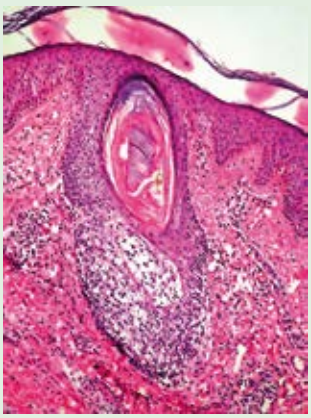
Dermatología

Revista mexicana

ISSN-0185-4038



Mucinosis folicular (ver pág. 339)

EDITORIAL

279 **Dos antípodas "mágicos" presentes en la prescripción dermatológica**
Eduardo David Poletti

ARTÍCULOS ORIGINALES

283 **Validación de una escala de severidad de prurito en pacientes de dos a siete años de edad con dermatitis atópica**
Diana Celeste del Rocío Flores-Huachez, Shareen Darcy Mayo-Cabanillas, Winston Maldonado-Gómez, Cristian Díaz-Vélez

293 **Expresión de los receptores de complemento CR3 y manosa MRC1 en neutrófilos humanos infectados con actinomicetos**
Alejandro Palma-Ramos, Marco Antonio Argueta-Fuertes, Laura Estela Castrillón-Rivera, Araceli Paredes-Rojas, Alfonso Santiago-Téllez, Ana Rosa Muñoz-Duarte, Julieta Luna-Herrera, Jorge Ismael Castañeda-Sánchez

301 **Dermatitis acneiforme severa asociada con la mala administración de corticoesteroides tópicos**
Guadalupe Estrada-Chávez, María de Guadalupe Chávez-López, Roberto Estrada-Castañón

ARTÍCULO DE REVISIÓN

306 **Tratamiento del acné en mujeres embarazadas***
Ana Karla Díaz-Noriega, María Guadalupe Domínguez-Ugalde

CASOS CLÍNICOS

318 **Amiloidosis cutánea nodular primaria**
José Alberto Ramos-Garibay, Maribet González-González, Miguel Ángel Cardona-Hernández, Adriana Lorena Ramírez-Mares, Areli Ruano-Jáuregui

323 **Angioleiomioma ulcerado de talón: descripción de hallazgos clínicos, dermatoscópicos e histológicos a propósito de un caso**
Mauricio Sandoval, Celeste Martin, Carolina Cevallos, Marcos Silva, Sergio González

328 **Colagenosis perforante reactiva adquirida asociada con granulomatosis de Wegener**
Jazmín Vélez-Ponce, María José Velázquez-González, Andrés Tirado-Sánchez, Patricia Mercadillo-Pérez, Rosa María Ponce-Olivera

334 **Respuesta terapéutica a isotretinoína en enfermedad de Morbihan**
Leticia Flores-De Jesús, Rocío Fernández-Cabello, María de Lourdes Morales-Trujillo

339 **Mucinosis folicular**
Miriam Elizabeth Hernández-Olguín, Dayana Elena Cobos-Lladó, Griselda Montes de Oca-Sánchez, Patricia Mercadillo-Pérez, Rosa María Ponce-Olivera

347 **RESÚMENES**

ARTE

367 **La vacunación de un niño. La vacuna de la viruela. Parte 1**
Pablo Campos-Macías, Arturo Vargas-Origel

CARTA AL EDITOR

371 **Úlcera palatina de progreso rápido en paciente neutropénico. ¿Aspergilosis *vs* mucormicosis?**
Berenice Córdova-García, Italia López-Bueno, Javier Araiza, Alexandro Bonifaz

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

4

Segunda Época Volumen 62 • Julio-Agosto 2018

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

www.nietoeditores.com.mx

Dermatología

Revista mexicana

Fundada en 1956

Registrada en:

- Index Medicus Latinoamericano (IMLA)
- Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)
Periódica-Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias-CICH-UNAM

