatol Rev Mex 2017 November;61(6):492-499.

Mucositis due to methotrexate administration in patients with rheumatoid arthritis.

Esquivel-Pedraza L^{1,2}, Fernández-Cuevas L³, Sánchez-Jiménez YM¹, Domínguez-Cherit J¹, Méndez-Flores S¹

Abstract

Methotrexate is the cornerstone therapy for patients with rheumatoid arthritis, with well-established safety and efficacy profiles; however, this drug has the potential to cause serious adverse reactions, such as mucositis. The clinical characteristics of oral mucositis associated to methotrexate are unfrequently reported; thus, the purpose of this manuscript is to describe the oral findings observed in three patients with rheumatoid arthritis under methotrexate therapy.

KEYWORDS: mucositis; methotrexate; mouth diseases

¹ Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

² Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México.

³ Clínica de Patología Bucal, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México.

Recibido: enero 2017

Aceptado: mayo 2017

Correspondencia

Dra. Lilly Esquivel Pedraza
lillyep@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Esquivel-Pedraza L, Fernández-Cuevas L, Sánchez-Jiménez YM, Domínguez-Cherit J, Méndez-Flores S. Lesiones de la mucosa bucal por administración de metotrexato en paciente con artritis reumatoide. Dermatol Rev Mex. 2017 nov;61(6):492-499.

ANTECEDENTES

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria sistémica autoinmunitaria, caracterizada por inflamación persistente de las articulaciones que típicamente afecta las pequeñas articulaciones de las manos y los pies, produciendo su destrucción progresiva y generando distintos grados de deformidad e incapacidad funcional;¹ en ocasiones se manifiesta extraarticularmente, afectando diversos órganos y sistemas, como los ojos, pulmones, corazón, piel o vasos sanguíneos.² La artritis reumatoide afecta aproximadamente a 1% de la población mundial, y es tres veces más común en mujeres que en hombres. Puede afectar a la población infantil, pero frecuentemente aparece en la edad adulta de 30 a 50 años.¹ Su causa se desconoce; sin embargo, la autoinmunidad juega un papel primordial en su patogénesis, en su cronicidad y en la progresión de la enfermedad.³ La enfermedad se asocia con la existencia de autoanticuerpos, particularmente el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptidos cíclicos citrulinados.⁴

El metotrexato (MTX) es el fármaco de primera elección para el control de la artritis reumatoide.⁵ Su efecto antiproliferativo, antiinflamatorio e inmunorregulador contribuye a su resultado terapéutico.⁶ Su administración a dosis bajas como inmunomodulador en el tratamiento de diversas alteraciones autoinmunitarias ha aumentado recientemente debido a su efectividad, bajo costo y esquema terapéutico sencillo de dosis única semanal. Su prescripción en padecimientos autoinmunitarios conlleva el ahorro de esteroides y retrasa la administración de citomoduladores con efectos secundarios graves; sin embargo, ciertos eventos adversos se han relacionado con la administración del metotrexato, entre ellos la mucositis.⁷

Si bien la mucositis ocasionada por metotrexato es un efecto no deseado ampliamente conocido, sus características clínicas se han descrito

escuetamente en la bibliografía,⁸ por lo que el objetivo de este manuscrito es describir en detalle las manifestaciones clínicas observadas en la mucosa bucal secundarias a la administración de metotrexato en el control de la artritis reumatoide en tres pacientes atendidos en la Clínica de Patología Bucal del Departamento de Dermatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

CASOS CLÍNICOS

El **Cuadro 1** resume las características clínicas principales, tratamiento y evolución de los tres pacientes estudiados y la **Figura 1** muestra las lesiones bucales de los pacientes.

DISCUSIÓN

El metotrexato ($C_{20}H_{22}N_8O_5$) es un fármaco inmunomodulador, prescrito a menudo en el tratamiento de neoplasias malignas y de diversas enfermedades autoinmunitarias. Se utilizó por primera vez hace más de 50 años para el tratamiento de la psoriasis; su administración fue aprobada en Estados Unidos por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) en 1988 para el tratamiento de la artritis reumatoide del adulto y es uno de los pilares en el tratamiento de tumores malignos y padecimientos inflamatorios, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la psoriasis y la artritis psoriásica, entre otros. Su potente efecto antiinflamatorio lo convierte en una opción de tratamiento eficaz.⁹

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico (ácido pteroilglutámico), que reduce las concentraciones de tetrahidrofolato (THF) de las células, por inhibición de las enzimas dihidrofolato reductasa (DHFR) y timidilato sintetasa. La DHFR es una enzima de la vía de síntesis del folato que cataliza la conversión de la dihidrofolato a tetrahidrofolato activo. Estas enzimas son indispensables para la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) y del ácido ribonu-

Cuadro 1. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes tratados con metotrexato

Caso	Sexo	Motivo de consulta	Hallazgos bucales	Comorbilidades	Fármacos	Análisis de laboratorio relevantes	Diagnóstico bucal	Tratamiento y evolución
1	69 Masc	Úlceras bucales	Queilitis descamativa, palidez y atrofia de mucosas. Placas ulceradas homogéneas extensas, superficiales, bien delimitadas, con fondo limpio y dolorosas, en la mucosa labial inferior y vestibulares, con tendencia a la simetría, bordes irregulares, hipermelanosis posinflamatoria y candidosis eritematosa lingual	- Psoriasis - Diabetes mellitus tipo 2 - Hipertensión arterial sistémica - Hipertrofia prostática benigna - Artritis reumatoide	Metotrexato, metformina, metoprolol, losartan, indometacina, gabapentina e hidroxicloroquina	Hb 11.4 g/dL, linfocitos 577 cél/µL, plaquetas 167 mil/µL	Mucositis asociada con metotrexato	- Ácido fólico - Se suspende metotrexato. - Medidas generales - Remisión en dos semanas
2	57 Fem	Dolor bucal	Eritema candidósico y atrofia de la mucosa bucal de predominio lingual que interfiere con la deglución	- Artritis reumatoide juvenil - Artroplastia de cadera izquierda - Distonía cervical - Osteoporosis - Hemólisis por transfusión	Prednisona, metotrexato, Ca ⁺⁺ , ácido fólico, omeprazol, meloxicam/ metocarbamol, ketorolaco, paracetamol	Hb 10.4 g/dL, leucocitos 3.0 mil/µL, linfocitos 210 cél/µL, FA 122 U/L, vitamina B ₁₂ <300 pg/mL	Candidosis eritematosa y deficiencia nutricia secundaria a metotrexato	- Nistatina tópica - Polivitamínico - Medidas generales - Se ajusta dosis de metotrexato - Remisión en cuatro semanas
3	47 Fem	Eritema bucal	Palidez de mucosa, con fisuramiento del dorso lingual secundario a candidosis eritematosa; atrofia marcada de papilas filiformes y fungiformes y múltiples úlceras ovaladas de fondo limpio en la mucosa vestibular y úlcera extensa superficial homogénea en labial	- Artritis reumatoide - Artritis séptica de tobillo izquierdo - Gonalgia bilateral de tipo mecánico - Artralgia de codo y hombro izquierdo - Cervicalgia - Lupus discoide - Liqueen plano cutáneo labial	Metotrexato, infliximab, eritapenem, tocilizumab, sulfasalazina, prednisona, sulindaco, paracetamol, indometacina, ácido fólico y omeprazol.	Hb 10.1 g/dL, leucocitos 3.3 mil/µL, plaquetas 151 mil/µL, vitamina B ₁₂ <300 pg/mL, FA 199 U/L, AST 79 U/L, ALT 56 U/L, bilirrubina directa 0.47 mg/dL	Candidosis eritematosa y deficiencia nutricia, asociada con fármacos	- Nistatina tópica - Polivitamínico - Dieta rica en proteínas - Se suspende metotrexato - Medidas generales - Mejoría clínica a las dos semanas

Las medidas generales incluyen colutorios con almagato o hidróxido de aluminio, petrolato tópico labial y suspensión de alimentos o agentes irritantes bucales. Hb: hemoglobina; cél: células; Ca⁺⁺: carbonato de calcio/colecálciferol y vitamina D; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina.



Figura 1. **A.** Queilitis descamativa y angular, con erosión y úlcera superficial, homogénea, que afecta desde la unión del borde bermellón y la mucosa del labio inferior hasta la mucosa alveolar (caso 1). **B.** Vista intrabucal del mismo caso 1 en la que se observa la mucosa vestibular derecha con erosiones y úlceras superficiales e irregulares, así como hipermelanosis de características postinflamatorias. **C.** Placa saburral sutil en el dorso tercio medio lingual con fisuramiento moderado central y atrofia leve de papilas filiformes de la mucosa especializada (caso 2). **D.** Úlcera superficial y homogénea, bien delimitada, rodeada parcialmente con borde blanquecino y fondo con fibrina, que afecta la unión del bermellón y la mucosa labial inferior (caso 3). **E.** Marcada atrofia de papilas filiformes y fungiformes del dorso lingual del caso 3. Nótese la semejanza clínica de las lesiones labiales de los casos 1 y 3.

cleico (ARN).¹⁰ La afinidad del metotrexato para la DHFR es aproximadamente 1000 veces más fuerte que la del ácido fólico. En consecuencia, las células que se dividen rápidamente son particularmente susceptibles a este medicamento.⁹ El ácido fólico participa en el metabolismo de las purinas y de los aminoácidos y, junto con la vitamina B₁₂, en la reacción de conversión de homocisteína en metionina, por lo que el déficit de ácido fólico provoca elevación de la homocisteína en sangre.¹¹ La rápida proliferación

de las células epiteliales de las mucosas hace que la orofaringe y el tubo gastrointestinal sean particularmente vulnerables al tratamiento con metotrexato.¹²

Si bien el metotrexato se administra de forma segura en la mayoría de los pacientes, este fármaco puede causar toxicidad significativa, insuficiencia renal aguda en 2 a 12% de los pacientes e incluso la muerte.⁷ El folinato cálcico se recomienda como tratamiento de rescate cuando

se prescribe metotrexato a dosis altas y existen datos de intoxicación.^{10,13} La toxicidad renal conduce a disminución de la eliminación del metotrexato y la exposición prolongada a concentraciones tóxicas empeora la función renal, exacerbando los efectos adversos no renales, que incluyen mucositis, pancitopenia, agranulocitosis, mielosupresión, toxicidad cutánea, necrosis de mucosas, daño hepático y vasculitis, entre otros.⁷ Asimismo, el déficit asociado de vitamina B₁₂ puede, además de causar anemia, provocar cambios neurológicos importantes y otras manifestaciones, como atrofia o úlceras de mucosas.¹¹ En nuestros pacientes se observaron alteraciones en la cuenta hemática, destacaron las variaciones en el hierro, manifestadas clínicamente por palidez. De igual manera, fue evidente la atrofia de la mucosa bucal, principalmente con ausencia de papilas filiformes y fungiformes de la mucosa especializada, un marcador clínico predominantemente observado en la deficiencia de hierro, ácido fólico y vitamina B₁₂.

La mucositis, definida como inflamación de la mucosa que produce ulceración, puede afectar todo el tubo gastrointestinal, desde la boca hasta el ano.¹⁴ En su fisiopatología intervienen múltiples factores. El proceso comienza con el daño al tejido conectivo y a los vasos sanguíneos que se encuentran en la submucosa; con liberación de citocinas proinflamatorias y radicales libres de oxígeno que exacerbaban el daño vascular y convierten el proceso en un círculo vicioso que conduce a la destrucción del tejido por activación de las caspasas.¹² Los procesos biológicos asociados con la mucositis en última instancia resultan en la ruptura de la barrera mucosa, secundaria a una cascada sistemática de interacciones celulares y tisulares que implican al endotelio, la matriz extracelular, las reacciones de la submucosa y el tejido conectivo.¹³ La colonización bacteriana de las lesiones aumenta el daño tisular por la inflamación que se genera para controlar la infección.¹² La mucositis en

la boca es una complicación común del metotrexato, cuya prevalencia, incidencia y gravedad varían según la edad, dosis y administración de otros fármacos, entre varios factores más.¹⁵ En nuestros pacientes observamos las diferentes fases clínicas del daño de la mucosa bucal; en dos de ellos, la afección alcanzó la producción de ulceración, causando gran morbilidad.

En términos clínicos, la mucositis bucal se clasifica en grado 1 cuando incluye una úlcera sin dolor, eritema o sensibilidad leve; el grado 2 ocurre cuando hay eritema doloroso o úlceras que no interfieren en la capacidad del paciente para tomar alimentos; el grado 3 corresponde a ulceraciones confluentes que interfieren con la capacidad de los pacientes para tomar alimentos sólidos y el grado 4 cuando incluye síntomas graves que requieren nutrición enteral o parenteral.¹⁶ El 32% de los pacientes sometidos a dosis altas de metotrexato padecen mucositis; en 11% es de grado 1, en 17% de grado 2 y en 4% de grado 3.¹⁷ En términos clínicos, la formación de úlceras se relaciona con la falta de administración complementaria o deficiente absorción de ácido fólico, iatrogenias ocasionadas por errores en la ingestión o interacciones farmacológicas. En las cifras de laboratorio de nuestros casos se detectaron predominantemente concentraciones bajas de vitamina B₁₂ y de hierro, entre otras alteraciones de la cuenta hemática y de la función hepática, que se aliviaron con la suspensión del metotrexato y la administración de polivitamínicos, dieta rica en estos nutrimentos (o ambas), eliminación de irritantes y uso de protectores locales bucales.

Algunos autores consideran que la mucositis se desarrolla y se cura en cuatro fases: una fase inicial inflamatoria vascular, una fase epitelial eritematosa, una fase ulcerativa o bacteriológica y una fase curativa.¹⁸ De nuestros casos, el segundo paciente estaba en fase inicial de daño mucoso, mostrando clínicamente datos

sintomáticos importantes de atrofia de la mucosa bucal, mientras que el primer y tercer pacientes mostraban ruptura franca de la mucosa bucal, con formación de úlceras.

Se ha descrito que los sitios susceptibles de padecer lesiones por mucositis asociadas con metotrexato corresponden a zonas no queratinizadas,¹⁹ con síntomas que varían desde dolor y malestar leve hasta la imposibilidad de tolerar la ingesta de alimentos sólidos e incluso líquidos.²⁰ Con frecuencia la mucositis afecta, además de la mucosa labial, las superficies vestibulares, el piso de la boca, la cara ventral de la lengua y el paladar blando.^{8,21} En dos de nuestros pacientes, las úlceras asociadas con metotrexato afectaron las áreas no queratinizadas de mayor fricción, como la unión del borde bermellón y la mucosa labial, así como los bordes laterales ventrales de la lengua. A pesar de conocerse ampliamente estos efectos, las descripciones de estas ulceraciones sólo se limitan a mencionar su localización o número de ellas; sin embargo, las características clínicas son vagamente descritas o ilustradas. Las imágenes observadas en nuestros pacientes nos llevaron a sugerir clínicamente el diagnóstico de deficiencia nutricia, en el contexto de pacientes que reciben metotrexato.

Los pacientes con mucositis bucal por metotrexato suelen padecer xerostomía, dificultad en la deglución, ardor, hormigueo en los labios o dolor. Los pacientes más jóvenes y los que tienen mala higiene dental o periodontal y xerostomía están en mayor riesgo de mucositis, aunque no es posible predecir qué pacientes la padecerán. La complicación más grave de ésta es la aparición de infecciones sobregregadas (principalmente por el virus del herpes simple o por levaduras como *Candida albicans*), sobre todo en pacientes con neutropenia prolongada, en quienes puede verse en peligro su vida;²² los pacientes pueden padecer síntomas graves que requieren hospitalización. En nuestros casos, a

pesar de padecer mucositis en fases diversas de evolución, todos cursaron con síntomas, independientemente de no observarse ulceración, pero con atrofia marcada.

En la prevención de la mucositis, se ha sugerido el mantenimiento de una buena higiene bucal antes de someterse a tratamiento con metotrexato porque esta medida reduce el riesgo de complicaciones dentales, incluida la gingivitis. Ante la aparición de mucositis y principalmente como cuidados paliativos, se ha descrito una variedad de métodos para el control de la mucositis oral en pacientes que reciben infusiones prolongadas de metotrexato, con resultados poco satisfactorios;¹³ como la administración de analgésicos sistémicos y otros agentes individuales con mezclas de sustancias tópicas (como los enjuagues bucales antiácidos, agentes de recubrimiento y analgésicos tópicos). La administración de anestésicos tópicos se ha referido para el control de los síntomas,²³ pero con efectos indeseables, como el incremento de las lesiones y mayor duración de la mucositis. Entre los medicamentos más prescritos que muestran cierta disminución de los síntomas por daño a la mucosa son el clorhidrato de bencidamida, por sus efectos antiinflamatorios y la administración de morfina que contrarresta el dolor causado por la mucositis.²⁴ La mucositis no complicada es de alivio espontáneo. En todos nuestros pacientes se observó respuesta satisfactoria alrededor de las cuatro semanas de seguimiento, principalmente con la administración adicional de ácido fólico, de otros polivitamínicos, la suspensión del metotrexato (o las tres medidas), así como medidas generales locales bucales de lubricación, hidratación y suspensión de irritantes.

Por último, en el tratamiento de las complicaciones por metotrexato, la educación del paciente es muy importante para reducir el malestar causado por mucositis inducida por metotrexato.²⁰ Debe hacerse hincapié en las medidas preventivas de

ésta, como el uso de enjuagues profilácticos que eliminan las partículas de alimentos que pueden acumularse, ocasionando crecimiento bacteriano; se recomienda preferentemente solución salina, bicarbonato sódico o una mezcla de ambos y se deberán evitar los que contienen alcohol porque producen quemadura química y deshidratan la mucosa.²⁵ El uso de antisépticos es controvertido, debido al potencial crecimiento de microorganismos poco comunes y resistentes.²⁶⁻²⁸ Los labios deben conservarse perfectamente hidratados y lubricados con petrolato, cremas labiales (de cacao), soluciones de metilcelulosa, crema hidratante o aceite de oliva. Debe evitarse la utilización de glicerina, por los efectos deshidratantes que producen en el tejido labial. Las prótesis dentales deben ser limpiadas y cepilladas igual que la boca y sumergidas cada noche en solución de hipoclorito sódico a 1% (si no hay metal) o en solución de povidona yodada. La ingesta de alimentos en estos casos deberá ser lenta y la comida debe ser cortada en trozos pequeños, en pequeñas dosis y en repetidas ocasiones, preferentemente líquida o semi-sólida. Los alimentos deben estar a temperatura ambiente, debe evitarse la comida crujiente e irritante (por ejemplo, ácida, especias, alcohol y tabaco).²²

CONCLUSIÓN

El conocimiento de las características clínicas asociadas con la aparición de mucositis en la boca como efecto del metotrexato en el contexto del paciente con artritis reumatoide permitirá que el médico que atiende a estos pacientes se familiarice con el aspecto clínico de esta enfermedad y le permita identificarla oportunamente para poder iniciar las medidas adecuadas para el control de la misma. Se requiere mayor investigación de las manifestaciones en la boca relacionadas con la administración de metotrexato en este tipo de pacientes, que genere o redunde en el conocimiento de esta problemática y permita evitar este tipo de complicaciones porque hasta el

momento es escasa la bibliografía que describe la fisiopatología, las características clínicas y la evolución de los efectos orales del metotrexato.