4

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 62

JULIO-AGOSTO 2018

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

Sociedad Mexicana de Dermatología

Fundada en 1936

Editora Dra. María de Lourdes Alonzo-Romero Pareyón
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. Roberto Estrada Castañón
Dr. Oliverio Welsh Lozano
Co-editor MC Alexandro Bonifaz Trujillo

Mesa directiva 2018-2019

Presidenta Dra. Linda García Hidalgo
Vicepresidente Dr. Abraham Alfaro Sánchez
Secretario Dr. Yann Charli Joseph
Tesorero Dr. José Manuel Díaz González
Prosecretaria Dra. Liliana Serrano Jean
Protesorera Dra. Verónica Vega Venegas

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

Comité Editorial

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

Consejo Editorial

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

Consejo Editorial Extranjero

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

Dermatología

Revista mexicana

Volumen 62, número 4, julio-agosto 2018

CONTENIDO

EDITORIAL

279 **Dos antípodas "mágicos" presentes en la prescripción dermatológica**
Eduardo David Poletti

ARTÍCULOS ORIGINALES

283 **Validación de una escala de severidad de prurito en pacientes de dos a siete años de edad con dermatitis atópica**
Diana Celeste del Rocío Flores-Huachez, Shareen Darcy Mayo-Cabanillas, Winston Maldonado-Gómez, Cristian Díaz-Vélez

293 **Expresión de los receptores de complemento CR3 y manosa MRC1 en neutrófilos humanos infectados con actinomicetos**
Alejandro Palma-Ramos, Marco Antonio Argueta-Fuertes, Laura Estela Castrillón-Rivera, Araceli Paredes-Rojas, Alfonso Santiago-Téllez, Ana Rosa Muñoz-Duarte, Julieta Luna-Herrera, Jorge Ismael Castañeda-Sánchez

301 **Dermatitis acneiforme severa asociada con la mala administración de corticoesteroides tópicos**
Guadalupe Estrada-Chávez, María de Guadalupe Chávez-López, Roberto Estrada-Castañón

ARTÍCULO DE REVISIÓN

306 **Tratamiento del acné en mujeres embarazadas**
Ana Karla Díaz-Noriega, María Guadalupe Domínguez-Ugalde

CASOS CLÍNICOS

318 **Amiloidosis cutánea nodular primaria**
José Alberto Ramos-Garibay, Maribet González-González, Miguel Ángel Cardona-Hernández, Adriana Lorena Ramírez-Mares, Areli Ruano-Jáuregui

323 **Angioleiomioma ulcerado de talón: descripción de hallazgos clínicos, dermatoscópicos e histológicos a propósito de un caso**
Mauricio Sandoval, Celeste Martin, Carolina Cevallos, Marcos Silva, Sergio González

CONTENTS

EDITORIAL

279 **Two "magical" antipodes present in the dermatological prescription**
Eduardo David Poletti

ORIGINAL ARTCILES

283 **Validation of a scale of severity of itch in patients from 2 to 7 years old with atopic dermatitis**
Diana Celeste del Rocío Flores-Huachez, Shareen Darcy Mayo-Cabanillas, Winston Maldonado-Gómez, Cristian Díaz-Vélez

293 **Expression of complement CR3 and mannose MRC1 receptors in human neutrophils infected with actinomycetes**
Alejandro Palma-Ramos, Marco Antonio Argueta-Fuertes, Laura Estela Castrillón-Rivera, Araceli Paredes-Rojas, Alfonso Santiago-Téllez, Ana Rosa Muñoz-Duarte, Julieta Luna-Herrera, Jorge Ismael Castañeda-Sánchez

301 **Severe acneiform dermatitis associated with the misuse of topical corticosteroids**
Guadalupe Estrada-Chávez, María de Guadalupe Chávez-López, Roberto Estrada-Castañón

REVIEW ARTICLE

306 **Acne treatment in pregnant women**
Ana Karla Díaz-Noriega, María Guadalupe Domínguez-Ugalde