Agradecimientos

Los autores agradecemos a la pasante en nutrición Zaira Paola Valencia Gutiérrez, por su asistencia técnica en la elaboración de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Martín-Alcalde E, Cantero Blanco S, Sánchez García FJ, Gómez Castillo J. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Farm Hosp* 2003;27:360-370.
2. Nakajima R, Sakai F, Mimura T, Tokuda H, Takahashi M, Kimura F. Acute- or subacute-onset lung complications in treating patients with rheumatoid arthritis. *Can Assoc Radiol J* 2013;64:200-207.
3. Araki Y, Mimura T. The mechanisms underlying chronic inflammation in rheumatoid arthritis from the perspective of the epigenetic landscape. *J Immunol Res* 2016;2016:6290682. doi: 10.1155/2016/6290682
4. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2010;376:1094-1108.
5. Bianchi G, Caporali R, Todoerti M, Mattana P. Methotrexate and rheumatoid arthritis: current evidence regarding subcutaneous *versus* oral routes of administration. *Adv Ther* 2016;33:369-378.
6. Goodman SM, Cronstein BN, Bykerk VP. Outcomes related to methotrexate dose and route of administration in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:272-278.
7. Ajmani S, Preet Singh Y, Prasad S, et al. Methotrexate-induced pancytopenia: a case series of 46 patients. *Int J Rheum Dis* 2017. doi: 10.1111/1756-185X.13004.
8. Hernández-Collazo AA, Rodríguez-Mena AC, Ferrusco-Ontiveros MR, Poletti-Vázquez ED. Estomatitis por metotrexato y sus efectos orales a bajas dosis. *Dermatol Rev Mex* 2014;58:458-464.
9. Gutiérrez JC, Hwang K. The toxicity of methotrexate in male fertility and paternal teratogenicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017;13:51-58.
10. Pérez-Hernández JC, Padilla-Ochoa J. Intoxicación por metotrexato en una paciente con artritis reumatoide. *Arch Med Urg Mex* 2012;4:125-130.
11. Bilbao Garay J. Anemias carenciales II: anemia megaloblástica y otras anemias carenciales. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2006;30:67-75.

12. Jaime-Fagundo JC, Forellat-Barríos M, Arencibia-Núñez A. Urgencias hematológicas. III. Toxicidad por metotrexato. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2012;28:246-252.
13. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *Oncologist* 2016;21:1471-1482.
14. López-Castaño F, Oñate-Sánchez RE, Roldán-Chicano R, Cabrero-Merino MC. Measurement of secondary mucositis to oncohematologic treatment by means of different scale. Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10:412-421.
15. Gupta A, West HJ. Mucositis (or Stomatitis). *JAMA Oncol* 2016;2:1379.
16. Volpato LE, Silva TC, Oliveira TM, Sakai VT, Machado MA. Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007;73:562-568.
17. Zambrano O, Viera N. Mucositis oral inducida por metotrexato en pacientes pediátricos con leucemia. *Rev Ciencia Odont* 2004;1:30-37.
18. Sonis ST, Eilers JP, Epstein JB, et al. Validation of a new scoring system for the assessment of clinical trial research of oral mucositis induced by radiation or chemotherapy. Mucositis study group. *Cancer* 1999;85:2103-2113.
19. McGuire DB, Altomonte V, Peterson DE, Wingard JR, Jones RJ, Grochow LB. Patterns of mucositis and pain in patients receiving preparative chemotherapy and bone marrow transplantation. *Oncol Nurs Forum* 1993;20:1493-1502.
20. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis—complicating the treatment of cancer. *Neoplasia* 2004;6:423-431.
21. Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Semin Oncol* 1998;25:538-551.
22. Alonso-Castell P, Basté-Dencás MA, Creus-Viles M, et al. Prevención y tratamiento de la mucositis en el paciente onco-hematológico. *Farm Hosp* 2001;25:139-149.
23. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004;100:2026-2046.
24. Barasch A, Elad S, Altman A, Damato K, Epstein J. Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Support Care Cancer* 2006;14:528-532.
25. Özden D, Türk G, Düger C, Güler EK, Tok F, Gülsoy Z. Effects of oral care solutions on mucous membrane integrity and bacterial colonization. *Nurs Crit Care* 2014;19:78-86.
26. Hijazi K, Mukhopadhyaya I, Abbott F, et al. Susceptibility to chlorhexidine amongst multidrug-resistant clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* from bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2016;48:86-90.
27. Plantinga NL, Wittekamp BH, Leleu K, et al. Oral mucosal adverse events with chlorhexidine 2% mouthwash in ICU. *Intensive Care Med* 2016;42:620-621.
28. Chevalier M, Sakarovitch C, Precheur I, Lamure J, Pouyssegur-Rougier V. Antiseptic mouthwashes could worsen xerostomia in patients taking polypharmacy. *Acta Odontol Scand* 2015;73:267-273.

Paniculitis pancreática fulminante

Moreno-López LM¹, Montes de Oca-Sánchez G², Mercadillo-Pérez P³

Resumen

La paniculitis pancreática es una enfermedad poco frecuente secundaria a condiciones pancreáticas inflamatorias agudas y crónicas, con gran porcentaje de pacientes con tumores malignos pancreáticos previamente no diagnosticados. Es un signo de mal pronóstico y su existencia debe modificar los criterios clínico-terapéuticos para aumentar la supervivencia de los pacientes. Se comunica el caso de un paciente de 45 años de edad, con enfermedad pancreática previa, que padeció lesiones cutáneas progresivas durante algunos meses antes de su ingreso hospitalario y que clínica e histopatológicamente, debido a paniculitis lobulillar con necrosis grasa y saponificación que daba la imagen de "adipocitos fantasma", se diagnosticó paniculitis pancreática; el paciente tuvo evolución fatal a corto plazo, pese a los intentos de estabilización hemodinámica; no fue posible catalogar la causa. Se realiza una pequeña revisión del tema con insistencia en la importancia del diagnóstico oportuno.

PALABRAS CLAVE: pancreatitis, paniculitis pancreática, necrosis grasa, saponificación, adenocarcinoma pancreático.

Dermatol Rev Mex 2017 November;61(6):500-505.

Fulminant pancreatic panniculitis.

Moreno-López LM¹, Montes de Oca-Sánchez G², Mercadillo-Pérez P³

Abstract

Pancreatic panniculitis is a very rare condition, usually associated with acute and chronic pancreatic diseases, and with a very high incidence in patients with malignant tumors which were previously indolent. It is a sign of poor prognosis and its presence should make clinicians reconsider the approach and therapeutic criteria in order to improve rates of survival. We present the case of a 45 year-old man with previous pancreatic disease, who developed generalized cutaneous lesions months before the hospital attention, with histopathological data, consisting in large adipocyte necrosis, saponification and "ghost cells" finally catalogued as pancreatic panniculitis; patient had a short and fatal outcome, despite of multiple attempts of hemodynamical regulation, making impossible its etiological diagnosis. We perform a short review making emphasis in the importance of an opportune diagnosis.

KEYWORDS: pancreatitis; pancreatic panniculitis; adipocyte necrosis; saponification; pancreatic adenocarcinoma

¹ Dermatólogo y dermatopatólogo adscrito al servicio de Dermatopatología.

² Dermatóloga adscrita al servicio de Dermatología.

³ Dermatóloga y dermatopatóloga. Jefa del servicio de Dermatopatología.

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

Recibido: febrero 2017

Aceptado: abril 2017

Correspondencia

Dra. Patricia Mercadillo Pérez
dermpathgm@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Moreno-López LM, Montes de Oca-Sánchez G, Mercadillo-Pérez P. Paniculitis pancreática fulminante. Dermatol Rev Mex. 2017 nov;61(6):500-505.

ANTECEDENTES

La paniculitis pancreática es una complicación poco frecuente en procesos pancreáticos agudos y crónicos, incluidos los procesos inflamatorios diversos, malformaciones y las enfermedades neoplásicas, como el adenocarcinoma de páncreas; incluso, algunos autores la consideran un marcador paraneoplásico.^{1,2}

Es una enfermedad muy severa que es el resultado de la inflamación del panículo adiposo secundario a necrosis por licuefacción, debido a la liberación masiva de enzimas pancreáticas hacia la circulación, como la lipasa, amilasa y tripsina. Los hallazgos histopatológicos de paniculitis necrosante con formación de "adipocitos fantasma" y calcificación son característicos, pero pueden manifestarse durante o después del diagnóstico de la enfermedad pancreática, sobre todo en los casos asociados con carcinomas; a veces son el primer signo de una enfermedad sistémica subyacente.^{2,3}

El cuadro clínico es abrupto, con múltiples placas infiltradas, con nudosidades rojas o violáceas, dolorosas, de predominio en las extremidades inferiores, frecuentemente con extensión al tronco y las extremidades superiores, que se acompañan generalmente de fiebre, dolor abdominal, poliartritis inflamatoria y poliserositis. El desenlace depende de la causa precipitante y puede ser fatal a corto plazo, sobre todo si se asocia con enfermedades pancreáticas malignas.^{3,4}

Se comunica un caso de evolución fulminante con cuadro clínico e histopatológico característico.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 45 años de edad con antecedentes de sobrepeso, alcoholismo ocasional e hipertensión arterial sistémica controlada con

inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Cuatro meses antes de su ingreso inició con un cuadro con máculas parduzcas dispersas y lesiones inespecíficas dolorosas en las extremidades inferiores; fue revisado por facultativos institucionales con diversas consultas en las que indicaron antiinflamatorios no esteroides, pentoxifilina, antibióticos tipo sulfonamidas, diuréticos y ácido acetilsalicílico en dosis antiplaquetarias. El cuadro persistió y fue generalizándose incluyendo las extremidades superiores durante los cuatro meses previos a su ingreso definitivo, pese a la administración de corticoesteroides sistémicos, antibióticos de amplio espectro y combinaciones analgésicas diversas. Por persistencia de los síntomas, empeoramiento y coincidencia de pérdida de peso de 13 kg en cuatro meses, el paciente fue ingresado al servicio de Urgencias del Hospital General de México, para protocolo de estudio y valorado por el servicio de Medicina Interna y posteriormente de Dermatología; a su ingreso padecía una dermatosis diseminada que afectaba el tronco anterior y posterior, las extremidades superiores e inferiores en sus caras extensoras y laterales, constituidas por múltiples placas eritemato-violáceas de distintos tamaños que confluían y diferentes grados de infiltración, algunas de ellas con aspecto nodular (**Figuras 1 y 2**); intensamente dolorosas, con aumento de la temperatura local e incluso con ulceración central y eliminación de exudado sero-purulento (**Figura 3**). Se identificó edema franco de las extremidades inferiores que afectaba hasta los muslos, con fuerza muscular conservada. Respecto de sus condiciones generales, el paciente cursaba con fiebre, agitación psicomotriz discreta y síndrome confusional, hepatomegalia de 2 cm por debajo del reborde costal, con ausencia de masas palpables. Los servicios interconsultantes que incluyeron Dermatología, Medicina Interna, Infectología y Hematología consideraron protocolo como probable tuberculosis diseminada *versus* linfoma pseudopaniculítico y carcinoma metastásico a piel. Durante su estancia intrahospitalaria se documentó anemia normocítica



Figura 1. Placas infiltradas leves marrón oscuro.



Figura 2. Placas infiltradas con lesiones de aspecto nodular.



Figura 3. Placa infiltrada con úlcera central.

normocrómica, cultivos y examen de impronta de lesiones cutáneas para bacilos ácido-alcohol resistentes negativos; así como desequilibrio

hidroelectrolítico con hiponatremia y tendencia a la alcalosis respiratoria, proteína C reactiva en 164 mg/L, β -2-microglobulina de 5.05 mg/dL. Se realizaron biopsias de piel en las que se identificó esteatonecrosis masiva con depósitos fibrinoides (**Figuras 4 y 5**) en la dermis profunda y entre el tejido celular subcutáneo afectando septos y lobulillos, abundante infiltrado inflamatorio linfohistiocitario con neutrófilos, así como múltiples áreas en que los adipocitos se observaban pálidos, con degeneración parcial y completa con aspecto de "adipocitos fantasma" (**Figura 6**), además de abundante extravasación eritrocitaria y depósitos de material cálcico difuso (**Figura 7**);

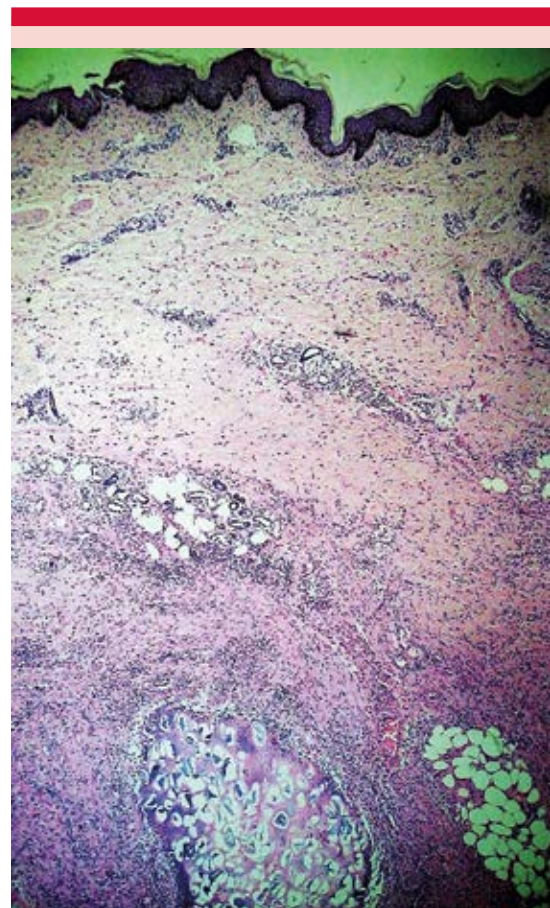


Figura 4. Vista panorámica. Paniculitis mixta con necrosis grasa y depósitos cálcicos.

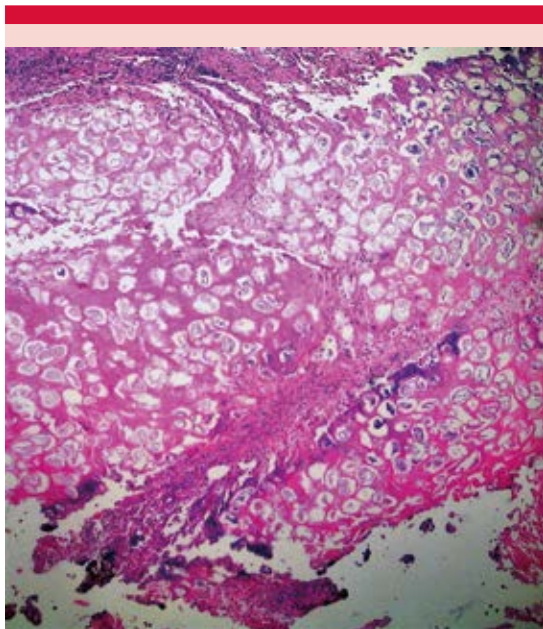


Figura 5. Esteatonecrosis masiva con formación de "adipocitos fantasma" y depósitos fibrinoides abundantes.

estos hallazgos permitieron apoyar el diagnóstico de paniculitis necrosante compatible con paniculitis pancreática. Al realizar nuevos exámenes de laboratorio se determinó amilasa sérica de 27 mg/dL, con lipasa de 15,695 mg/dL, DHL de 1739 mg/dL y TGO de 109 mg/dL, con tendencia a hiponatremia mayormente marcada con hipomagnesemia y elevación de urea a 73.8 mg/dL. Leucocitosis de 13,500 a expensas de neutrofilia y bandas de 1890. Por el estado de agitación psicomotriz catalogado como delirio hiperactivo secundario no fue posible realizar tomografía axial computada abdominopélvica o ultrasonografía para corroborar el diagnóstico de pancreatitis o la posibilidad de carcinoma pancreático desencadenante de la paniculitis. El paciente fue trasladado a terapia intensiva donde falleció por sepsis e inestabilidad hemodinámica a las 72 horas de ingreso intrahospitalario. No se realizó estudio de necropsia por negativa de los familiares.

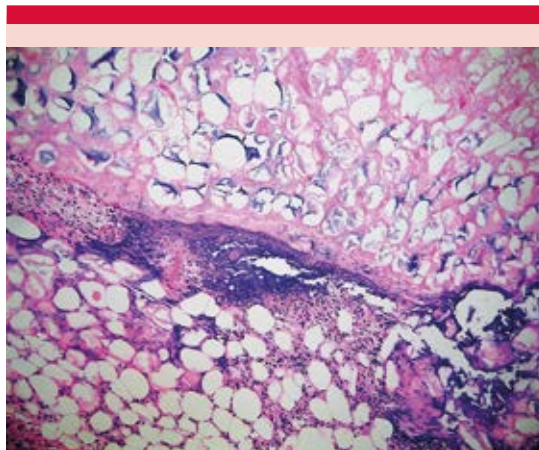


Figura 6. Adipocitos pálidos con degeneración parcial y completa que constituyen los clásicos "adipocitos fantasma" secundarios a saponificación.

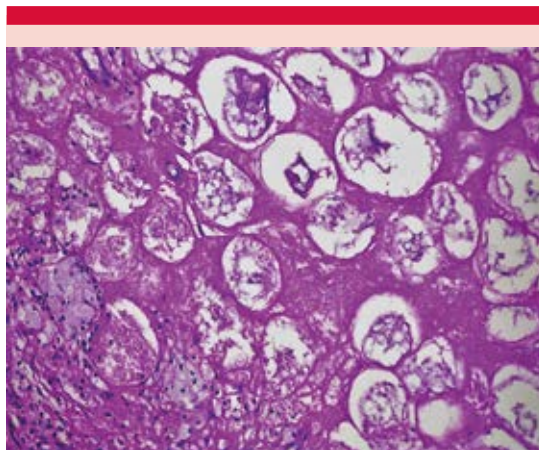


Figura 7. Necrosis grasa, afección lobulillar y septal con calcificación secundaria característica.

DISCUSIÓN

La historia del reconocimiento de la paniculitis pancreática como enfermedad se remonta a 1883, cuando Chiari describió el primer caso en relación con enfermedades agudas o crónicas diversas del páncreas.^{5,6} En 1908 Berner publicó el primer caso de paniculitis relacionada con carcinoma pancreá-

tico, posteriormente Auger, en 1947, publicó varios casos de enfermedades inflamatorias y, finalmente, en 1961, Symanzki y Bluefarb establecieron los criterios histopatológicos clásicos.^{6,7}

La frecuencia de la paniculitis pancreática es muy baja, de 0.3 a 1% de los pacientes con enfermedad pancreática la pueden padecer, incluyendo afecciones como la pancreatitis aguda y crónica, relacionadas con consumo de alcohol o con colicitiasis o traumatismo agudo abdominal, pero las neoplasias pancreáticas, como el carcinoma pancreático de células acinares, pueden representar, incluso, 80% de los casos asociados.⁸ Incluso existen reportes de cistoadenocarcinomas acinares presumiblemente pancreáticos con metástasis en hígado que originaron cuadros severos de paniculitis pancreática.⁵ Existen otras afecciones pancreáticas raras enunciadas en la bibliografía, como el pseudoquistes pancreático, las fístulas vásculo-pancreáticas y el páncreas divisum como preexistentes de la aparición de enfermedad pancreática severa y posteriormente paniculitis pancreática.^{6,8}

La paniculitis de origen pancreático se manifiesta clínicamente con placas con diferentes grados de infiltración, eritemato-violáceas, escasamente definidas, tendientes a confluir, usualmente de inicio en las extremidades inferiores, en las que se distribuyen alrededor de los tobillos, en las regiones pretibiales y muslos, pero con extensión a los brazos, el tronco con afectación de las nalgas e incluso las glándulas mamarias y en piel cabelluda; pueden ser asintomáticas o intensamente dolorosas; es frecuente que muchos de ellos evolucionen hasta la ulceración superficial con drenaje de un material viscoso, estéril, de color blanco-parduzco que resulta de la licuefacción del tejido graso; la tendencia a la involución es baja, pero si ocurre dejan una cicatriz atrófica, hiperpigmentada.^{2,4-7}

Hasta 45% de los pacientes con paniculitis pancreática puede padecer lesiones cutáneas días o

incluso meses antes de que se sospeche el origen del cuadro, por ello la identificación correcta de las lesiones juega un papel muy importante en el diagnóstico diferencial.^{5,8,9}

La fisiopatología de la aparición de lesiones paniculíticas en enfermedad pancreática severa postula la liberación sistémica masiva de enzimas pancreáticas, como lipasa, amilasa, elastasa, fosfolipasa A y tripsina. La tripsina, por su parte, incrementa la permeabilidad vascular y linfática y favorece mayor liberación y penetración del resto de las enzimas hacia la circulación sistémica. La amilasa y la lipasa causan esteatonecrosis y saponificación de las grasas neutras por hidrólisis hacia glicerol y ácidos grasos, originando compuestos químicamente denominados "jabones cálcicos".^{5,10,11} La cascada de la inflamación originada por estos fenómenos perpetúa la aparición de paniculitis lobulillar y el establecimiento de la necrosis grasa en otros tejidos.

El diagnóstico histopatológico de la paniculitis pancreática es fundamental, en el que existe un cuadro exclusivo de estas afecciones y permite el diagnóstico diferencial, caracterizado por afección de inicio lobulillar, sin vasculitis, con extensión a todo el tejido subcutáneo y necrosis grasa con saponificación. El aspecto de las lesiones depende de su tiempo de evolución, las lesiones agudas incluyen paniculitis lobulillar y septal con áreas focales de necrosis grasa con la presencia de adipocitos necróticos anucleados, rodeados por una membrana engrosada, eosinofílica con material homogéneo basofílico identificado como depósitos cálcicos intracitoplásmicos y libres, que son el resultado de los procesos de calcificación distrófica y saponificación originados por el efecto de las enzimas pancreáticas. La imagen característica de esta afección son los "adipocitos fantasma", rodeados de infiltrado inflamatorio mixto con predominio de neutrófilos. En las lesiones crónicas las células fantasma son reemplazadas por

infiltrado granulomatoso de tipo cuerpo extraño, linfocitos y fibrosis con lipoatrofia, si es que hay recuperación de la enfermedad pancreática.^{4,10,12}

Existe una variedad de signos y síntomas que están presentes de manera simultánea en pacientes con paniculitis pancreática, el dolor abdominal se reporta en 26% de los pacientes y las masas abdominales palpables en menos de 12%. La existencia de signos clínicos de pancreatitis aguda, como el signo de Cullen y de Gray-Turner, es extremadamente baja.^{10,12,13}

La tríada de Schmidt es la concordancia de paniculitis, poliartritis y eosinofilia sistémica, afecta fundamentalmente a pacientes con adenocarcinomas pancreáticos, lo que constituye un signo de pronóstico adverso. El hallazgo de eosinofilia periférica sola puede elevarse hasta 71% de los casos, sobre todo en los pacientes con tumores pancreáticos malignos. A la par en la bibliografía se ha establecido la existencia del síndrome PPP, denominado así porque simultáneamente sobrevienen pancreatitis, paniculitis y poliartritis, la última puede ser poliarticular, asimétrica, migratoria y afecta las manos, las rodillas y los tobillos.^{9-11,13}

En nuestro caso, por la evolución del cuadro, probablemente la causa de la paniculitis pancreática era un tumor pancreático maligno, pero los estudios de extensión se quedaron en vías de realización a causa del agravamiento y muerte del paciente, pese a los intentos de estabilización hemodinámica.

En estos casos, el tratamiento de la paniculitis pancreática es únicamente de soporte y debe dirigirse hacia el padecimiento subyacente porque este signo ya es un marcador de pronóstico adverso; en la bibliografía se menciona una supervivencia, una vez que se detectan las lesiones, de 4.75 meses por curvas de Kaplan-Meier, por lo que es necesario concientizar a los médicos

de que los hallazgos cutáneos pueden preceder al padecimiento subyacente, ya sea tumoral o no, e indicar entonces una ruta de diagnóstico y tratamiento adecuada a cada tipo, pero con un ritmo acelerado.

REFERENCIAS

1. Fernández JB, Vereá HM, Álvarez-Rodríguez R, Paradela S, Fonseca E. Presentación de un caso de paniculitis pancreática y revisión de la bibliografía. *An Med Interna* 2006;23:431-4.
2. Zheng ZJ, Gong J, Xiang GM, Mai G, Liu XB. Pancreatic panniculitis associated with acinar cell carcinoma of the pancreas: a case report. *Ann Dermatol* 2011;23:225-8.
3. Gallardo-Schall P, Blanco-Orenes A. Paniculitis pancreática en una paciente de 81 años. Carta al editor. *A. Rev Esp Geriatr Gerontol* 2013 Nov-Dec;48(6):297-8.
4. Ballester Sánchez R, de Unamuno Bustos B, Hernández-Bel P, Torrijos Aguilar A, Alegre de Miguel V. Paniculitis pancreática. Revisión de 7 casos. *Piel* 2012;27:376-71.
5. Zundler S, Erber R, Agaimy A, Hartmann A, Kiesewetter F, Strobel D, et al. Pancreatic panniculitis in a patient with pancreatic-type acinar cell carcinoma of the liver: case report and review of the literature. *BMC Cancer* 2016;16:130-143.
6. Segurado A, Guerra A, et al. Paniculitis pancreática: Estudio de 12 casos y valoración comparativa de sus caracteres epidemiológicos, clínicos, histopatológicos y terapéuticos. *Actas Dermosifiliograf* 1999;90:227-234.
7. Valle-Bustos A, et al. Paniculitis pancreática *Arch Argent Dermatol* 2008;58:11-13.
8. Zhang G, Cao Z, Yang G, Wu W, Zhang T, Zhao Y. Pancreatic panniculitis associated with pancreatic carcinoma. *Medicine* 2016;95:31-33.
9. Garcia-Romero D, Vanaclocha F. Pancreatic panniculitis. *Dermatol Clin* 2008;26:465-470.
10. Laureano A, Mestre T, Ricardo L, Rodrigues A, Cardoso J. Pancreatic panniculitis- a cutaneous manifestation of acute pancreatitis. *J Dermatol Case Rep* 2014;1:35-37.
11. Menzies S, McMenamin M, Barnes L, O'Toole D. Pancreatic panniculitis preceding acute pancreatitis and subsequent detection of an intraductal papillary mucinous neoplasm: A case report. *J Am Acad Dermatol Case Reports* 2016;2:244-246.
12. Arbelaez-Cortés A, Vanegas-García AL, Restrepo-Escobar M, Correa-Londoño LA, González-Naranjo LA. Polyarthrititis and pancreatic panniculitis associated with pancreatic carcinoma. Review of the literature. *J Clin Rheum* 2014;20(8):433-436.
13. Guo ZZ, Huang ZY, Huang LB, Tang CW. Pancreatic panniculitis in acute pancreatitis. *J Digestive Dis* 2014;15:327-330.

Síndrome de hiperinmunoglobulina E: un desafío diagnóstico

Rodríguez-Zúñiga MJM^{1,2}, Cortez-Franco F², Qujiano-Gomero E²

Resumen

El síndrome de hiperinmunoglobulina E (SHIE) es una inmunodeficiencia asociada con dermatitis crónica, infecciones dérmicas y pulmonares de repetición, anormalidades esqueléticas y aumento de la inmunoglobulina E (IgE). Se diagnostica a través de un puntaje que debe acumularse a través del tiempo mientras van apareciendo los síntomas. Se comunican tres casos clínicos como muestra de la alta sospecha clínica necesaria para la búsqueda de los criterios diagnósticos y el acúmulo de evidencia progresiva en el tiempo. El tratamiento es sólo sintomático y el pronóstico aún es poco claro.

PALABRAS CLAVE: síndrome de hiperinmunoglobulina E (SHIE), síndrome de Job, síndrome de hiper-IgE, SHIE dominante, factor de transcripción STAT3.

Dermatol Rev Mex 2017 November;61(6):506-513.

Hyperimmunoglobulin E syndrome: a diagnostic challenge.

Rodríguez-Zúñiga MJM^{1,2}, Cortez-Franco F², Qujiano-Gomero E²

Abstract

Hyperimmunoglobulin E syndrome (HIES) is an immunodeficiency associated with chronic dermatitis, recurrent dermal and pulmonary infections, skeletal abnormalities and increased immunoglobulin E (IgE). It is diagnosed through a score that has to accumulate over time as they appear. This paper reports three clinical cases as a sample of the high clinical suspicion necessary for the search of the diagnostic criteria, and the accumulation of progressive evidence over time. The treatment is only symptomatic and the prognosis is still unclear.

KEYWORDS: hyperimmunoglobulin E syndrome (HIES); Job syndrome; hyper-IgE syndrome; autosomal dominant HIES; STAT3 transcription factor

¹ Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

² Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.

Recibido: febrero 2017

Aceptado: mayo 2017

Correspondencia

Dr. Milton José Max Rodríguez Zúñiga
milton_rz@hotmail.com
mijomax@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Rodríguez-Zúñiga MJM, Cortez-Franco F, Qujiano-Gomero E. Síndrome de hiperinmunoglobulina E: un desafío diagnóstico. Dermatol Rev Mex. 2017 nov;61(6):506-513.

ANTECEDENTES

El síndrome de hiperinmunoglobulina E (SHIE) o síndrome de Job o Buckley es una inmunodeficiencia asociada con dermatitis atópica, infecciones dérmicas y pulmonares de repetición, anormalidades esqueléticas y aumento de la inmunoglobulina E (IgE).¹ En 1966 lo describieron Davis y colaboradores en dos pacientes con infecciones pulmonares recurrentes y eccemas severos. En 1972, Buckley y su grupo describieron dos casos similares asociados con fascies grotesca con concentraciones elevadas de IgE y eosinofilia.² Por último, en 1990, Grimbacher y colaboradores,³ después del estudio de una cohorte de 31 pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulina E, propusieron, junto con el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH), los criterios clínicos para su diagnóstico.⁴

Muchos autores coinciden que el síndrome de hiperinmunoglobulina E es de difícil diagnóstico, debido a que se debe acumular evidencia con el tiempo para realizarlo, en promedio, 18 meses desde la erupción dérmica inicial.⁵ Por ello, los médicos a cargo de pacientes con eccemas resistentes al tratamiento con aumento de la IgE deben sospechar y descartar síndrome de hiperinmunoglobulina E como enfermedad probable. Así, por la rareza de esta enfermedad y por la similitud clínica con otras enfermedades de alta prevalencia, se comunican tres casos clínicos de síndrome de hiperinmunoglobulina E atendidos en un hospital nacional de Perú.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 13 años de edad que padeció un cuadro de dermatitis eccematosa pápulo-vesicular desde los pocos días de nacido y hasta la actualidad ha padecido dermatitis atópica resistente. Además, tuvo múltiples in-

fecciones virales y bacterianas (**Figura 1**). Otros hallazgos se muestran en el **Cuadro 1** y el puntaje de Grimbacher (PG) fue de 49 (**Cuadro 2**).

Caso 2

Paciente masculino de tres años de edad que inició con un cuadro de xerosis y erupción cutánea tipo eccematosa a los tres meses de vida y ha presentado con el tiempo dermatitis atópica resistente (**Figura 2**). Los hallazgos clínicos y de laboratorio se muestran en el **Cuadro 1** y el puntaje de Grimbacher en el último control fue de 34 (**Cuadro 2**).

Caso 3

Paciente femenina de siete meses de edad con exantema pápulo-vesicular a los 15 días de nacida, que se exacerbó con el tiempo. Recibió tratamiento escabicida en múltiples ocasiones, con alivio parcial del cuadro (**Figura 3**). Recibe tratamiento contra dermatitis atópica severa (**Cuadro 1**). El puntaje de Grimbacher al último control fue de 37 (**Cuadro 2**).

DISCUSIÓN

Epidemiología

El síndrome de hiperinmunoglobulina E es una afección poco frecuente, con incidencia anual de 1/1,000,000,⁶ con alrededor de 300 casos publicados hasta la actualidad y frecuencia similar para hombres y mujeres.⁷ Según el reporte de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias Primarias hasta el año 2004 en Latinoamérica se reportaron 134 casos de síndrome de hiperinmunoglobulina E, 6 casos fueron de Perú. Sin embargo, creemos que esta cifra es limitada por los deficientes sistemas de reporte en la región. En Perú se reportó una serie de 14 casos en un estudio multicéntrico.⁸ Todos tenían en común la dermatitis tipo atópica, con infecciones recurrentes de la vía respiratoria,



Figura 1. Síndrome de hiperinmunoglobulina E altamente probable (PG 49). **A.** Fascies característica, con frente prominente, aumento del ancho nasal y leve prognatismo. **B.** Xerosis y dermatitis liquenificada, predominante en los pliegues. **C.** Gran severidad de la dermatitis atópica y xerosis en control. **D.** Múltiples lesiones de molusco contagioso en los genitales. **E.** Dientes de retención y aumento del paladar alto. **F.** Biopsia de piel que muestra espongiosis, acantosis e infiltración perivascular compatible con eccema crónico reagudizado. H-E, 20x.

abscesos e infecciones cutáneas por *S. aureus*. Ninguno tuvo anomalías esqueléticas, dos tuvieron serología positiva para el virus linfotrópico humano (HTLV) tipos 1 y 2 y dos pacientes padecieron papulosis linfomatoide.

Causa

La mayoría de los pacientes comunicados en la bibliografía son casos esporádicos o autosómicos

dominantes (AD), que se deben a la mutación del transductor de señal y activador de transcripción 3 (STAT3) descubierta en 2007.⁹ La mutación se localiza en el cromosoma 17, a través alteraciones 'sin sentido' o deleciones. La molécula de STAT3 actúa como regulador de la transcripción de las cinasas y tirosin cinasas activadas Janus (JAK 1, 2 y TYK2). Por tanto, regula la transducción de las citocinas IL-6, IL-10, IL-11, IL-17, IL-21 e IL-22.¹⁰

Cuadro 1. Características clínicas de los tres pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulina E posible

Características clínicas	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad, sexo	13a, Masc	3a, Masc	7m, Fem
Antecedentes tempranos	Dermatitis eczematosa pápulo-vesicular desde los pocos días de nacido	Xerosis y erupción cutánea tipo eczematosas a los tres meses de vida	Exantema pápulo-vesicular a los 15 días de nacida, que inicia en el cuero cabelludo y se expande a todo el cuerpo, sin fiebre, hiporexia o malestar
Antecedentes patológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Piodermitis recurrentes (impétigo, celulitis y abscesos cutáneos) • Infecciones por varicela zoster, verruga vulgar y molusco contagioso • Asma. • Fractura de tibia 	<ul style="list-style-type: none"> • Asma • Hiperlaxitud articular • Escoliosis leve 	<ul style="list-style-type: none"> • Escabiosis • Síndrome obstructivo bronquial • Madre con atopia
Examen físico	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad y talla baja • Facies grotesca (prominencia frontal, implantación profunda de los ojos, leve prognatismo e hipertelorismo) • Aumento del puente y punta nasal (AN 34.6 mm, > 2 DE) • Piel con xerosis y descamación severa, con liquenificación de los pliegues. • Aumento de la altura del paladar • Retención de dientes primarios (tres) 	<ul style="list-style-type: none"> • Talla baja • Aumento de la prominencia frontal • Aumento del ancho del puente y punta nasal (AN 34 mm, >2 DE) • Hipertelorismo • Genus valgo e hiperlaxitud de articulaciones • Escoliosis • Xerosis severa, con placas edematosas y eritematosas periorbitarias, en el cuello y en flexuras, y múltiples erosiones • Aumento de la altura del paladar 	<ul style="list-style-type: none"> • Frente ancha • Hipertelorismo • Aumento del ancho del puente y punta nasal (AN 27 mm, > 2 DE) • Xerosis leve, con escasas pápulas eritematosas y vesículas en el tronco; placas eczematosas en el cuello y los pliegues genitales
Eosinófilos (valor más alto x mm ³)	2140	850	2500
IgE sérica (valor más alto en UI/mL)	3918	2500	2500
Escoliosis (AC en grados)	15	10	No evaluable
Estudios serológicos	VIH y HTLV 1 y 2 negativos	VIH y HTLV 1 y 2 negativos	VIH y HTLV 1 y 2 negativos
Tratamiento	Hidratante diario, antihistamínico a demanda, gabapentina, corticosteroides orales durante recidivas	Pulsos cortos de metilprednisolona, hidratante diario, corticosteroide tópico semanal.	Ivermectina oral, hidratante diario, corticosteroide tópico semanal

DE: desviación estándar para la edad; AN: ancho nasal; AC: ángulo máximo de curvatura; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; HTLV: virus linfotrópico humano.