CLINICAL CASES

318 **Primary nodular cutaneous amyloidosis**
José Alberto Ramos-Garibay, Maribet González-González, Miguel Ángel Cardona-Hernández, Adriana Lorena Ramírez-Mares, Areli Ruano-Jáuregui

323 **Ulcerated angioleiomyoma of the heel: Description of clinical, dermatoscopic and histological findings about a case**
Mauricio Sandoval, Celeste Martin, Carolina Cevallos, Marcos Silva, Sergio González

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

328 **Colagenosis perforante reactiva adquirida asociada con granulomatosis de Wegener**
Jazmín Vélez-Ponce, María José Velázquez-González, Andrés Tirado-Sánchez, Patricia Mercadillo-Pérez, Rosa María Ponce-Olivera

334 **Respuesta terapéutica a isotretinoína en enfermedad de Morbihan**
Leticia Flores-De Jesús, Rocío Fernández-Cabello, María de Lourdes Morales-Trujillo

339 **Mucinosis folicular**
Miriam Elizabeth Hernández-Olguín, Dayana Elena Cobos-Lladó, Griselda Montes de Oca-Sánchez, Patricia Mercadillo-Pérez, Rosa María Ponce-Olivera

347 **RESÚMENES**

ARTE

367 **La vacunación de un niño. La vacuna de la viruela. Parte 1**
Pablo Campos-Macías, Arturo Vargas-Origel

CARTA AL EDITOR

371 **Úlcera palatina de progreso rápido en paciente neutropénico. ¿Aspergilosis vs mucormicosis?**
Berenice Córdova-García, Italia López-Bueno, Javier Araiza, Alexandro Bonifaz

328 **Acquired reactive perforating collagenosis associated to Wegener's granulomatosis**
Jazmín Vélez-Ponce, María José Velázquez-González, Andrés Tirado-Sánchez, Patricia Mercadillo-Pérez, Rosa María Ponce-Olivera

334 **Therapeutic response to isotretinoin in Morbihan disease**
Leticia Flores-De Jesús, Rocío Fernández-Cabello, María de Lourdes Morales-Trujillo

339 **Follicular mucinosis**
Miriam Elizabeth Hernández-Olguín, Dayana Elena Cobos-Lladó, Griselda Montes de Oca-Sánchez, Patricia Mercadillo-Pérez, Rosa María Ponce-Olivera

347 **SUMMARIES**

ART

367 **Vaccination of a child. The smallpox vaccine. Part 1**
Pablo Campos-Macías, Arturo Vargas-Origel

LETTER TO THE EDITOR

371 **Palatine ulcer of rapid progress in a neutropenic patient. Aspergillosis *vs* mucormycosis?**
Berenice Córdova-García, Italia López-Bueno, Javier Araiza, Alexandro Bonifaz

AGENDA ACADÉMICA DE LA SMD

BIENIO 2017-2018

PROGRAMA 2018

Sesión Ordinaria, jueves 11 de enero
Auditorio COMEGO, Torre WTC, piso 29, oficina 19, 16:00 h

Trabajo de ingreso.
Dra. Sandra Cecilia García García

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 h

Casos clínicos a cargo del Servicio de Dermatología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.
Dra. Esther Guevara Sanginés

Sesión Ordinaria, jueves 1 de febrero
Crowne Plaza Hotel de México, 16:00 h

Sesión conjunta con la Sociedad Mexicana de Cirugía Dermatológica y Oncológica A.C.
Coordinador: Dr. Ricardo Quiñones Venegas

Colgajos en el abordaje de cáncer de piel no melanoma (CPNM).
Dr. Daniel Alcalá Pérez

Reparación quirúrgica del pabellón auricular en CPNM.
Dr. J. Alfredo Soto Ortiz

Injerto facial para el tratamiento de CPNM.
Dra. Amelia Peniche Castellanos

Abordaje del melanoma cutáneo, por el cirujano dermatólogo.
Dr. Roberto Quiñones Venegas

Sesión Especial, jueves 1 de marzo
Auditorio COMEGO, Torre WTC, piso 29, oficina 19, 16:00 h

Líderes en dermatologia.
Dr. Amit Pandya
Invitado del Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, Estados Unidos

Sesión Clínica, jueves 15 de marzo
Centro Dermatológico Dr. Ladislao De La Pascua 11:00 h

Casos clínicos a cargo del Servicio de Micología del Hospital General Manuel Gea González.
Coordinador: Dr. Roberto Arenas Guzmán

Sesión Ordinaria, jueves 5 de abril
Auditorio COMEGO, Torre WTC, piso 29, oficina 19, 16:00 h

Sesión conjunta con el Colegio Mexicano de Dermatología Pediátrica, A.C.
Coordinadora: Dra. Carolina Palacios López

Presentación del libro: El reto de ser médico.
Lic. Eduardo Rueda Aguirre

Sesión Clínica, jueves 19 de abril
Centro Dermatológico Dr. Ladislao De La Pascua 11:00 h

Casos clínicos a cargo del servicio de dermatosis reaccionales del Centro Dermatológico Dr. Ladislao De La Pascua.
Dra. Lourdes Alonzo Romero Pareyón

Sesiones Ordinaria y Clíníca suspendidas por el XXVIII Congreso Mexicano de Dermatología
Querétaro Centro de Congresos (QCC)
22 al 26 de mayo de 2018

www.dermaqueretaro2018.com

Sesión Cultural, jueves 7 de junio
Auditorio COMEGO, Torre WTC, piso 29, oficina 19, 16:00 h

Vidas largas y notables.
Razones para extender la vida.
Lic. Eduardo Rueda Aguirre

Sesión Clínica, jueves 21 de junio
Centro Dermatológico Dr. Ladislao De La Pascua 11:00 h

Sesión Ordinaria, jueves 5 de julio
Auditorio COMEGO, Torre WTC, piso 29 Oficina 19, 16:00 h

Reseña del XXVIII Congreso Mexicano de Dermatología.
Mesa Directiva del Bienio 2017-2018

Sesión Clínica, jueves 19 de julio
Centro Dermatológico Dr. Ladislao De La Pascua 11:00 h

Sesión Ordinaria, jueves 2 de agosto
Auditorio COMEGO, Torre WTC, piso 29, oficina 19, 16:00 h

La dermatología en el ISSSTE.
Dra. Esther Guevara Sanginés

Sesión Clínica, jueves 16 de agosto
Centro Dermatológico Dr. Ladislao De La Pascua 11:00 h

Sesión Ordinaria, jueves 6 de septiembre
Auditorio COMEGO, Torre WTC, piso 29, oficina 19, 16:00 h

La dermatología en el sureste de México.
Coordinador: Dr. Edoardo Torres Guerrero

Sesión Clínica, jueves 20 de septiembre
Centro Dermatológico Dr. Ladislao De La Pascua 11:00 h

Sesión Ordinaria, jueves 4 de octubre
Auditorio COMEGO, Torre WTC, piso 29, oficina 19, 16:00 h

Lepra en el mundo.
Dr. Roberto Arenas Guzmán

Sesión Clínica, jueves 18 de octubre
Centro Dermatológico Dr. Ladislao De La Pascua 11:00 h

Sesión Clínica, jueves 16 de noviembre
Centro Dermatológico Dr. Ladislao De La Pascua 11:00 h

Informe del Bienio 2017-2018 y cambio de Mesa Directiva: Bienio 2019-2020 jueves 6 de diciembre
Auditorio COMEGO, Torre WTC, piso 29, oficina 19, 16:00 h

Sociedad Mexicana de Dermatología, A.C.
Torre WTC, Montecito 38, piso 35, oficina 20, Col. Nápoles.
Benito Juárez. C.P. 03810. Ciudad de México.
Teléfonos: +52 (55) 9000-5551 / 52.
Correo electrónico: sociedad@smdac.org.mx / www.smdac.org.mx

Editorial
Dermatol Rev Mex 2018 julio-agosto;62(4):279-281.