Hallazgos clínicos

El síndrome de hiperinmunoglobulina E autosómico dominante por mutación del STAT3 se caracteriza

por hallazgos inmunológicos, debido a la inmunosupresión de la inmunidad adquirida; asociado con hallazgos no inmunológicos, como alteraciones craneofaciales, dentales y musculoesqueléticas.¹

Cuadro 2. Puntaje hasta el último seguimiento de los pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulina E según los criterios diagnósticos de Grimbacher y su grupo⁴

Criterio clínico	Paciente 1		Paciente 2		Paciente 3	
	Presencia	Puntaje	Presencia	Puntaje	Presencia	Puntaje
IgE sérica (concentración más alta)	3918 UI/mL	10	2500 UI/mL	10	2500 UI/mL	10
Abscesos cutáneos	3-4	4	No	0	No	0
Episodios de neumonía	No	0	No	0	No	0
Alteraciones del parénquima pulmonar	No	0	Ausente	0	Ausente	0
Retención de dientes primarios	3	4	No	0	No	0
Escoliosis (AC)	15°	4	10°	2	No evaluable	0
Fracturas patológicas	1	4	No	0	No	0
Eosinófilos (valor más alto)	2140 cel/mm ³	6	850 cel/mm ³	6	2500 cel/mm ³	6
Fascias característica	Presente	5	Leve	2	Presente	5
Anomalías en la línea media (paladar hendido, etc.)	Ausente	0	Ausente	0	Ausente	0
Exantema neonatal	Presente	4	Ausente	0	Presente	4
Eccema (peor estado)	Severo	4	Severo	4	Severo	4
Número de IRA por año	3	1	2	0	2	0
Candidiasis	No	0	No	0	No	0
Otras infecciones graves	No	0	No	0	No	0
Infección fatal	Ausente	0	Ausente	0	Ausente	0
Hiperlaxitud	Ausente	0	Presente	4	Ausente	0
Linfoma	Ausente	0	Ausente	0	Ausente	0
Aumento del ancho nasal	>2DE	1	>2DE	1	>2DE	1
Paladar alto	Presente	2	Presente	2	Ausente	0
Corrección por edad	13 años	0	3 años	3	7 meses	7
Puntaje total		49		34		37

IRA: infecciones respiratorias altas; AC: ángulo máximo de curvatura; DE: desviaciones estándar para la edad. Adaptado al español por Tagle y su grupo.¹⁴

Hallazgos inmunológicos

La mutación STAT3 produce aumento de la defensa innata, inmunodeficiencia severa con infecciones recurrentes (abscesos, candidiasis y neumonía), defecto en la diferenciación de los linfocitos Th17, defecto en la homeostasia de los eosinófilos, desregulación de la IgE y eccema atópico.² La causa es la deficiencia de STAT3 que afecta la respuesta pro y antiinflamatoria, reguladas por la IL-6 y la IL-10, respectivamente. El defecto de la IL-6 produce falla de la inducción

de la respuesta aguda inflamatoria y cuadros de inmunodeficiencia. La falta de respuesta de IL-10 causa la desregulación del antagonista del receptor de IL-1 y de esta manera provoca atopia temprana.¹⁰

La falla en la diferenciación de los linfocitos Th17 produce infecciones recurrentes por *Candida*. Por ello, la deficiente señal IL-17, que se encarga de la proliferación y quimiotaxis de neutrófilos, explica las infecciones recurrentes de piel y pulmones por estafilococos.¹¹ La IL-17 y la



Figura 2. Síndrome de hiperinmunoglobulina E posible (PG 35). **A.** Fascies leve, con frente prominente, aumento del ancho nasal y leve prognatismo. **B.** Eccema severo y xerosis, de predominio en los pliegues y periorificiales. **C.** Escoliosis leve. **D.** Hiperlaxitud de las extremidades. **E.** Aumento del alto del paladar. **F.** Control del paciente con disminución del eccema, con arnés para tratamiento de la escoliosis.

IL-22 también regulan a las beta-defensinas en los queratinocitos y epitelio respiratorio, lo que produce dermatitis atópica desencadenada por estafilococo y *Candida* e infecciones recurrentes.¹² Por último, existe aumento de los linfocitos B inmaduros, mientras que disminuyen los de memoria asociada con deficiencia de la señal del receptor de IL-21. Esto explicaría el aumento de la IgE. Además, en los pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulina E existe mayor riesgo de linfomas de células B.¹³

Alteraciones no inmunológicas

Las características no inmunológicas también están asociadas con la mutación del STAT3 y se encuentran en mayores de ocho años: retención de dientes primarios, paladar alto, fracturas recurrentes, hiperlaxitud articular y escoliosis. La fascies grotesca distintiva (frente prominente, ojos de implantación profunda, puente nasal y punta nasal anchos, prognatismo leve) suele ser universal a la edad de 16 años.⁹ El fenotipo

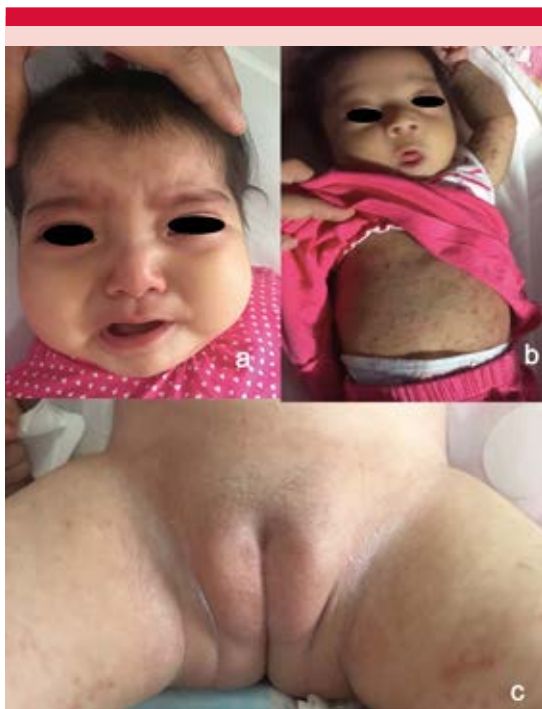


Figura 3. Síndrome de hiperinmunoglobulina E posible (PG 37). **A.** Fascies característica, con frente prominente, aumento del ancho nasal. **B.** Exantema papular eczematoso que aparece a los pocos días de nacida y que permanece resistente al tratamiento hasta los cuatro meses de edad. **C.** Control a los siete meses con eccema en la zona del pañal y lesiones papulares eritematosas diseminadas en todo el cuerpo.

anormal craneofacial se asocia con la señal deficiente de IL-11. El daño pulmonar y neumatocele se produce por la regulación anormal de las metaloproteinasas, con aumento de fibrinólisis y angiogénesis. Además, existe aumento de la osteoclastogénesis y osteopenia, produciendo escoliosis, osteoporosis y fracturas con traumatismos mínimos.¹⁴

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y en el estudio genético. Grimbacher y su grupo estudiaron a 44 pacientes con síndrome de

hiperinmunoglobulina E^{3,4} y desarrollaron un sistema de puntaje que predice la mutación en STAT3, en el que más de 20 significa síndrome de hiperinmunoglobulina E posible y más de 40, síndrome de hiperinmunoglobulina E altamente probable (**Cuadro 2**).¹⁵ Debido a que recientemente algunas características pueden evaluarse con una edad avanzada, el puntaje del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos asigna un puntaje adicional inversamente proporcional a la edad en los menores de 5 años.⁴ Estudios recientes correlacionaron las concentraciones muy bajas de linfocitos Th17 (< 0.2 células/mm³) y un puntaje diagnóstico del NIH mayor a 40 como predictores de la mutación.^{11,15} Sin embargo, en nuestros casos no ha sido factible realizar estudios moleculares y genéticos por falta de recursos. Los criterios deben acumularse con el tiempo¹⁴ y es importante realizar un seguimiento estricto de estos pacientes para tratar de manera temprana las complicaciones que sobrevienen.

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico está determinado por las infecciones y sus complicaciones. Debido a la falta de correlación entre las concentraciones séricas de IgE, la eosinofilia y la susceptibilidad a infecciones graves, es difícil predecir la evolución clínica. Sin embargo, la mortalidad de estos pacientes se basa en reportes clínicos, con intervalo desde 20 hasta 60 años.¹²

El tratamiento se basa en la prevención de infecciones cutáneas y pulmonares con profilaxis antiviral, antimicótica y antibiótica, específicamente contra *S. aureus* con trimetoprim/sulfametoxazol.^{7,10} Los cuidados de la piel incluyen la hidratación con cremas emolientes, antihistamínicos, corticoesteroides tópicos de baja potencia por periodos cortos y baños con cloro diluido para reducir la carga bacteriana de la piel.¹⁴ Se han propuesto otros tratamientos, el más importante es la inmunoglobulina

endovenosa, que disminuye la frecuencia de infecciones. Asimismo, se ha propuesto la administración de interferón alfa, pero los resultados son contradictorios.⁵ Por último, se ha llegado al trasplante de médula ósea, con algunos reportes que muestran reconstitución inmunológica satisfactoria, pero con resultados mixtos.²

CONCLUSIÓN

Se comunicaron tres casos de síndrome de hiperinmunoglobulina E en los que se evidenció que los criterios diagnósticos deben acumularse en el tiempo. Así, los médicos dermatólogos y pediatras deben tener alto criterio de sospecha y acumular evidencia para establecer el diagnóstico en pacientes con dermatitis resistente, asociada con aumento de IgE, infecciones recurrentes y alteraciones óseas y dentales. El manejo aún es controvertido, pero se basa en el tratamiento de los síntomas de la dermatitis y la profilaxis antibiótica.

REFERENCIAS

- Freeman AF, Holland SM. The hyper-IgE syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28(2):277-91, viii.
- Farmand S, Sundin M. Hyper-IgE syndromes: recent advances in pathogenesis, diagnostics and clinical care. *Current Opin Hematol* 2015;22(1):12-22.
- Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, Greenberg F, Hill SC, Malech HL, et al. Hyper-IgE syndrome with recurrent infections--an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 1999;340(9):692-702.
- Grimbacher B, Schaffer AA, Holland SM, Davis J, Gallin JI, Malech HL, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999;65(3):735-44.
- Giberson M, Finlayson L. Hyper-IgE Syndrome in an Infant. *J Cutan Med Surg* 2016;20(4):340-2.
- Aydin SE, Kilic SS, Aytekin C, Kumar A, Porras O, Kainulainen L, et al. DOCK8 deficiency: clinical and immunological phenotype and treatment options - a review of 136 patients. *J Clin Immunol* 2015;35(2):189-98.
- Khan K, Wozniak SE, Giannone AL, Abdulmassih ME. A Boy with Relentless pruritus: Job's syndrome. *Am J Case Rep* 2016;17:104-10.
- García S, Cáceres H, Cortez F, Moisés C, Ballona R, Velásquez F, et al. Síndrome hiper IgE, estudio multicéntrico de 14 casos, Lima-Perú. *Dermatol Pediatr Lat* 2006;4(1):19-27.
- Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, Hsu AP, Uzel G, Brodsky N, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *N Engl J Med* 2007;357(16):1608-19.
- Chandesris MO, Melki I, Natividad A, Puel A, Fieschi C, Yun L, et al. Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features from a French national survey. *Medicine* 2012;91(4):e1-19.
- Ma CS, Chew GY, Simpson N, Priyadarshi A, Wong M, Grimbacher B, et al. Deficiency of Th17 cells in hyper IgE syndrome due to mutations in STAT3. *J Exp Med* 2008;205(7):1551-7.
- Sowerwine KJ, Holland SM, Freeman AF. Hyper-IgE syndrome update. *Ann NY Acad Sci* 2012;1250:25-32.
- Speckmann C, Enders A, Woellner C, Thiel D, Rensing-Ehl A, Schlesier M, et al. Reduced memory B cells in patients with hyper IgE syndrome. *Clin Immunol (Orlando, Fla)* 2008;129(3):448-54.
- Tagle CM, Melys GA, Castillo MA, Norambuena RX, Quezada LA. [Hyper IgE syndrome: three case reports]. *Revista Chilena de Pediatría* 2014;85(3):328-36.
- Woellner C, Gertz EM, Schaffer AA, Lagos M, Perro M, Glocker EO, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2):424-32 e8.

Sesión realizada por residentes de Dermatología, pasantes y diplomados en Micología.

Rivera N, Boada A, Bielsa I, Fernández-Figueras M, Carcereny E, et al. Hair repigmentation during immunotherapy treatment with an anti-programmed cell death 1 and anti-programmed cell death ligand 1 agent for lung cancer (*Repigmentación capilar durante inmunoterapia con agentes anti-muerte celular programada 1 y ligando anti-muerte celular programada 1 para el tratamiento de cáncer pulmonar*). JAMA Dermatol 2017. doi:10.1001/jamadermatol.2017.2106

Antecedentes: el receptor de muerte programada 1 (PD-1) y el ligando de muerte programada 1 (PD-L1) son puntos de chequeo que previenen que el sistema inmunitario reaccione contra los propios tejidos en un paciente. Bloquear estos mediadores inmunológicos impide que algunos tumores escapen a la respuesta del sistema inmunológico. La piel es el principal órgano afectado por los efectos adversos de este tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón; esto incluye erupciones cutáneas, vitíligo y prurito, pero ningún caso de repigmentación capilar.

Objetivo: describir un nuevo efecto adverso que ocurre durante el tratamiento con anti-PD-1/anti-PD-L1 contra cáncer de pulmón.

Material y método: se evaluó de manera prospectiva a pacientes con cáncer de pulmón en tratamiento con anti-PD-1/anti-PD-L1 para valorar la existencia de toxicidad cutánea. Se incluyeron los pacientes que manifestaron repigmentación capilar.

Resultados: se incluyeron 52 pacientes con cáncer de pulmón en tratamiento con anti-PD-1/anti-PD-L1. Hubo 14 casos de repigmentación capilar (13 hombres y una mujer; con promedio

de edad de 64.9 años). Cuatro pacientes tenían carcinoma epidermoide de pulmón y 10 pacientes adenocarcinoma de pulmón (28 y 72%, respectivamente). Doce pacientes recibieron tratamiento con anti-PD-1 (nivolumab [n = 11] y pembrolizumab [n = 1]) y 2 pacientes recibieron atezolizumab. La mayoría de pacientes con repigmentación capilar se mantuvieron en tratamiento con respuesta parcial al medicamento o con estabilidad ante la enfermedad. La repigmentación capilar se manifestó principalmente en la región occipital y temporal, con progresión hacia las áreas frontales y parietales o en parches previamente carentes de pelo negro. En todos los casos los pacientes recuperaron su color de pelo previo.

Limitaciones: número limitado de pacientes, falta de conocimiento en la fisiopatología del envejecimiento del folículo piloso y de los mecanismos de repigmentación capilar.

Conclusiones: la repigmentación capilar en pacientes con cáncer de pulmón tratados con anti-PD-1/anti-PD-L1 puede ser un marcador de respuesta clínica al tratamiento.

Alessandra Irais Miranda Aguirre

Xu H, Marchetti M, Dusza S, Chung E, Fonseca M, et al. Factors in early adolescence associated with a mole-prone phenotype in late adolescence (*Factores en la adolescencia temprana asociados con fenotipo de susceptibilidad névica en la adolescencia tardía*). JAMA Dermatol 2017; doi:10.1001/jamadermatol.2017.1547

Antecedentes: las características fenotípicas de un nevo melanocítico en la edad adulta, como

el número total de nevos y la existencia de nevos atípicos o displásicos, son de los principales factores de riesgo conocidos de melanoma. La niñez y la adolescencia son periodos críticos para la aparición y evolución de nevos.

Objetivo: identificar los factores en la adolescencia temprana (14 años de edad) asociados con el fenotipo de susceptibilidad névica en la adolescencia tardía (17 años de edad).

Material y método: se incluyeron estudiantes entre 13 y 15 años de edad de preparatorias de Framingham, Massachusetts, Estados Unidos. Se obtuvieron imágenes clínicas y dermatoscópicas de los nevos de mayor tamaño y de tres nevos aleatorios del tronco posterior superior, tronco posterior inferior, muslos y piernas. Las imágenes dermatoscópicas las evaluaron dos especialistas, limitándose al patrón dermatoscópico, color y simetría. Se realizaron encuestas acerca del comportamiento de bronceado, sensibilidad, exposición total, formas de protección (uso de sombreros y filtro solar), frecuencia de quemaduras y quemaduras solares dolorosas. Se crearon variables compuestas del índice de sensibilidad solar (color de piel, color de pelo y tendencia a quemaduras con la exposición solar) categorizadas como exposición leve, moderada y alta.

Resultados: del 1 de enero de 2009 al 31 de enero de 2014 se estudiaron 569 niños entre el 8° y 9° grado escolar con media de 14.4 años de edad; 60% eran hombres, 89% de raza blanca, se realizó una revaloración en el 11° grado con media de 17 años de edad. La mediana inicial del conteo de nevos fue 15 y al seguimiento de 21. La mediana de imágenes dermatoscópicas por participante fue de 7. La mediana del mayor número de nevos fue de 73. Al seguimiento, 27% demostró fenotipo de susceptibilidad névica, de los que 62% tenía por lo menos un nevo que medía más de 5 mm, 21% tenía mayor número total de nevos y 17% tenía ambas características; 96% eran de raza blanca y 50.5% tenían el mayor índice de sensibilidad solar. Los antecedentes

de quemadura solar se asociaron significativamente con el fenotipo de susceptibilidad névica en 80%, con una o más quemaduras previas. La exposición solar, pasar tiempo para obtener un bronceado y los comportamientos de protección solar no se asociaron con el fenotipo de susceptibilidad névica. La presencia de tres (OR 4.64; IC95%, 2.11-10.21; $p < 0.001$) o los cuatro (OR 13.11; IC95%, 4.52-38.00; $p < 0.001$) patrones dermatoscópicos en un individuo se asoció significativamente con el fenotipo de susceptibilidad névica en comparación con los que tenían un solo patrón.

Limitaciones: el fenotipo de población fue predominantemente claro, las imágenes se limitaron al tronco posterior y las extremidades inferiores, el tamaño de la cohorte fue pequeño, el seguimiento fue corto, el fenotipo de susceptibilidad névica se utilizó como posible marcador de melanoma.

Conclusiones: el incremento en los esfuerzos de prevención antes del inicio de conductas de bronceado y el reconocimiento clínico de factores asociados con un fenotipo de susceptibilidad névica puede disminuir el riesgo de melanoma en la población adolescente.

Alessandra Irais Miranda-Aguirre

Aiempanakit K, Geater A, Limtong P, et al. The use of topical minoxidil to accelerate nail growth: a pilot study (Administración tópica de minoxidil para acelerar el crecimiento ungueal: estudio piloto). Int J Dermatol 2017;56(7):788-791.

Antecedentes: el crecimiento ungueal suele ser de 3.47 mm/mes en las uñas de las manos y de 1.62 mm/mes en las de los pies. Algunas afecciones pueden modificar el tiempo de crecimiento, por ejemplo: onicomiosis, síndrome de las uñas amarillas o liquen plano, en las que se ve disminuido; en cambio, el aumento en el suministro de flujo sanguíneo aceleraría el crecimiento. El minoxidil tópico se aprobó en 1988

para el tratamiento de alopecia androgenética, aún con un mecanismo desconocido, varios estudios han demostrado que hay incremento del flujo sanguíneo cutáneo por una expresión del factor de crecimiento endotelial vascular.

Objetivo: evaluar la administración tópica de minoxidil como estimulante para el crecimiento de las uñas.

Material y método: estudio prospectivo experimental, piloto, a base de minoxidil solución tópica, aplicado a las uñas de participantes sanos. Se efectuó de marzo a noviembre de 2015 en la Clínica de Dermatología de Tailandia; se incluyeron 32 participantes (16 hombre y 16 mujeres), con edad media de 31 años (límites: 21-37 años), se incluyeron pacientes sanos y se excluyeron pacientes con afección ungueal, mujeres embarazadas o que estaban lactando. Se aplicó minoxidil tópico a 5% cada 12 horas en el pliegue proximal de las uñas, frotando hasta su absorción, con dosis aproximada de 5 mg/aplicación. El primer grupo aplicó minoxidil en el índice derecho y en el anular izquierdo y el segundo grupo en el índice izquierdo y en el anular derecho; la longitud de las uñas se midió cada semana el primer mes y luego cada dos semanas en el segundo mes por un solo investigador ciego, que midió los dedos índice, medio y anular y se dio seguimiento fotográfico (no se evaluó el pulgar ni el meñique porque tienen un crecimiento más lento que el resto). Se compararon las tasas de crecimiento de las uñas tratadas y no tratadas a las semanas 4 y 8. Además del crecimiento de las uñas, se evaluaron los cambios en la presión arterial y reacciones adversas cutáneas, incluidas reacciones alérgicas, dermatitis de contacto irritativa, cambio en el color de las uñas o hipertrichosis en cada visita.

Resultados: al inicio se incluyeron 32 participantes; sin embargo, se eliminaron tres por un mal marcaje en las uñas; 84% de los participantes eran dominantes de la mano derecha, se hicieron ajustes estadísticos que demostraron una longi-

tud media de las uñas tratadas mayor a las no tratadas, con significación estadística < 0.001 ; con resultados visibles desde la primer semana. Durante el primer mes, el crecimiento medio de las uñas tratadas fue de 4.27 mm/mes (IC95%: 4.08-4.47), en comparación con 3.91 mm/mes (IC95% 3.72-4.05) en las uñas no tratadas ($p = 0.003$); sin embargo, no hubo diferencias en la tasa de crecimiento de las uñas en el segundo mes. En cuanto a los efectos adversos, los participantes no mostraron cambios en la presión arterial sistólica o pulso en las semanas 4 y 8 y tampoco hubo efectos secundarios cutáneos.

Limitaciones: fue un estudio piloto, no hubo control con placebo y la formulación y dosificación del minoxidil pudo haber afectado el resultado porque es imposible cuantificar exactamente la dosis aplicada.

Conclusión: el minoxidil tópico se asocia con aumento en el crecimiento de las uñas, estadísticamente significativo en un periodo de ocho semanas, con tasa de crecimiento más rápido en el primer mes. Habrá que realizar un estudio con mayor número de participantes, que incluya pacientes enfermos, con un método para evaluar el flujo sanguíneo vascular (termografía infrarroja o flujometría Doppler), así como probar nuevas formulaciones, como laca o ungüento, y comparar diferentes dosis de minoxidil con placebo.

Gloria Palafox-Vigil

Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial (Tratamiento a largo plazo con dupilumab y corticoesteroides tópicos en dermatitis atópica moderada a severa: estudio fase III a un año, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo). Lancet 2017;389:2287-303.

Antecedentes: la dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria de la piel, crónica y recidivante, que se caracteriza por el ciclo prurito-rascado, afecta a 2-10% de los adultos y, como enfermedad crónica, requiere un tratamiento a largo plazo; no se ha demostrado la eficacia/seguridad de los corticoesteroides tópicos ni de los inmunosupresores sistémicos, como ciclosporina, metotrexato, azatioprina e incluso fototerapia a largo plazo; por lo que existe gran necesidad insatisfecha de tratamientos efectivos a largo plazo. El dupilumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que se fija a la cadena α de IL-4 y de IL-13, con lo que inhibe la respuesta inflamatoria Th2.

Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad a las semanas 16 y 52 de tratamiento continuo con dupilumab + corticoesteroides tópicos de mediana o baja potencia, inhibidores tópicos de la calcineurina vs placebo + corticoesteroides tópicos de mediana o baja potencia, inhibidores tópicos de la calcineurina (o los tres esquemas) en adultos con dermatitis atópica moderada a severa.

Material y método: estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado del 3 de octubre de 2014 al 31 de julio de 2015 en 160 hospitales, clínicas e instituciones académicas en Australia, Canadá, República Checa, Hungría, Italia, Japón, Países Bajos, Nueva Zelanda, Polonia, Rumania, Corea del Sur, España, Reino Unido y Estados Unidos. Los criterios de inclusión fueron edad ≥ 18 años, dermatitis atópica de tres o más años de diagnóstico, respuesta inadecuada en los últimos seis meses, IGA o evaluación global del investigador ≥ 3 , EASI o índice de área y gravedad del eccema ≥ 16 y se distribuyeron al azar para recibir dupilumab 300 mg semanal, dupilumab 300 mg quincenal o placebo; además de emolientes al menos dos veces al día más corticoesteroides tópicos, inhibidores tópicos de la calcineurina o ambos. Fue posible aplicar tratamiento de rescate (medicamentos tópicos, tratamiento sistémico

o fototerapia) a partir de la segunda semana de iniciado el estudio. En el día 1 se aplicaron 600 mg de dosis de carga de dupilumab o placebo y en el transcurso de las 52 semanas se aplicaron corticoesteroides tópicos o inhibidores tópicos de la calcineurina, según las necesidades de cada paciente; al finalizar las 52 semanas se dio seguimiento a las 12 semanas. Se realizó una evaluación basal, una vez a la semana durante las primeras 4 semanas y después cada 4 semanas hasta la semana 64; además de la valoración IGA (evaluación global del investigador) y EASI (índice de área y gravedad del eccema) se evaluaron mejoría en el NRS (escala numérica de puntuación de prurito), SCORAD (puntuación global de signos individuales), GISS (eritema, infiltración, pápulas, excoriaciones o liquenificación), porcentaje de superficie corporal afectada según eccema, DLQI (índice de calidad de vida) y escala de depresión y ansiedad, que incluía alteraciones del sueño.

Resultados: se incluyeron 740 pacientes. Las poblaciones incluidas en los tres grupos (placebo, dupilumab 300 mg semanales y dupilumab 300 mg quincenales) tenían características demográficas similares, la edad varió de 25 a 45 años, se encontró un ligero predominio del sexo masculino y el antecedente de trastornos alérgicos fue común; de los 315 pacientes asignados a placebo, sólo 67% completó las 52 semanas, 85% de los pacientes con dupilumab semanal y 86% de los pacientes con dupilumab quincenal; a la 16 semanas el IGA mejoró 39% en los dos grupos de dupilumab y sólo 16% en el grupo placebo. El NRS mejoró 59% con dupilumab quincenal y 51% con dupilumab semanal, sólo 20% en los pacientes que recibieron placebo. A la semana 52 se mantuvo la mejoría en el IGA en 40 y 39% de los pacientes que recibieron dupilumab semanal y quincenal, respectivamente y en el grupo placebo disminuyó a 13%. El NRS mejoró 39% con dupilumab semanal, 51% con dupilumab quincenal y sólo 13% con placebo, el EASI 75 comenzó a mejorar desde la segunda

semana y para la semana 16 había una respuesta de 69, 64 y 23% en los grupos de dupilumab quincenal, dupilumab semanal y placebo, respectivamente. A la semana 52, la mejoría fue de 65% en el grupo de dupilumab quincenal, de 64% en el de dupilumab semanal y de 22% en el grupo placebo. Resultó destacable que el porcentaje de recaídas a la semana 52 fue de 41% en el grupo placebo y sólo de 14 y 13% en los grupos de dupilumab quincenal y semanal, respectivamente.

Limitaciones: la cantidad de medicación tópica aplicada sólo es aproximada y no es posible medirla con precisión en los 160 centros en los que se realizó el estudio; el estudio fue patrocinado por Sanofi, el costo del medicamento en el mercado es elevado.

Conclusión: el dupilumab plantea una opción terapéutica con buenos resultados en pacientes con dermatitis atópica moderada a severa que no es posible controlar con medicamentos tópicos o que llevan un largo tiempo sin controlarse con inmunomoduladores.

Gloria Palafox Vigil

Arakaki R, Fox Lindy. Updates in the approach to the patient with purpura (Actualidades en el tratamiento de los pacientes con púrpura). Curr Derm Rep 2017;6:55-62. DOI 10.1007/s13671-017-0184-7

Introducción: el tratamiento del paciente con púrpura puede dirigirse según los hallazgos morfológicos cutáneos, podemos entender la fisiopatología de las lesiones y realizar el diagnóstico diferencial adecuado. La clasificación morfológica primaria puede dividirse en cuatro tipos: petequias, púrpura macular, púrpura palpable y púrpura retiforme o reticular. Según el padecimiento subyacente, puede coexistir más de una morfología en el mismo paciente y existen algunas limitantes para dirigir el abordaje diagnóstico por este método, principalmente en

los pacientes inmunodeprimidos y en algunas infecciones específicas.

Petequias: pequeñas lesiones maculares (menores de 4 mm) que no desaparecen a la digitopresión. La causa de las mismas se clasifica en relacionadas o no con la actividad y recuento plaquetario. Si encontramos estas lesiones asociadas con trombocitopenia, debemos considerar malignidad, procesos autoinmunitarios, reacciones adversas a fármacos o hepatopatía. Si el recuento plaquetario es normal y sospechamos disfunción plaquetaria, debemos considerar que su causa es enfermedad renal, consumo de fármacos, estados de hipocoagulabilidad o enfermedades hereditarias. Si no hay relación con las plaquetas, deben considerarse alteraciones estructurales (escorbuto, daño actínico, amiloidosis, síndrome de Ehlers-Danlos o corticoestropeo). Otra posibilidad es que se trate de un proceso inmunológicamente mediado, como vasculitis leucocitoclástica o procesos infecciosos, sobre todo virales o por bacterias intracelulares. Como apoyo al diagnóstico diferencial debemos incluir: biometría hemática con recuento plaquetario, frotis de sangre periférica, evaluación de la función renal, pruebas de funcionamiento hepático, estudios de coagulación y de funcionalidad plaquetaria. Si se considera realizar biopsia de piel, deberá realizarse de una lesión aislada, única, y siempre considerar la evaluación por el hematólogo.

Púrpura macular: manchas purpúricas mayores que las petequias (> 5 mm) en muchos casos se observa sobreposición con petequias; generalmente son multifactoriales y se observan en el contexto de un paciente con cuadro febril. La principal causa suelen ser las infecciones; sin embargo, también pueden observarse en traumatismos, estados proinflamatorios, émbolos sépticos, fragilidad capilar, vasculitis leucocitoclástica y coagulopatías. Los principales estudios a realizar en estos pacientes deben incluir hemocultivos, estudios de coagulación y reactantes de fase aguda. La biopsia de piel deberá realizarse

en todos los pacientes con esta morfología, es más óptimo tomar del centro de la lesión para biopsia y cultivos.

Púrpura palpable: pápulas circulares que no desaparecen a la digitopresión, generalmente asociadas con eritema. Por lo general, la causa subyacente es una vasculitis de pequeños vasos asociada con leucocitoclasia. Ésta puede ser mediada por inmunocomplejos o paucimunitaria. Cuando se debe a inmunocomplejos las principales causas son: idiopática (45-55%), infecciones (15-20%), trastornos inflamatorios (15-20%), fármacos (10-15%) o malignidad (< 5%). La vasculitis paucimunitaria suele ser ANCA-positiva: vasculitides, poliangeítis microscópica, granulomatosis con poliangeítis y granulomatosis con poliangeítis hipereosinofílica. Otras causas menos frecuentes son: vasculitis por levamisol, leucemia cutis y formas raras del síndrome de Sweet. La biopsia de piel generalmente está indicada, confirma la vasculitis leucocitoclástica, pero no establece el diagnóstico definitivo. Lo ideal es tomarla a las 48 horas de aparición porque es el momento pico de depósito de inmunocomplejos cuando se relaciona con éstos. Los estudios complementarios a solicitar son: inmunofluorescencia (confirma el depósito de IgA), biometría hemática, examen general de orina y química sanguínea (puede coexistir con disfunción renal), ANAs, ANCAs, factor reumatoide (que en caso de ser positivo orienta hacia crioglobulinemia), electroforesis de proteínas, examen toxicológico, serologías (VHB, VHC), hemocultivos, antiestreptolisinas, crioglobulinas y ecocardiograma en caso de fiebre de origen desconocido. El depósito de IgA tiene sensibilidad y especificidad de 83% para el diagnóstico de vasculitis por IgA, pero incluso en 49% de los casos en los que se encuentra ese depósito no existe relación con esta enfermedad. En los raros casos en los que la causa es malignidad, 61% se asocia con tumores sólidos (principalmente carcinoma pulmonar de células no pequeñas y de próstata) y en cuanto

a las enfermedades hematológicas, la causa más frecuente es mieloma múltiple. Cuando la púrpura palpable coexiste con otro tipo de lesiones cutáneas (úlceras, nódulos, púrpura retiforme) orienta hacia un proceso que afecta vasos de diverso calibre, procesos sépticos, crioglobulinemia, enfermedades del tejido conectivo o administración de levamisol.

Púrpura retiforme o reticulada: púrpura con patrón ramificado o en red, alteraciones del flujo sanguíneo de la dermis y el tejido celular subcutáneo y afección de vasos de diversos calibres. Aquí el principal dato a considerar para la orientación diagnóstica es la existencia o ausencia de eritema asociado (proceso infeccioso-inflamatorio u oclusivo, respectivamente). Si las lesiones son acrales, debemos pensar en procesos embólicos y si hay fiebre asociada, en procesos infecciosos (coagulación intravascular diseminada). Si se decide realizar toma de biopsia, deberán enviarse tres a cuatro muestras e incluir la periferia y el centro de la lesión. Además, deben hacerse estudios de imagen que permitan evaluar la luz de los vasos, el abordaje se complementará con biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, estudios de toxicología, ANA, ANCA, factor reumatoide, crioglobulinas, estudios de coagulación, lípidos y hormonas tiroideas y paratiroideas.

Juan Antonio Zavala-Manzanares

Huang YC, Chen YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis (Tratamiento con isotretinoína contra el acné y riesgo de depresión: revisión sistemática y metanálisis). JAAD 2017;76(6):1068-1076.

Antecedentes: el acné es una enfermedad frecuente que afecta a gran parte de los adolescentes. La isotretinoína es en la actualidad el tratamiento más efectivo, sobre todo contra

el acné resistente. La posibilidad de síntomas depresivos inducidos por la isotretinoína se reportó por primera vez en 1983; sin embargo, en 1998 la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos declaró con ese fármaco los riesgos de depresión, psicosis, ideación suicida y suicidio. Dos grandes estudios metodológicamente cuestionables, efectuados en 2000 y 2003, no encontraron relación entre la administración de isotretinoína y depresión. Se trata de una molécula muy lipofílica, por lo que atraviesa la barrera hematoencefálica y en ratones se han demostrado alteraciones en la vía dopaminérgica y serotoninérgica y alteraciones en la actividad hipocampal y órbito-frontal.

Material y método: se realizó búsqueda de datos en PubMed, EMBASE, Cochrane y MEDLINE con las palabras clave: depresión, isotretinoína acutano, 13-cis-ácido retinoico. No se encontraron estudios con distribución al azar, por lo que se incluyeron estudios a gran escala. Se excluyeron reportes de caso, artículos de revisión y correspondencia.

Objetivos: el objetivo primario fue determinar la prevalencia de depresión en los pacientes con acné tratados con isotretinoína y evaluar los cambios en las escalas de depresión tras la administración de isotretinoína.

Material y método: los datos se extrajeron de manera independiente por ambas autoras y, en caso de desacuerdos, se llegó a un consenso entre ambas. El estudio se dividió en dos grupos: isotretinoína vs otros tratamientos y la depresión (definida en el estudio original). En los estudios controlados se agruparon los pacientes para determinar cambios en las escalas de depresión y, si más de un estudio utilizaba la misma escala, se consideró un solo grupo. Se dividió también en tres grupos según el tiempo de seguimiento: 1-2 meses, 3-4 meses y más de 4 meses. Se hicieron metanálisis separados por cada subgrupo, para las variables continuas se usaron medias ponderadas y en los análisis dicotómicos se

utilizó razón de momios. Para verificar la homogeneidad de los datos se utilizó χ^2 , el modelo de efecto fijo en casos en que los datos no fueron homogéneos (cuando mostraron variabilidad mayor de 60%) y se hizo un subanálisis de modelo aleatorizado o *random*, un metanálisis de regresión para evaluar la dosis acumulada de isotretinoína y todo se analizó con el programa estadístico Comprehensive Meta-Analysis versión 3 (Biostat, Inc., Englewood, NJ).

Análisis de los datos: de más de 762 estudios, se eligieron para el análisis únicamente 31 estudios que cumplieron las características de inclusión; 2932 pacientes iniciaron el estudio, de los que 2611 completaron el seguimiento. La dosis de isotretinoína fue de 0.5-1 mg/kg/día en prácticamente todos los casos, a excepción de dos estudios con dosis de 0.1-0.22 y 2 mg/kg/día. Las escalas de depresión más utilizadas fueron *Beck Depression Inventory Hospital* y *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS-D). Cuatro estudios utilizaron escalas de depresión no validadas y la dosis acumulada de isotretinoína varió de 15 a 150 mg/kg.

Resultados: tres de los estudios encontraron relación entre la administración de isotretinoína y depresión, uno de los cuales no mostró significación estadística. El resto de los estudios no encontraron relación entre la administración de isotretinoína y la aparición de depresión; 11 de 25 estudios que reportaron el dato encontraron alivio de los síntomas depresivos asociados con la administración de isotretinoína; sin embargo, los síntomas depresivos se encontraban antes del inicio del tratamiento, relacionados con el acné; sin embargo, no se encontró significación estadística. El alivio de los síntomas depresivos también se observó en los pacientes con tratamientos diferentes a la isotretinoína, por lo que ese alivio se asoció con el alivio del acné. Tal alivio se mantuvo por lo menos a los cuatro meses de seguimiento y fue menos significativo en hombres, quienes reportaban mejor calidad de vida basal.

Discusión: la asociación entre la depresión y la administración de isotretinoína continúa siendo controvertida, en este estudio no se encontró tal relación. En los pacientes en los que no hubo alivio de los síntomas depresivos se asoció con escasa respuesta al tratamiento (isotretinoína u otros). Las limitantes del estudio fueron que no se incluyeron ensayos clínicos con distribución al azar y que existe una amplia variabilidad interestudios.

Conclusiones: no se encuentra relación entre la administración de isotretinoína y la aparición de depresión. Los cuadros de alivio de los síntomas depresivos fueron reflejo del alivio del acné más que del tratamiento administrado.

Juan Antonio Zavala-Manzanares

Narang T, Daroach M, Kumaran M. Efficacy and safety of topical calcipotriol in management of alopecia areata: A pilot study. (Eficacia y seguridad de calcipotriol tópico en el tratamiento de alopecia areata: estudio piloto). Dermatol Ther 2017;30(3):e12464.