Dermatología
Revista mexicana

Dos antípodas "mágicos" presentes en la prescripción dermatológica

Two "magical" antipodes present in the dermatological prescription.

Eduardo David Poletti

La mente humana, una vez ampliada por una idea nueva, nunca recobra sus dimensiones originales.

Oliver Wendell Holmes

Cuando un dermatólogo está convencido de que, llegado el momento de decidir si receta un placebo o no, deberá estar dispuesto a enfrentar una circunstancia ambivalente de ingenuidad o de provocación. Recuerdo mis primeras andanzas en el curso de pregrado de dermatología, cuando nos insistían que prescribiéramos "magnesia calcinada en sobrecitos" a los pacientes con verrugas vulgares crónicas, efluvio telógeno o vitíligo. Diversos textos dermatológicos actuales siguen dando cabida en un pequeño "apartadito terapéutico", a prescribir placebos (o mejor dicho, a realizar un efecto placebo). ¡Exhortemos a futuros autores que lo hagan más *in extenso*, incluyendo el efecto nocebo! "Años luz" después, hube de enterarme del fundamento terapéutico del placebo, al atender y tratar de entender a los pacientes que recibo en mi práctica clínica. Corroboré que cuando el enfermo no sabe que tomará una sustancia inerte puede funcionar bien, pero, si él llegara a conocer que la píldora indicada es simplemente un comprimido de azúcar, ese efecto placebo se disolverá como el azúcar del que esté formado y que ha ingerido. Identifiqué que sin su gestión desaparece el acto "mágico" del placebo. Después me fui enterando que, paradójicamente, hay un buen respaldo con rigor científico que demuestra que los placebos funcionan incluso cuando los pacientes saben que son placebos ¿sería esto una especie de amenaza antidogmática?

Consejero Honorífico de la Academia Nacional de Medicina ante COESAMED/CONAMED.

Recibido: abril 2018
Aceptado: mayo 2018

Correspondencia
Eduardo David Poletti
drpoletti@dermanorte.com.mx

Este artículo debe citarse como
Poletti ED. Dos antípodas "mágicos" presentes en la prescripción dermatológica. Dermatol Rev Mex. 2018 julio-agosto;62(4):279-281.

Asimismo, el de la letra ya apuntaba en un editorial en la prestigiada revista DCMQ (abril-junio de 2007) "¿qué sucede cuando un paciente niega o exagera demasiado las expectativas que deposita en un fármaco, en la consulta o el procedimiento que realizamos? Conocido como efecto nocebo –por algunos denominado antiplacebo– es el resultado adverso e inverso respecto de lo esperado de la práctica clínica" *[sic]*.

Estos adjetivos placebo/nocebo con los que calificamos las respuestas o reacciones benéficas/dañinas, agradables/desagradables, esperables/indeseables al suministrar un compuesto no son producto de una ecuación química, sino el resultado de las expectativas propias de cada paciente dependientes de su talante, para presagiar y anticipar si el fármaco le causará o no efectos iatrógenos. Estudios publicados en la revista *Science*, además de revelar que los efectos placebo y nocebo comparten bases neurológicas, indican que incluso el precio es un factor que puede influir en el tratamiento (Calloca L, *Nocebo effects can make you feel pain*. Science 2017;358:6359), y mismas apreciaciones tienen autores como Benedetti (*Nocebo effects: more investigation is needed*. Expert Opin Drug Saf 2018;16:1-3) y Wei y colaboradores (*The influence of expectation on nondeceptive placebo and nocebo effects*. Pain Res Manag 2018;8459429). Concuerdan que el efecto es más intenso, porque quizá los pacientes suponen que los medicamentos más caros son más potentes y eficaces y, consecuentemente, tienen también más efectos adversos.

Pasemos a un ejemplo clínico, en un escenario dermatológico del todo frecuente, una de las principales y más terribles dolencias del ser humano que nos toca enfrentar es la neuralgia posherpética (dolor persistente después de 30 días del primer síntoma herpético). La multitud de manifestaciones de las que se acompaña (entiéndanse como comorbilidades) nos hace caer tarde que temprano en sobremedicación intentando abatir la depresión, el insomnio, la anorexia, los trastornos de ansiedad e, incluso, de ideación suicida, que le acompañan inexorablemente, agravando el ya de por sí incoercible dolor. Acorde a las diversas guías de manejo terapéutico recomendadas (Johnson RW, Rice AS. *Clinical practice. Postherpetic neuralgia*. NEJM 2014;371[16]:1526-33), el camino evolutivo nos va "acorralando" a prescribir lidocaína o capsaicina en parches, infiltraciones intralesionales (anestesia tumescente con bupivacaína tipo Jaipur, inyección intratecal de metilprednisolona), tramadol, gabapentina, pregabalina, opioides (oxicodona, morfina) y fármacos alternativos (por ejemplo, buprenorfina) y los más variados antidepresivos tricíclicos. Aún con esta inmensa constelación de intentos terapéuticos, los efectos tienden a ser subóptimos porque consiguen analgesia clínicamente significativa en aproximadamente 50%; es decir, menos de la mitad de los pacientes. Conste que en el manejo inicialmente indicamos antivirales, quizá corticoesteroides y analgésicos de potencia intermedia, pero la evolución nos va convenciendo que fue una "ilusoria mejoría" y vendrán días más aciagos de desesperanza familiar. Surgirán las segundas, terceras o infinitas opiniones subsecuentes, donde persistentemente emergerá la pregunta: "¿Recibió mi familiar el tratamiento adecuado desde el inicio?" "Doctor: ¿es normal que después de que 'se apagaron las ampollitas' iniciara el calvario doloroso?" "¿Por qué, si yo seguí al pie de la letra las indicaciones iniciales?", etc. Dicho esto, si abordamos el terreno terapéutico con antidepresivos, habrá que preguntarnos si el beneficio se logra por el efecto placebo más que por su verdadera acción biológica del principio activo, porque a pesar de sus diferentes mecanismos de acción, su beneficio es similar. Ahora bien, considerando que los placebos realmente funcionan aun si el paciente sabe que lo son, tendremos nuevas oportunidades terapéuticas y nos dejaría mejor