Antecedentes: la alopecia areata es una enfermedad inflamatoria autoinmunitaria del folículo piloso caracterizada por placas alopécicas no cicatriciales únicas o múltiples; su curso es impredecible; sin embargo, se calcula que más de 50% de los pacientes tendrá repoblación de la zona en el curso de un año sin necesidad de tratamiento alguno; asimismo, hasta 85% tendrá más de un episodio de recaída a lo largo de su vida y 25% padecerá formas severas de la enfermedad. Entre los factores etiopatogénicos se han mencionado fallas en los mecanismos de inmunorregulación, como la presentación inapropiada de antígenos, disminución de la expresión y función de receptores foliculares de 1,25-dihidroxivitamina D3 y deficiencia sérica de la misma. Los tratamientos disponibles inducen repoblación capilar, pero no cambian el

curso de la enfermedad. Los esteroides tópicos e intralesionales se prescriben comúnmente en el tratamiento de esta enfermedad; sin embargo, su utilidad sigue siendo controvertida. La evidencia de la utilidad de los análogos de vitamina D, como el calcipotriol, en alopecia areata es débil hasta el momento.

Objetivo: evaluar la eficacia del calcipotriol en loción a 0.005% en pacientes con alopecia areata y correlacionarlo con las concentraciones séricas de vitamina D.

Material y método: estudio prospectivo en el que se incluyeron 22 pacientes adultos con alopecia areata (una placa que involucrara < 40% del área total de piel cabelluda), que fueron tratados con la aplicación de calcipotriol (loción 0.005% sobre las placas dos veces al día durante 12 semanas). Los parámetros clínicos en cuanto a severidad de la enfermedad se evaluaron mediante el índice SALT (*Severity of Alopecia Tool*) al inicio y de manera quincenal hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento o hasta la repoblación total del cabello en caso de que esto ocurriera antes. Las concentraciones de vitamina D se midieron únicamente al inicio del estudio. La respuesta al tratamiento se evaluó en términos de cambio en el índice SALT y se categorizó en < 25% (SALT₂₅), 25-50% (SALT₂₆₋₅₀) y > 50% (SALT₅₀). Se realizó seguimiento durante seis meses posteriores al término del tratamiento para evaluar recaídas.

Resultados: posterior a 12 semanas de tratamiento se observó respuesta en 59% de los pacientes (46.2% SALT₅₀, 23% SALT₂₅₋₅₀, 30.8% SALT₂₅). El comienzo en la repoblación de cabello se vio a las 4.21 ± 2.13 semanas, se notó que los pacientes con placas únicas respondieron mejor que los que padecían placas múltiples; igualmente se observó que los pacientes detectados al inicio del estudio con deficiencia (concentraciones séricas < 20 ng/dL) de vitamina D (91%) tuvieron una respuesta más rápida al tratamiento de manera estadísticamente significativa. Se observaron

efectos adversos en 32% de los pacientes, el más común fue la irritación en el sitio de aplicación (23%). Durante los seis meses de seguimiento posterior al término del tratamiento se observó una tasa de recaída de 18%. No se encontró correlación entre la respuesta al tratamiento y el sexo, edad, sitio de alopecia areata, ni tiempo de evolución de la enfermedad.

Conclusiones: el calcipotriol tópico puede prescribirse como alternativa efectiva y segura en el tratamiento de la alopecia areata, resulta más efectivo en pacientes con placas únicas y en los que padecen deficiencia de vitamina D.

Laura Guadalupe Medina-Andrade

Daum R, Miller L, Immergluck L, Fritz S, Creech C, Young D et al. A Placebo-controlled trial of antibiotics for smaller skin abscesses (Estudio controlado con placebo de antibióticos en abscesos pequeños de piel). N Engl J Med 2017;376(26):2545-2555.

Antecedentes: los abscesos de piel no complicados son frecuentes; sin embargo, el tratamiento apropiado de esta afección es poco claro en la era de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (MRSA).

Material y método: se realizó un estudio multicéntrico, prospectivo, doble ciego, en el que participaron adultos y niños de manera ambulatoria. Los pacientes se estratificaron de acuerdo con la existencia de un absceso drenable quirúrgicamente, el tamaño y número de abscesos y la existencia de celulitis no purulenta. Se incluyeron pacientes con abscesos menores a 5 cm. Después de la incisión y drenaje del absceso, los pacientes se asignaron de manera aleatoria para recibir clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) o placebo durante 10 días.

Resultados: se incluyeron 786 participantes: 505 (64%) eran adultos y 281 (36%), niños. Un total de 448 (57%) de los participantes eran varones.

Se aisló *S. aureus* de 527 participantes (67%) y MRSA de 388 (49%). La tasa de curación en los participantes en el grupo de clindamicina fue similar a la del grupo TMP-SMX (221 de 266 participantes [83%] y 215 de 263 participantes [82%], respectivamente, $p = 0.73$), y la tasa de curación en cada grupo fue mayor que en el grupo placebo (177 de 257 participantes [69%], $p < 0.001$ para ambas comparaciones). Este efecto benéfico se limitó a los participantes con infección por *S. aureus*. Entre los participantes que se curaron inicialmente, las reinfecciones a un mes de seguimiento fueron menos frecuentes en el grupo de clindamicina (15 de 221, 7%) que en el grupo TMP-SMX (29 de 215 [13.5%], $p = 0.03$) o el grupo placebo (22 de 177 [12%], $p = 0.06$).

Conclusiones: en comparación con la incisión y el drenaje solos, clindamicina o TMP-SMX junto con la incisión y el drenaje mejoran los resultados a corto plazo en los pacientes que tienen un absceso simple de piel. Este beneficio debe valorarse frente al conocido perfil de efectos secundarios de estos antimicrobianos.

Marco Antonio Bolaños-Aguilar

DOMINO, doxycycline 40mg vs minocycline 100mg in the treatment of rosacea: a randomised, single-blinded, non-inferiority trial, comparing efficacy and safety (DOMINO, doxiciclina 40 mg contra minociclina 100 mg en el tratamiento de la rosácea: ensayo aleatorizado, simple ciego, de no inferioridad, que compara la eficacia y la seguridad). Van der Linden MMD, Van Ratingen AR, van Rappard DC, Nieuwenburg SA, Spuls PI. Br J Dermatol 2017 Jun; 176(6):1465-1474. DOI: 10.1111/bjd.15155.

Introducción y justificación: la rosácea es una enfermedad inflamatoria que afecta principalmente la cara. La prevalencia reportada varía entre 1 y 20%. La fisiopatología de la rosácea es compleja y participan varios factores, como

el calor, ejercicio, luz solar, alcohol, comida picante y ciertos microorganismos que pueden desencadenar una respuesta inmunitaria innata y adaptativa aumentada, así como desregulación neurovascular. En este proceso patológico, también pueden estar implicados receptores de tipo Toll en los queratinocitos, cambios vasculares, daño ocasionado por especies reactivas de oxígeno, disfunción de la barrera de la permeabilidad del estrato córneo, radiación ultravioleta y ciertos microbios. La rosácea papulopustular se caracteriza por cambios inflamatorios, enrojecimiento, pápulas y pústulas, que pueden responder a los antibióticos orales. El efecto antiinflamatorio de doxiciclina y minociclina se atribuye a diferentes acciones, incluyendo la inhibición de las metaloproteinasas de la matriz, inhibición de los productos bacterianos que estimulan la inflamación, inhibición de la fosfolipasa A2, inhibición de la formación de granulomas, supresión de la migración de neutrófilos y la quimiotaxis. Además, las tetraciclinas pueden disminuir el daño de ROS por múltiples mecanismos y la minociclina parece ser el eliminador de ROS más efectivo. Sin embargo, sólo la doxiciclina muestra pruebas de eficacia y seguridad de moderada a alta. No hay estudios comparativos de la minociclina y otros antibióticos orales que proporcionen evidencia de alto nivel.

Objetivo: comparar la eficacia y la seguridad de la doxiciclina a dosis de 40 mg vía oral una vez al día, contra minociclina a dosis de 100 mg vía oral una vez al día, en la rosácea papulopustular en un tratamiento de 16 semanas, con seguimiento de 12 semanas.

Material y métodos: ensayo clínico de no inferioridad, aleatorizado, ciego simple, en el que se eligieron pacientes de más de 18 años que acudieron al departamento de Dermatología del Centro Médico Académico de la Universidad de Ámsterdam, de abril de 2011 a marzo de 2015. Los pacientes se asignaron al azar a doxiciclina oral 40 mg o minociclina 100 mg durante un

periodo de 16 semanas con 12 semanas de seguimiento. Se midieron: cambio en el recuento de lesiones y cambio en la calidad de vida relacionada con la salud del paciente (HRQoL): puntuaciones de RosaQoL; asimismo, se evaluó: éxito de la Evaluación Global del Paciente (PaGA: mejoría “excelente” o “buena”), éxito de la Evaluación Global del Investigador (IGA), éxito de la Evaluación del Eritema del Clínico (CEA), la tasa de recaída en el seguimiento y el perfil de seguridad de los fármacos de tratamiento. Se realizaron análisis de intención de tratar (ITT) y por protocolo (PPA).

Resultados: se asignaron al azar 80 pacientes (40 a minociclina y 40 a doxiciclina), 71 pacientes fueron tratados durante 16 semanas y 68 pacientes completaron el estudio. Los dos grupos de tratamiento fueron comparables al inicio del estudio con respecto a las características demográficas. La mediana de edad fue de 46 años y 59 (74%) sujetos eran mujeres. Los dos grupos de tratamiento también fueron comparables al inicio del estudio respecto a las características clínicas, excepto para IGA. La diferencia en IGA al inicio fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$), con pacientes moderados y severos en el grupo de doxiciclina. El recuento medio de lesiones al inicio del tratamiento fue de 25. En la semana 16, el cambio medio en el recuento de lesiones fue comparable en ambos grupos: doxiciclina con 13 contra minociclina con 14 (diferencia de no inferioridad, IC90%: -2 a 8). Las puntuaciones de RosaQoL disminuyeron con doxiciclina y con minociclina: 0.62 y 0.86, respectivamente (diferencia de no inferioridad 0.15; IC90%: -0.09 a 0.42). Los resultados secundarios fueron comparables excepto para el éxito de IGA, que se evaluó significativamente más a menudo en el grupo de minociclina que en el grupo de doxiciclina (60 y 17.5%, respectivamente, $p < 0.001$). A la semana 28, los resultados fueron comparables, excepto para las puntuaciones de RosaQoL y PaGA, que fueron significativamente diferentes a favor de la minociclina ($p = 0.005$

y $p = 0.043$, respectivamente), y en el grupo de minociclina se registraron menos recaídas que en el grupo de doxiciclina (6.7 y 48%, $p < 0.001$). En este estudio no se notificaron reacciones adversas graves.

Conclusiones: minociclina 100 mg no es inferior a doxiciclina 40 mg en la eficacia durante un periodo de tratamiento de 16 semanas. Además, en el seguimiento, las puntuaciones de RosaQoL y PaGA mejoraron con diferencia estadísticamente significativa en el grupo de minociclina comparado con el grupo de doxiciclina, asimismo, minociclina 100 mg da una remisión más larga que doxiciclina 40 mg. En este estudio no hubo diferencias significativas en la seguridad entre estos tratamientos; sin embargo, con base en la bibliografía, la minociclina tiene relación riesgo/beneficio menor que la doxiciclina. La minociclina 100 mg puede ser un buen tratamiento alternativo para los pacientes que, por cualquier razón, no pueden o no quieren tomar doxiciclina 40 mg.

Stephanie Anely Rodríguez-Fabián

Raff AB, Weng QY, Cohen JM, et al. A predictive model for diagnosis of lower extremity cellulitis: A cross-sectional study (Modelo predictivo para el diagnóstico de celulitis de extremidades inferiores). *J Am Acad Dermatol* 2017;76:618-625.

Antecedentes: la celulitis, una infección de piel y tejidos blandos, representa una de las mayores causas de internamiento, hasta 10% de las hospitalizaciones son causadas por esta enfermedad, con incidencia 10 veces mayor que la neumonía. Sin embargo, a pesar de ser una enfermedad frecuente, en ocasiones su diagnóstico representa un reto para el clínico, debido a que se localiza en miembros inferiores en 80% de los casos, puede dar pauta a error diagnóstico hasta en 30%, debido a su similitud clínica con diversas enfermedades.

Objetivo: crear un modelo diagnóstico para discernir entre celulitis y enfermedades similares (pseudocelulitis).

Material y métodos: estudio retrospectivo, retrospectivo, longitudinal y observacional, realizado en un sólo centro en Estados Unidos, de junio de 2010 a diciembre de 2012; por medio de una base de datos que contenía el registro de los cuadros de celulitis en los miembros inferiores, se incluyeron todos los casos de pacientes mayores de 18 años que egresaron del servicio de urgencias con este diagnóstico; los pacientes que recibieron un diagnóstico diferencial distinto durante el internamiento, al egreso o seguimiento se denominaron como pseudocelulitis. Se excluyeron los cuadros localizados en regiones anatómicas diferentes, con administración de antibióticos 48 h antes de ser valorados inicialmente, antecedente de cirugía en los últimos 30 días, traumatismo, osteomielitis, pie diabético o quemadura. Las variables consideradas al ingreso fueron: signos vitales, apariencia de la dermatosis, leucocitosis, estado general del paciente, cultivos y dolor.

Resultados: de 840 pacientes considerados inicialmente se incluyeron 259 y se excluyeron 581 por no cumplir los criterios de selección, de todas las variables incluidas en el estudio las que tuvieron significación estadística para el diagnóstico de celulitis fueron: edad mayor a 70 años (OR 2.71, IC 1.39-5.2), afección unilateral (OR 8.65; IC 3.88-19.2), frecuencia cardíaca > 90 lpm (OR 1.94, IC 1.02-3.67) y cuenta de leucocitos > 10 mil (OR 2.43, IC 1.31-4.52) y, por consiguiente, se obtuvo un modelo predictivo-diagnóstico denominado ALT-70, con puntaje que va del 0 al 7, que asigna tres puntos para asimetría, un punto para leucocitosis, un punto para taquicardia y dos puntos para edad > 70 años. El puntaje de 0-2 indica: volver a evaluar el diagnóstico; 3-4 puntos: indeterminado con necesidad de realizar más estudios; > 5 puntos:

celulitis. Un puntaje ≤ 3 tiene probabilidad de 83% de no ser celulitis y un puntaje ≥ 4 tiene 82% de probabilidad diagnóstica de celulitis.

Conclusiones: este modelo predictivo para diagnóstico de celulitis, si bien es práctico, tiene el enorme inconveniente de que sólo puede aplicarse a pacientes mayores de 18 años con dermatosis localizada a uno de los miembros inferiores; por el diseño y las variables que se consideraron para su formulación, este modelo no es válido en pacientes menores a esta edad o

con localización de la dermatosis diferente a la extremidad inferior. Otra de las limitaciones de este estudio es su carácter retrospectivo, realizado en un sólo centro y efectuado únicamente en el área de urgencias; por lo que para poder mejorar la validez de este estudio inicialmente sería necesaria su aplicación de manera prospectiva, y, posteriormente, evaluar su aplicación en otros sitios anatómicos y en grupos etarios más jóvenes.

Uriel Villela-Segura

La pelirroja con blusa blanca de Toulouse-Lautrec

The redhead in a white blouse by Toulouse-Lautrec.

Vargas-Origel A¹, Campos-Macías P²

¹ Pediatra neonatólogo.

² Dermatólogo.

Facultad de Medicina de la Universidad de León, Universidad de Guanajuato.

Correspondencia

Dr. Pablo Campos Macías
camposdoctor@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Vargas-Origel A, Campos-Macías P. *La pelirroja con blusa blanca* de Toulouse-Lautrec. Dermatol Rev Mex. 2017 nov;61(6):526-528.



Henri de Toulouse-Lautrec (1864-1901). "A Montrouge" (Rosa La Rouge). 1886-1887. Óleo en tela. 72.1 x 48.6 cm. Barnes Foundation, Pensilvania, Estados Unidos.

La pintura es una de las trece, además de varios dibujos, que realizó Toulouse Lautrec con este modelo. Fue uno de los temas o "furias" favoritas del artista. La modelo, que también lo fue de otros pintores, se llamó Carmen Gaudin, joven humilde de Montmartre que trabajaba como lavadora y ejercía la prostitución. De ella se dice que aparentaba un carácter fuerte, pero que en realidad era una joven dulce, sencilla, puntual, seria y discreta, lo que la hacía una modelo excepcional. El título de la obra, que podría hacer pensar en otra persona, se refiere a un barrio peligroso de París y a una canción famosa de 1886, pero no hay duda en cuanto a la modelo. La retrata de perfil, a contraluz de una ventana, con un aspecto descuidado y provocador, casi en movimiento, con la barbilla desafiante, los labios rojos, la mirada esquiva que no permite ver sus ojos, el cabello llameante y con mechones sueltos, característicos de Gaudin; lleva una blusa suelta sin abotonar. La pintura parece inacabada por los brazos delgados y algo deformes, aunque hay que señalar que no es una pintura realista y también es característica de las obras de este pintor. Toulouse sentía gran predilección por las pelirrojas, de las que tiene otras pinturas y de las que decía que, en particular, le excitaba su aroma. Esta obra pertenece a la fundación Barnes, se ignora su precio actual, pero como guía, en 2005 otro de los retratos de Carmen Gaudin, conocido como "La blanchisseuse" o "La lavandera", se vendió en poco más de 22 millones de dólares.

Entre otros artistas que han pintado pelirrojas están Boticelli, los prerrafaelitas (Rossetti, Millais, Hunt), así como Gustav Klimt, Munch y Modigliani. En la historia del arte e incluso a nivel popular, el cabello rojo se ha asociado con cualidades negativas, como traición, vileza, falsedad, rebeldía, lujuria.

El color rojo del cabello es uno de los rasgos fenotípicos más llamativos. La proporción de

pelirrojos varía de 0.6 a 2% en todo el mundo; es probable que la cifra más baja sea la real. Irlanda y Escocia son los países con mayor proporción, alcanzan 10%.

El color de la piel y el cabello es proporcionado por la melanina, pigmento que es sintetizado en los melanocitos; existen dos variedades, la eumelanina, cuya cantidad es responsable de diferentes tonalidades, marrón, negro o rubio, y la feomelanina que se manifiesta por una coloración roja del cabello y piel poco pigmentada. La función principal de la melanina es de fotoprotección, bloqueando las radiaciones ultravioletas.

Fitzpatrick realizó una clasificación del tipo de piel de acuerdo con la cantidad de pigmento, manifestada por el color de la piel, el pelo y el iris. Al tipo I corresponden las personas con menor cantidad de pigmento, al tipo VI, los de mayor cantidad, la raza negra. Los primeros grupos tienen menor fotoprotección natural y mayor incidencia de cáncer de piel; los pelirrojos corresponden al tipo I, en ellos se ha detectado una mutación genética que, al margen de la exposición solar, los hace más propensos a melanoma, con frecuencia dos a tres veces mayor que el resto de la población; es probable que tengan mayor sensibilidad al dolor y requieran más anestésicos durante las cirugías; también se asocian con mayor frecuencia de la enfermedad de Parkinson y menor incidencia de cáncer de próstata.

Toulouse Lautrec (1864-1901), pintor, dibujante y cartelista, pertenecía a la aristocracia francesa, sus padres eran primos hermanos. Desde pequeño tuvo varios problemas de salud con periodos prolongados de convalecencia debido a una padecimiento autosómico recesivo conocido como picnodisostosis, enfermedad lisosomal con alteración en la matriz proteica del hueso y su calcificación; tenía talla baja, osteoesclerosis, problemas dentales y fragilidad ósea, por lo que se fracturó ambos fémures en la adolescencia.

Después tuvo problemas de alcoholismo y quizá sífilis, de la que algunos señalan fue contagiado por su modelo, Carmen Gaudin.

BIBLIOGRAFÍA

1. Butt CA. "A Montrouge"-Rosa la Rouge. Toulouse Lautrec. JAMA 2016;315:116-7.
2. Guerra Tapia A. Pelirrojos y prerrafaelitas. Mas Dermatol 2013;19:28-9.
3. Leigh FW. Henri Marie Raymond de Toulouse-Lautrec-Montfa (1864-1901): artistic genius and medical curiosity. J Med Biogr 2013;21:19-25.
4. Montes SC. Los retratos de Carmen Gaudin. <http://www5.uva.es/ega/wp-content/uploads/los-retratos-de-carmen.pdf>. Consultado en Febrero del 2017.
5. Nasti TH, Timares L. MC1R, eumelanin and pheomelanin: their role in determining the susceptibility to skin cancer. Photochem Photobiol 2015;91:188-200.
6. Sessler DI. Red hair and anesthetic requirement. Can J Anesth 2015;62:333-7.

Dr. Ramón Ruiz-Maldonado (1937-2017)

Orozco-Covarrubias ML, Saéz de Ocariz-Gutiérrez MM, Palacios-López C, García-Romero MT, Durán-McKinster C

No considero ser yo (María de la Luz Orozco-Covarrubias) la persona más indicada para escribir un obituario acerca del Dr. Ramón Ruiz-Maldonado. Siendo honesta, nunca lo consideré y, por supuesto, nunca me pasó por la mente que me lo solicitarían, de manera que fueron las circunstancias las que me alcanzaron.

Al Dr. Ruiz-Maldonado lo recordará cada quien de acuerdo con su experiencia, pero, sin duda, su lugar está con los grandes maestros, sus enseñanzas fueron más allá de la dermatología pediátrica; su sabiduría, experiencia, visión, actitud formaron seres humanos diferentes.

Su *curriculum vitae* es más que suficiente para su obituario, pero me niego a usarlo, también me resisto a idealizar a quien ya no está con nosotros. Por lo que en estas líneas diré en esencia lo que le dije al Dr. Ruiz-Maldonado en dos homenajes de los que en vida se le rindieron y tuve la honra de participar.

El primero fue realizado por la Academia Mexicana de Dermatología, A.C., el 16 de enero de 2010, en el Museo Nacional de Arte de la Ciudad de México. Mi participación fue como Coordinadora del Homenaje al Dr. Ramón Ruiz-Maldonado, copio aquí lo que leí como introducción:

“El Dr. Ruiz-Maldonado es mi maestro máximo, tenerlo como tal es un regalo de Dios. A donde yo he llegado en mi vida profesional es gracias a él; no tengo la menor duda, soy una persona privilegiada. Sé que en el tiempo que me quede de vida no tendré acceso a otro ser de semejante naturaleza... El

Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Correspondencia

Dra. María de la Luz Orozco Covarrubias
draorozcoml@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Orozco-Covarrubias ML, Saéz de Ocariz-Gutiérrez MM, Palacios-López C, García-Romero MT, Durán-McKinster. Dr. Ramón Ruiz-Maldonado (1937-2017). *Dermatol Rev Mex.* 2017 nov;61(6):529-532.

Dr. Ruiz-Maldonado es irreplicable, al nacer él, se rompió el molde. Gracias maestro por hacerme parte de usted.

“Sin embargo, quiero decir que mi regalo de Dios y mi privilegio no serían completos sin usted Dra. Tamayo, su molde también se rompió. Gracias maestra por darme todo de usted.”

Considero que no hay seres humanos perfectos, pero sí hay seres humanos únicos.

Hasta antes de: “Considero que...” lo escribí en 2004 (año en el que el Instituto Nacional de Pediatría le rindió un homenaje al Dr. Ramón Ruiz-Maldonado) por si me solicitaban una palabra... no fue así, el papelito doblado en mi bolsa del pantalón vio la luz casi seis años después, su vigencia al día de hoy no ha caducado.

El segundo homenaje fue realizado por el Colegio Mexicano de Dermatología Pediátrica, A.C., el 6 de junio de 2015, en el Museo Franz Mayer de la Ciudad de México. El título de mi ponencia: “El maestro, la experiencia de una alumna”; el subtítulo: “El maestro, la experiencia de una ególatra”. Me disculpé de antemano por tanta egolatría, mi único objetivo: mostrar la magia que sólo los seres superiores pueden ejercer en un ser común.

Siendo residente del tercer año de Pediatría del Instituto Nacional de Pediatría, impresionada por la facilidad con la que nos daban el diagnóstico de los niños con alguna dermatosis en el servicio de Dermatología, externé que quería “hacer derma”, la respuesta: ¡imposible!, entre otras razones porque el Dr. Ruiz-Maldonado no recibe a “nacionales” y yo era “X”, nada más lejos de la verdad, hice los trámites, incluida una entrevista de unos cuantos minutos y semanas después el Dr. Ruiz-Maldonado me vio en alguno de los pisos y sin más me dijo que había sido aceptada ¡siempre fue directo!

El Dr. Ruiz-Maldonado normalmente estaba sentado en su oficina (cuando yo llegué al servicio) y todos los días llevábamos niños a valorar, era de terror, su presencia me imponía... Tardaba unos segundos en levantar la mirada y típicamente decía “a ver hija...”, pues traigo a este niño con esta dermatitis..., “bueno –decía él– es importante usar los términos adecuados, esto es una dermatosis... de una forma tan natural, que uno ni se sentía mal, era una de sus formas de enseñar.

Su genialidad y su memoria privilegiada eran únicas, la mayor parte de los casos de los que no teníamos la más remota idea del diagnóstico, él veía al niño y se levantaba, tomaba un libro o buscaba en su archivero o sobre su escritorio un artículo o abría un cajón de su escritorio para sacar una diapositiva y nos lo daba, ¡lo que leíamos o veíamos era igualito al caso en cuestión!

El Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría era un mundo aparte dentro del Instituto, totalmente desconocido para mí, era difícil pensar que seguía en el mismo Instituto; bajo la dirección del Dr. Ruiz-Maldonado siempre fue armónico, de oportunidades, productivo, de equipo... La responsabilidad y el compromiso de sus integrantes eran automáticos. El Dr. Ruiz-Maldonado no tenía que mostrarse explícitamente como el jefe, era un líder natural, sin alardes, aun hoy no podría explicar cómo lo hacía, desde su oficina sabía todo de su servicio y de su personal.

Al llegar me fue entregado el programa que debería cubrir en mis tres años de residencia, yo en mi vida había dado una clase. Luego comprendí que la obligación de preparar y dar clases tenía diferentes objetivos, uno de ellos era enseñarnos a preparar y dar ponencias. Siendo residente del segundo año, el Dr. Ruiz-Maldonado me dijo que yo iría a un congreso a dar dos conferencias en su lugar... seguro mi expresión hizo que me

dijera “sí hija, tú ya estás lista, claro que lo vas a hacer bien.”

Un día el Dr. Ruiz-Maldonado me llamó a su oficina y me propuso ir todas las tardes a su consulta, me dijo el horario y, por si fuera poco, el ofrecimiento de cuánto ganaría... y yo tuve la desfachatez de preguntarle si podía pensarlo... Lo peor fue después, mi respuesta –aunque apenas podía “articular palabra”– fue que si yo iba a su consulta no podría estudiar, etc., etc.; él levanto la mirada y viéndome sólo dijo “¿sí Luz?” y luego agregó (mientras yo me daba por acabada): ¡me parece muy bien! No fue mi fin, por el contrario, iniciaron y se sucedieron las propuestas para escribir, publicar, participar en sus protocolos de investigación, etc. Antes de terminar el primer año de la residencia ¡ya tenía mi primera publicación! Y además ¡como único autor! El Dr. Ruiz-Maldonado era grande, el don de enseñar, guiar, motivar sin atisbo de egoísmo e inseguridad era suyo.

Mostré también evidencias del camino que seguía un trabajo desde mis escritos a mano hasta su publicación con las correcciones del Dr. Ruiz-Maldonado, eran “toquecitos”... que nada más lo transformaban... Y, sin embargo, me ponía de repente alguna notita como “muy bien hecho, felicidades” (con su firma). Para sus viajes se volvió habitual la pregunta ¿qué me vas a dar a revisar en el viaje hija?

El tiempo es implacable, estaba a punto de terminar la residencia y un día, sin más, el Dr. Ruiz-Maldonado me dijo que hiciera una lista de los trabajos que había hecho y su estatus, cuando se la llevé ni siquiera la volteó a ver, su respuesta fue “bueno”... Después de unos días, sin más, salió de su oficina, le dijo a la Dra. Tamayo “vamos Lourdes” y luego a mí: “acompañanos Luz, trae tu lista y tu programa (con firma y fecha de cada clase dada)... ¡Me llevaron a la dirección! El Dr. Ruiz-Maldonado,

con esa autoridad incuestionable que ejercía, le dijo al director “aquí está su programa terminado cuatro meses antes y los trabajos que ha hecho, yo tomo la plaza de investigador, Lourdes de jefe de servicio y Luz de adscrito”, fue así como me dieron el sueño que nunca me atreví a soñar.

Antes de tener un año de adscrita me dijo que preparara mi *curriculum* para que lo evaluaran los Institutos Nacionales de Salud, resultado: Investigadora en Ciencias Médicas.

A pesar de no haber estado con él en su consulta, un buen día me llamó y me dijo que si lo cubría en su consultorio (seguía viajando mucho)... Siempre respeto lo que estableció, que era increíblemente espléndido. A la hora de las cuentas era claro, rápido, objetivo.



Siendo mi segundo año de adscrita, me dijo de una invitación a República Dominicana que él no podía aceptar y me iba a proponer, propuesta que aceptaron (bastaba con que fuera su propuesta), ¡fue mi lanzamiento internacional y casi me infarto! La expresión al verme de quien lo invitó fue “por lo que veo se trata de una estrella juvenil”, después me invitó a mí directamente.

En mi tercer año de adscrita el Dr. Ruiz-Maldonado pasó a ser Investigador Nacional Nivel III y podía tener tres ayudantes... Me nombró como su único “ayudante de investigador”, todo el honor y todos los estímulos económicos para mí. Al terminar el máximo de tiempo que podía ser su ayudante su indicación nuevamente fue preparar mi *curriculum*; ahora para el Sistema Nacional de Investigadores, resultado: pasé de ayudante de investigador a Investigador Nacional Nivel I, así era el Dr. Ramón Ruiz-Maldonado.

Desde luego, no todo fue “felicidad”, me hizo sufrir una de las mayores angustias de mi vida profesional... El Consejo Mexicano de Dermatología por fin había aceptado certificarnos y “por ser joven” aunque fuera adscrita, tenía que presentar el examen, cuando le dije al Dr. Ruiz-Maldonado el estado de estrés en el que me encontraba, me dijo con esa su forma tan natural: “¿y a ti qué te preocupa hija?, tú sabes mucho más que eso”... El efecto en mí fue devastador, ya me veía yo defraudando su confianza... Afortunadamente “pasé”.

Cómo olvidar las confidencias, cuando ingresé a la Academia Nacional de Medicina, un día se

asomó fugazmente a mi oficina y dejó caer una hojita en mis manos que decía de su puño y letra: “Luz, ¡felicidades! Entraste a la A. N. Med. Es confidencial” y su firma.

El terror que su persona me imponía era imaginario, no había razón, si hay alguien con quien se podía hablar, opinar, diferir, era con el Dr. Ruiz-Maldonado, era tan fácil, a mí me era natural.

Mostré el genotipo de la alumna (de la ególatra), mi genotipo dermatológico: 50% Dra. Lourdes Tamayo-Sánchez, la gran mujer... 50% Dr. Ramón Ruiz-Maldonado, el gran hombre.

Mi penúltima diapositiva fue para decirle “Trabajar con usted ha sido genial, todo un privilegio”, y la última, “Lo extraño por siempre”.

Debo decir ¡Descanse en paz Dr. Ramón Ruiz-Maldonado!, pero cerraré con algo que él escribió para terminar en 2004 un obituario al Dr. Fausto Forin Alonso: “La persona se fue pero permanece su recuerdo y su legado entre nosotros” y en 2006 un obituario a la Dra. Lourdes Tamayo Sánchez: “Su muerte lo aleja físicamente de nosotros, pero tal vez, para todos aquellos que tuvimos el privilegio de conocerlo y tratarlo, su espíritu y su ejemplo seguirán presentes por muchas generaciones”.

¡Voto porque así sea!

Mi agradecimiento al Dr. Alexandro Bonifaz por entender mi letargia para escribir este obituario.

Alerta epidemiológica: infección por *Candida auris*

Epidemiological alert: infection due to Candida auris.

Cázares-Núñez C¹, Araiza J², Arellano I², Bonifaz A²

Un estimado de la incidencia anual global de las infecciones producidas por *Candida* spp sugiere alrededor de 400,000 casos, con la mayor identificación en regiones desarrolladas del mundo; el verdadero número de casos de infecciones hematológicas producidas por *Candida* spp se desconoce ante la escasez de datos en todo el mundo.¹

Se necesita información precisa acerca de las susceptibilidades microbianas ante agentes antifúngicos para el tratamiento de micosis profundas. Es importante el reconocimiento de su diversidad porque algunas especies del género *Candida* son levaduras que producen infecciones invasivas.

Candida auris es una levadura multirresistente emergente de reciente aparición, cuya primera identificación se realizó en 2009 al aislarse del conducto auditivo de un paciente en Japón.² El primer reporte de infección hematológica causada por *C. auris* se realizó en 2011 en Corea del Sur, resaltando la persistencia de fungemia a pesar de que los pacientes recibían tratamiento con fluconazol y anfotericina B.³

Ha surgido como agente nosocomial con potencial de transmisión clonal⁴ que causa infecciones invasivas (específicamente fungemia) con altas tasas de falla terapéutica debido a su alta mortalidad y concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) elevadas ante agentes antifúngicos de primera línea, lo que implica limitación de opciones terapéuticas y, además, resistencia a los desinfectantes comunes.⁵

¹ Residente de Medicina Interna, Hospital General Tacuba, ISSSTE, Ciudad de México.

² Servicio de Dermatología y Departamento de Micología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Correspondencia

Dra. Claudia Cázares Núñez
Clauan.canu@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Cázares-Núñez C, Araiza J, Arellano I, Bonifaz A. Alerta epidemiológica: infección por *Candida auris*. Dermatol Rev Mex. 2017 nov;61(6):533-536.

C. auris requiere los métodos de identificación más actuales y puede clasificarse erróneamente como otra levadura al basarse en métodos diagnósticos bioquímicos tradicionales por su similitud con otras especies de *Candida* por sus características filogenéticas y perfil isoenzimático.⁶ La mayor parte de los laboratorios clínicos en microbiología no cuentan con experiencia ante la identificación de esta levadura por ausencia del microorganismo en su base de datos, por lo que la prevalencia real de las infecciones causadas por *C. auris* puede estar subestimada. En junio de 2016, el CDC (*Centers for Disease Control and Prevention* de Estados Unidos) emitió una alerta epidemiológica ante la aparición de *C. auris* en 10 países de cuatro continentes desde 2009 (Brasil, Corea del Sur, India, Sudáfrica, Kuwait, Colombia, Venezuela, Pakistán, Estados Unidos y Reino Unido) para su identificación en instituciones sanitarias. Asimismo, el Departamento de Salud Pública de Inglaterra emitió una guía para la identificación activa y reporte de *C. auris* para prevenir su transmisión en hospitales.⁷

Se desconoce la causa por la que *C. auris* ha emergido recientemente en locaciones tan diferentes. La identificación molecular de cepas elaborada por el CDC sugiere que los aislamientos están altamente relacionados dentro de un país o región, pero sumamente distintos entre continentes.⁸

Las infecciones por *C. auris* se desarrollan comúnmente dentro de una institución sanitaria y ocurren dentro de varias semanas de estancia intrahospitalaria; se han reportado como infecciones sanguíneas, en heridas y otitis, también se ha cultivado en muestras de orina y de las vías respiratorias.