Dermatología
Revista mexicana

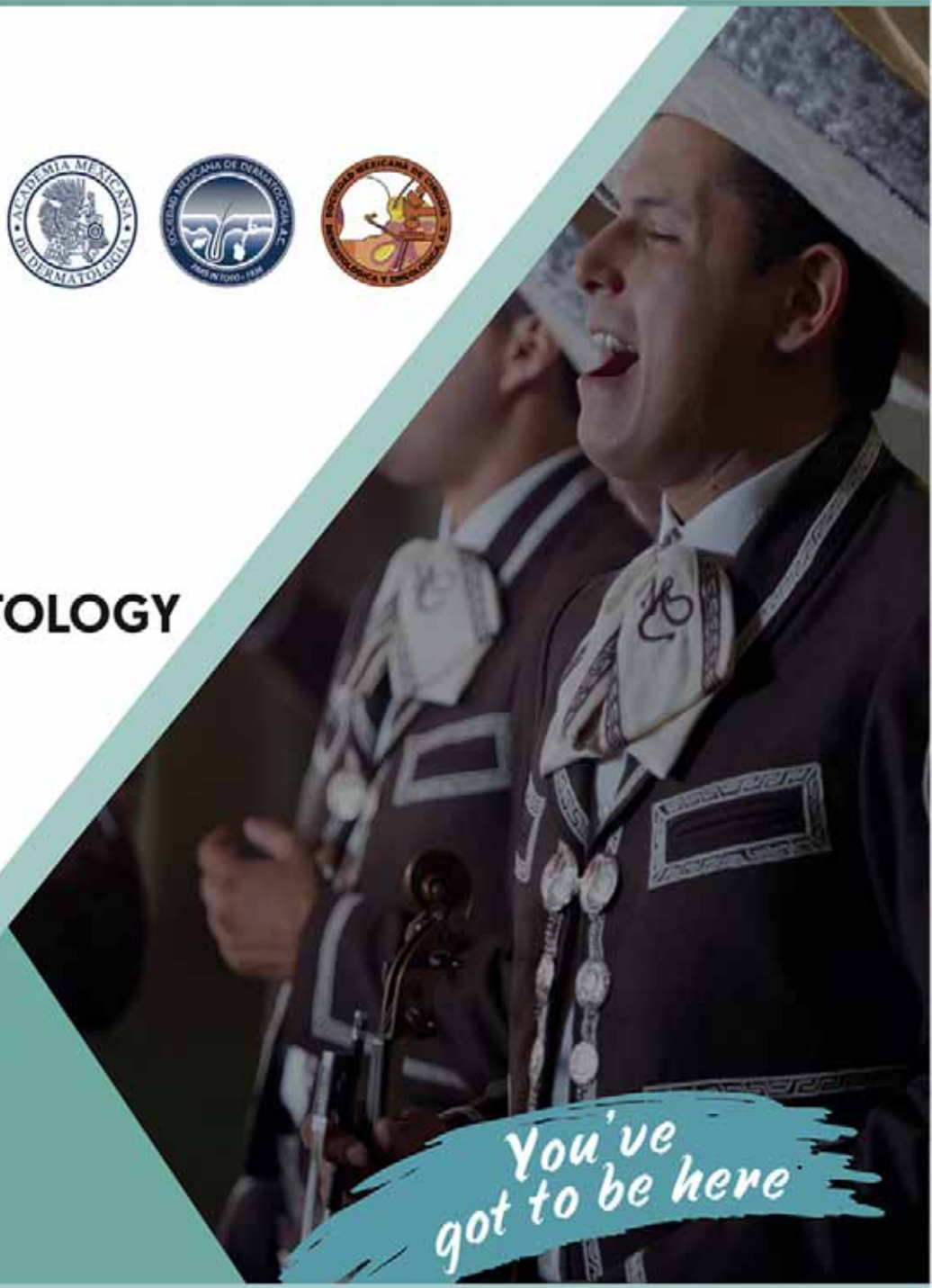
posicionados en consciencia, diluyendo el actual dilema ético del engaño al paciente. ¿Podremos lograr esto con los pacientes escépticos?

El ritual de la consulta médica y del tratamiento tiene, sin duda, algún efecto curativo, pero está lejos de ser cuantificable y debidamente entendido, es hora de esclarecerlo con mejores evidencias, aceptando el misterio de los efectos psicogénicos, inducidos consciente o inconscientemente por el ignoto cerebro. Es interesante que el cuerpo médico sea más sólido y ferviente conocedor de que puede condicionar las expectativas del paciente y los efectos del tratamiento, dentro de los rangos éticos que esto exige. Aunque su comprensión científica sea todavía incipiente, no se puede ignorar que, de forma consciente o inconsciente, el efecto dubitativo de placebo-nocebo está presente casi en todas nuestras acciones terapéuticas, baste mencionar la frecuencia con la que tenemos que abordar y explicar los efectos esperables al prescribir isotretinoína. La "magia prescriptiva" está en cada rincón, pero habrá que observarla atentamente. Y a los clínicos no nos queda más remedio que asumirla y aprender a perfeccionarla en el arte cada vez más exigido de la comunicación con los pacientes. ¿Aceptaremos que el dilema entre placebo y nocebo no depende sólo de expectativas racionales, sino del aprendizaje inconsciente que, como condicionamiento, resulta de la experiencia y sugerencias de cada uno de los actores principales de actos médicos previamente vividos por pacientes y médicos?