Entre los factores de riesgo identificados para la adquisición de *C. auris* destacan: condiciones de inmunosupresión, diabetes mellitus, enfermedad

renal crónica, neoplasias con y sin quimioterapia administrada, coinfección con VIH, bajo peso al nacimiento y sepsis neonatal tardía. La sonda urinaria a permanencia ha sido el factor predominante identificado, seguida de tratamiento antimicrobiano de amplio espectro, estancia en la unidad de terapia intensiva, neutropenia, ventilación mecánica, nutrición parenteral, cirugía invasiva, catéter venoso central y estancias intrahospitalarias prolongadas.⁹

La mayor parte de los aislamientos de *C. auris* muestran una coloración rosa o morada en agar cromogénico (CHROMagar® *Candida*), lo que es común con varias especies de *Candida* no *albicans*. El CDC da como alerta sugerente el aislamiento de *Candida haemulonii* y en menor proporción a *Saccharomyces cerevisiae*, de manera que los aislamientos de estas levaduras deben ser verificados por centros de referencia. El crecimiento en este y otros medios de agar cromogénicos (CHROMcandida®) pueden mostrar una coloración distinta y, por tanto, no pueden utilizarse como métodos primarios de identificación.⁸

El CDC recientemente preparó un panel de *C. auris* y de especies relacionadas para asistir al personal de laboratorio al implementar y validar métodos de identificación para este organismo.⁴ El panel incluye diez aislamientos de *C. auris*, 3 de *C. duobushaemulonii*, 2 de *C. haemulonii*, 2 de *Saccharomyces*, uno de *Kodamaea ohmeri*, uno de *Candida krusei* y uno de *C. lusitanae*, que fueron confirmados correctamente al comprobar la secuencia de los espacios intergénicos transcritos y las regiones que corresponden al dominio D1/D2 del 28s rDNA.⁴

En la actualidad, dos sistemas proteómicos como MALDI-TOF están disponibles en el mercado para la identificación fúngica y bacteriana de rutina en laboratorios microbiológicos clínicos: Vitek MS (bioMérieux®) y MALDI Biotyper CA

System (Bruker Daltonics Inc., Billerica, MA, Estados Unidos).¹⁰

En cuanto al tratamiento, no existe una concentración mínima inhibitoria (CIM) establecida para *C. auris*. El CDC identificó a la mayor parte de los aislamientos como sumamente resistentes a fluconazol. En sus análisis, más de la mitad fueron resistentes a voriconazol, un tercio resistentes a anfotericina B (MIC \geq 2 mg/L) y una minoría resistentes a equinocandinas y polienos. En la actualidad, no existe evidencia o experiencia reportada suficiente para apoyar el tratamiento combinado en infecciones invasivas causadas por este organismo y los clínicos han sugerido la toma de decisiones individualizada para cada caso.⁷

De igual manera, en la actualidad no se cuenta con evidencia suficiente que pueda determinar si *C. auris* es susceptible o resistente a clorhexidina. Sin embargo, se recomiendan varias estrategias para la prevención, tratamiento (o ambos) de colonización en diversos sitios, entre las que destacan: apego estricto en la colocación, cuidado y mantenimiento de accesos venosos centrales y periféricos, sondas urinarias y zona de traqueostomía, descontaminación con sustancias que contengan clorhexidina, administración de nistatina tópica y terbinafina como blancos terapéuticos del manejo de sitios clave, como el sitio de entrada de cánulas venosas. Se ha reportado que al menos dos países han descrito brotes sanitarios de infecciones por *C. auris* y colonización, con más de 30 pacientes cada uno.⁷

Por tanto, es importante que se analice cada aislamiento de *Candida* spp asociado con infecciones invasivas de sitios superficiales en pacientes con datos clínicos sugerentes de infección por *C. auris*, con mayor importancia en los que se identifique *Candida haemulonii*, *Candida famata*, *Candida sake* o *Saccharomyces cerevisiae*.⁴

La CDC hace la petición a los laboratorios clínicos para la identificación y aislamiento de *C. auris* al notificar a los departamentos de salud estatales o locales y ante ellos mismos (candida-auris@cdc.gov).⁸

Se recomienda que los hospitales desarrollen sus propias políticas para la prevención y control de infecciones relacionadas con este patógeno.

REFERENCIAS

1. Chowdhary A, Voss A, Meis JF. Multidrug-resistant *Candida auris*: 'new kid on the block' in hospital-associated infections?. *Journal of Hospital Infection* 94 2016. 209-212. Disponible en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670116303188>
2. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, et al. *Candida auris* sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. *Microbiol Immunol* 2009;53(1):41-4. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19161556>
3. Lee WG, Shin JH, Uh Y, Kang MG, et al. First three reported cases of nosocomial fungemia caused by *Candida auris*. *J Clin Microbiol* 2011;3139-3142. Disponible en <http://jcm.asm.org/content/49/9/3139.full>
4. Oh BJ, Shin JH, Kim MN, Sung H, et al. Biofilm formation and genotyping of *Candida haemulonii*, *Candida pseudohaemulonii*, and a proposed new species (*Candida auris*) isolates from Korea. *Medical Mycology*, 2011, 49, 98–102. Disponible en <https://academic.oup.com/mmy/article/49/1/98/1392358/Biofilm-formation-and-genotyping-of-Candida>
5. Mizusawa M, Miller H, Green R, Lee R, et al. Can multidrug-resistant *Candida auris* be reliably identified in clinical microbiology laboratories? *J Clin Microbiol* 2016;55(2):638-640. Disponible en <http://jcm.asm.org/content/55/2/638.full>
6. Ruiz Gaitán AC, Moret A, López Hontangas JL, Molina JM, et al. Nosocomial fungemia by *Candida auris*: First four reported cases in continental Europe. *Revista Iberoamericana de Micología* 2016;23-27. Disponible en <http://www.elsevier.es/en-revista-revista-iberoamericana-micologia-290-articulo-nosocomial-fungemia-by-candida-auris-S1130140616300870>
7. Guidance for the laboratory investigation, management and infection prevention and control for cases of *Candida auris*. *Public Health England*, 2016 (consultado 2017 Jul 7). Disponible en https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/534174/Guidance_Candida_auris.pdf

8. Global Emergence of Invasive Infections Caused by the Multidrug-Resistant Yeast *Candida auris*. Clinical Alert to U.S. Healthcare Facilities. Centers for Disease Control and Prevention, 2016. (consultado 2017 Jul 5). Disponible en <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris-alert.html>
9. Chowdhary A, Sharma C, Duggal S, Agarwal K, et al. New clonal strain of *Candida auris*, Delhi, India. Emerging Infectious Diseases, 2013;19(10). Disponible en https://www.researchgate.net/profile/Anuradha_Chowdhary
10. Wattal C, Oberoil JK, Goel N, Raveendran R, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) for rapid identification of microorganisms in the routine clinical microbiology laboratory. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016. Disponible en <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10096-016-2864-9>

Perspectiva dermatológica del prurito urémico: un padecimiento común pero poco reconocido

Dermatological perspective of uremic pruritus: a common but little recognized disease.

Valdez-Ortiz R¹, Vergara-Suárez A²

Debido a la elevada prevalencia de diabetes, hipertensión y obesidad, México tiene una de las tasas más altas de incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) en el mundo.^{1,2} La enfermedad renal crónica es una enfermedad catastrófica y un problema de salud pública;³ se asocia con múltiples comorbilidades y es habitual que los pacientes tengan una amplia variedad de manifestaciones dermatológicas que inciden directamente en la calidad de vida y en algunos casos, incluso, en la mortalidad de los pacientes. Dentro de su atención especializada, pocas veces se enfoca la atención a estas manifestaciones; sin embargo, estos pacientes tienen una verdadera disfunción cutánea que implica cambios histológicos, que incluyen atrofia de las glándulas sebáceas y sudoríparas, engrosamiento de la membrana basal, infiltrado inflamatorio crónico y lesión endotelial en capilares dérmicos.⁴ Estos cambios se han asociado con varios factores, como acumulación de toxinas urémicas, desnutrición, sobrecarga hídrica, calcificación microvascular y xerosis, sólo por mencionar algunos.⁵

En el cuadro clínico dermatológico, el prurito urémico es el síntoma más común. Se trata de una afección poco conocida en la consulta dermatológica; sin embargo, es un síntoma reportado con frecuencia a los médicos nefrólogos, que resulta incómodo para la mayoría de los pacientes con enfermedad renal. Se asocia con mala calidad de sueño, depresión, ansiedad y baja calidad

¹ Jefe del Servicio de Nefrología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

² Residente de Medicina Interna, Hospital Ángeles Metropolitano, Ciudad de México.

Este artículo debe citarse como

Valdez-Ortiz R, Vergara-Suárez A. Perspectiva dermatológica del prurito urémico: un padecimiento común pero poco reconocido. Dermatol Rev Mex. 2017 nov;61(6):537-540.

de vida.⁶ Se ha descrito con más frecuencia en pacientes sometidos a terapia sustitutiva de la función renal. Un estudio observacional publicado en 2014 con 6480 pacientes atendidos en distintos centros de hemodiálisis en Japón reportó una prevalencia de prurito moderado a severo de 44%, además de asociarse con mayor mortalidad.⁷

La fisiopatología del prurito urémico en pacientes con enfermedad renal crónica no está completamente comprendida. Existen diversas hipótesis al respecto, en las que se ha establecido el probable papel patogénico de la parathormona (PTH), debido a la mejoría clínica que han tenido los pacientes con hiperparatiroidismo secundario posterior a una paratiroidectomía parcial; sin embargo, el mecanismo fisiopatológico específico no ha quedado completamente aclarado, debido a que no se ha encontrado una relación directa entre las concentraciones séricas de PTH con el prurito.^{8,9}

La histamina es una sustancia pruritogénica por excelencia; aunque los estudios acerca de su participación en el prurito urémico resultan controvertidos, se ha descrito aumento de las concentraciones séricas en pacientes con enfermedad renal crónica, a pesar de no padecer las lesiones dermatológicas características causadas por la histamina (ronchas), además de que el tratamiento con antihistamínicos para el control del prurito ha demostrado limitada utilidad clínica.¹⁰ Aunque algunos autores han propuesto la relación entre xerosis y prurito urémico, Maya-Granados y su grupo, en un estudio reciente encontraron una prevalencia de únicamente 15% de 235 pacientes evaluados.¹¹ Otra hipótesis se basa en la posible sobreestimulación de los receptores opioides μ , secundario a la acumulación de opioides endógenos y endorfinas, así como por un potencial desequilibrio entre receptores μ y κ en la piel de los pacientes con enfermedad renal crónica;¹² sin embargo,

su participación causal se ha puesto en duda porque la evidencia demuestra resultados no concluyentes entre la administración de agonistas κ antagonistas μ (o ambos) y el alivio de los síntomas clínicos.¹³

El estado inflamatorio que tienen los pacientes con enfermedad renal crónica también se ha considerado.¹⁴ A pesar de todas estas teorías, no se ha logrado identificar una relación causal directa o específica con ninguno de los potenciales pruritógenos, por lo que el prurito urémico podría considerarse multifactorial.

El prurito por cualquier causa es un síntoma y, por tanto, es subjetivo, lo que también ha dificultado su evaluación y tratamiento clínico. En la actualidad existen diferentes escalas que podemos utilizar y que nos podrían auxiliar en el abordaje de los pacientes con prurito. Por su fácil acceso y aplicación, la escala más utilizada es la escala visual análoga; no obstante, ésta no evalúa ningún aspecto de la calidad de vida del paciente. Por esta razón, para tratar a un paciente con prurito urémico es mejor utilizar escalas multidimensionales. En fechas recientes se validó una escala específica para evaluar prurito urémico en pacientes de Tailandia.¹⁵ Ésta consta de 14 reactivos que evalúan distintas dimensiones de la calidad de vida y que mostró ser de utilidad con una evaluación mucho más completa respecto a la escala visual análoga. En México, a pesar de la alta prevalencia de enfermedad renal crónica, no se cuenta con una escala específica y validada para este padecimiento.

En el espectro clínico de los pacientes con enfermedad renal crónica y prurito urémico se reconoce la existencia de lesiones dérmicas secundarias al rascado, cuya severidad naturalmente depende de la intensidad del mismo. Pueden observarse excoriaciones, ulceraciones e incluso infecciones sobreagregadas en casos severos.¹⁶ Estas lesiones con frecuencia se asien-

tan sobre una piel pálida, con aspecto elastósico y con discromías que afectan sobre todo zonas fotoexpuestas.⁴

En cuanto al tratamiento, la bibliografía es controvertida. La mayor parte de los ensayos clínicos que han evaluado los distintos tratamientos muestran resultados poco concordantes. Existen tratamientos tópicos y sistémicos,¹³ de los segundos, la gabapentina y la pregabalina cuentan con la evidencia más sólida de su buena efectividad; sin embargo sus efectos secundarios, como somnolencia y en algunos casos episodios de delirio en pacientes con enfermedad renal crónica, han limitado su prescripción.¹³ La naltrexona es un antagonista del receptor opioide μ y la nalfurafina es un agonista del receptor opioide κ ; como se mencionó antes, su utilidad es incierta y aún se necesitan estudios clínicos que evalúen de manera aleatorizada y cegada su eficacia y seguridad en pacientes con enfermedad renal.^{17,18} La administración de antihistamínicos también ha demostrado efecto limitado. De manera tópica, en primera instancia están los emolientes que causan alivio parcial, pero sin eliminar por completo los síntomas.¹³ En algunos estudios el tacrolimus tópico a 0.1% demostró reducir el prurito en un porcentaje significativo; sin embargo, todavía hacen falta estudios clínicos prospectivos que validen su seguridad en pacientes con prurito urémico. Se ha mencionado, además, la fototerapia con resultados variables y poco concluyentes.¹³

En conclusión, el prurito urémico es una afección poco reconocida pero frecuente en pacientes con enfermedad renal crónica. Es necesario otorgarle mayor importancia en el campo de la dermatología porque si bien todavía no es causa de consulta dermatológica frecuente, sí es un problema secundario que requiere tratamiento multidisciplinario. Es necesario realizar más estudios que ayuden a esclarecer la fisiopatología, identificar los factores de riesgo y encontrar

tratamientos eficaces y seguros para esta población. Consideramos que el prurito urémico es un área de oportunidad para desarrollar líneas de investigación que ayuden a mejorar la calidad de vida y a disminuir la mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica.

REFERENCIAS

1. Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nat Rev Nephrol* 2016;13:104-14.
2. Alegre-Díaz J, Herrington W, López-Cervantes M, Gnatiuc L, Ramírez R, Hill M, et al. Diabetes and Cause-Specific Mortality in Mexico City. *N Engl J Med* 2016;375:1961-71.
3. Méndez-Durán A, Francisco Méndez-Bueno J, Tapia-Yáñez T, Montes AM, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Diálisis Traspl* 2010;31:7-11.
4. Orozco Topete R, Fenrnández- Sánchez M. Dermatitis en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. *Dermatología Rev Mex*. 2011;55:352-8.
5. Mettang T. Pruritus in renal disease. In *Itch. Mechanisms and Treatment*. Carstens E, Akiyama T (Editors) Boca Ratón (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2014. Chap 5.
6. Shirazian S, Aina O, Park Y, Chowdhury N, Leger K, Hou L, et al. Chronic kidney disease-associated pruritus: impact on quality of life and current management challenges. *Int J Nephrol Renov Dis* 2017;10:11-26.
7. Kimata N, Fuller DS, Saito A, Akizawa T, Fukuhara S, Pisoni RL, et al. Pruritus in hemodialysis patients: Results from the Japanese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (JDOPPS). *Hemodial Int Int Symp Home Hemodial* 2014;18:657-67.
8. Hampers CL, Katz AI, Wilson RE, Merrill JP. Disappearance of "uremic" itching after subtotal parathyroidectomy. *N Engl J Med* 1968;279:695-7.
9. Cho Y-L, Liu H-N, Huang T-P, Tarng D-C. Uremic pruritus: Roles of parathyroid hormone and substance P. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:538-43.
10. Ursula Brewster. Dermatologic manifestations of end-stage renal disease. *Hosp Physician J* 2006;45:31-5.
11. Maya-Granados N, Valdez-Ortiz R, Mayoral-Retes H. Chronic kidney disease associated pruritus impact on dermatological quality of life of patients with chronic renal replacement therapy in hemodialysis from the General Hospital of Mexico. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:AB168.
12. Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus. *Kidney Int* 2015;87:685-91.
13. Simonsen E, Komenda P, Lerner B, Askin N, Bohm C, Shaw J, et al. Treatment of uremic pruritus: A syste-

- matic review. *Am J Kidney Dis* 2017 Jul 15. pii: S0272-6386(17)30781-3.
14. Kimmel M. The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:749-55.
 15. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Panyathong S, Noppakun K, Chongruksut W, et al. Development of a multidimensional assessment tool for uraemic pruritus: uraemic pruritus in dialysis patients (UP-Dial). *Br J Dermatol* 2017;176:1516-24.
 16. Shafiee MA, Akbarian F, Memon KK, Aarabi M, Boroumand B. Dermatologic manifestations in end-stage renal disease. *Iran J Kidney Dis* 2015;9:339-53.
 17. Pauli-Magnus C, Mikus G, Alscher DM, Kirschner T, Nagel W, Gugeler N, et al. Naltrexone does not relieve uremic pruritus: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:514-9.
 18. Peer G, Kivity S, Agami O, Fireman E, Silverberg D, Blum M, et al. Randomised crossover trial of naltrexone in uraemic pruritus. *Lancet Lond Engl* 1996;348:1552-4.

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. 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
 - 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 (χ^2 , T de Student, etc.) así como los programas de cómputo aplicados y su versión.

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

Discusión. Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Debe establecerse el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello. El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definieron éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por incompreensión. Los símbolos sí están permitidos (L, kg, g, cm, dL, etc.) pero no las abreviaturas, sobre todo cuando no son internacionales o multilingües. No existen dudas para los acrónimos: ADN, HDL, LDL, VLDL, mmHg, etc.
- 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. Las figuras deben medir 10 x 13 cm aproximadamente. 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*. 4th ed. St Louis: Mosby, 2002;210-221.

Capítulo de libro

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

Base de datos o sistemas de recuperación en internet

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

Artículos de revistas en internet

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

Información obtenida en un sitio de internet

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

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

Instrucciones para autores

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

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

• TÍTULO DEL ARTÍCULO: _____

• NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES: _____

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

NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:	NOMBRE	FIRMA
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____
	_____	_____

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

NOMBRE	FIRMA
_____	_____
_____	_____
_____	_____

LUGAR: _____ FECHA: _____



15th Infocus

CURITIBA, BRAZIL
16-18 November 2017

Managing Fungal Infections in Latin America
Promoting Science and Innovation

Dear colleagues and friends

It is our great pleasure to invite you all to attend the **15th INFOCUS** meeting in **Curitiba, Brazil, from 16 - 18 November 2017**. Over the last 15 years, the INFOCUS has become the most comprehensive scientific forum for discussing exciting topics of Medical Mycology in Latin America!. We are very proud that this prestigious event will again take place in Curitiba, a green city in the South of Brazil.

The INFOCUS's Committee is preparing an attractive scientific program addressing the new trends and developments on the field of epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of the most clinically relevant invasive and endemic fungal infections in Latin America. By the first time, we will run in parallel 3 sessions devoted to 3 different audiences that are required to manage fungal infections:

- **INFOCUS Clinical Microbiology**, devoted to all health care workers dealing with basic science and diagnostic tests of fungal infections;
- **INFOCUS Kids**, addressing fungal infections in pediatric populations;
- **INFOCUS Clinical Mycology**, where we discuss fungal infections in the scenario of adult patients under risk for developing fungal infections.

Our 3 days scientific program will include keynote lectures, symposia, educational workshops, meet-the-expert, poster and oral presentations on parallel tracks, covering the latest developments in the field of Medical Mycology.

Along this meeting you will have the opportunity to interact with a large number of opinion leaders and highly qualified speakers from different countries. We look forward to seeing you in Curitiba, along with many of your colleagues from around the globe.

Flavio Queiroz Telles MD

PRESIDENTS OF INFOCUS 2017

Arnaldo Lopes Colombo MD



**CANDIDATE CITY TO HOST THE
25th WORLD CONGRESS OF DERMATOLOGY**
Guadalajara, Mexico, 2023

www.wcd2023guadalajara.com



*You've
got to be here*




CANDIDATE CITY TO HOST THE 25th WORLD CONGRESS OF DERMATOLOGY

Guadalajara, Mexico, 2023

www.wcd2023guadalajara.com

 [wcd2023guadalajara](https://www.facebook.com/wcd2023guadalajara)

 [@WCD2023GDL](https://twitter.com/WCD2023GDL)

 [wcd2023gdl](https://www.instagram.com/wcd2023gdl)

*You've
got to be here*



Chromoblastomycosis

A Neglected
Tropical Disease

Havana

CUBA 2017

December 6th-8th