CANDIDATE CITY TO HOST THE 25th WORLD CONGRESS OF DERMATOLOGY

Guadalajara, Mexico, 2023

www.wcd2023guadalajara.com



CANDIDATE CITY TO HOST THE 25th WORLD CONGRESS OF DERMATOLOGY

Guadalajara, Mexico, 2023

www.wcd2023guadalajara.com

wcd2023guadalajara

@WCD2023GDL

wdc2023gdl

Artículo original
Dermatol Rev Mex 2018 julio-agosto;62(4):283-292.

Dermatología
Revista mexicana

Validación de una escala de severidad de prurito en pacientes de dos a siete años de edad con dermatitis atópica

Validation of a scale of severity of itch in patients from 2 to 7 years old with atopic dermatitis.

Diana Celeste del Rocío Flores-Huachez,[1] Shareen Darcy Mayo-Cabanillas,[1] Winston Maldonado-Gómez,[2] Cristian Díaz-Vélez[3]

Resumen

OBJETIVO: Validar un instrumento que evalúe la severidad del prurito en pacientes de dos a siete años de edad con dermatitis atópica.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio transversal, analítico, tipo validación de instrumento, efectuado de febrero de 2017 a febrero de 2018. El constructo elaborado se sometió a juicio de expertos, se evaluó por el coeficiente W de Kendall. Para la validez se usó el análisis factorial y para la reproducibilidad el alfa de Cronbach; se usó SPSS 24.

RESULTADOS: El instrumento se aplicó a 39 pacientes, de los que 69.2% eran mujeres, la mediana de la edad fue de cuatro años. El coeficiente de Kendall fue de 0.63. La validez de contenido y constructo se evaluó por el análisis factorial, donde se obtuvieron dos dimensiones que explicaron 60% de la variancia. La confiabilidad medida por el alfa de Cronbach fue de 0.82 y la consistencia interna fue de 0.84 y 0.60 para cada dimensión.

CONCLUSIONES: Se obtuvo un instrumento válido, confiable y bidimensional para medir la severidad del prurito en pacientes pediátricos con dermatitis atópica.

PALABRAS CLAVE: Dermatitis atópica; calidad de vida; prurito; confiabilidad.

Abstract

OBJECTIVE: *To validate an instrument that assesses the severity of pruritus in patients of 2 to 7 years with atopic dermatitis.*

MATERIAL AND METHOD: *A cross-sectional analytical study type validation of instrument was done from February 2017 to February 2018. The elaborated construct was submitted to expert's judgment; it was evaluated by the Kendall W coefficient. The factorial analysis was used to validity; and the reproducibility was evaluated through the Cronbach's alpha; SPSS 24 was used.*

RESULTS: *The instrument was applied to 39 patients, 69.2% of them were women; the median age was 4 years. The Kendall's coefficient was 0.63. The validity of content and construct was evaluated by the factorial analysis, where it has achieved two dimensions that explained 60% of the variance. The reliability measured by Cronbach's alpha was 0.82, and the internal consistency was 0.84 and 0.60 for each dimension.*

CONCLUSIONS: *A valid, reliable and two-dimensional instrument was obtained to measure the severity of pruritus in pediatric patients with atopic dermatitis.*

KEYWORDS: *Atopic dermatitis; Quality of life; Pruritus; Reliability.*

[1] Médico cirujano.
[2] Dermatólogo. Hospital Regional Lambayeque, Lambayeque, Perú.
[3] Epidemiólogo, Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo EsSalud, Chiclayo, Perú.
Facultad de Medicina, Universidad Nacional Pedro Ruíz Gallo, Lambayeque, Perú.

Recibido: febrero 2018
Aceptado: mayo 2018

Correspondencia
Cristian Díaz Vélez
cristiandiazv@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Flores-Huachez DCR, Mayo-Cabanillas SD, Maldonado-Gómez W, Díaz-Vélez C. Validación de una escala de severidad de prurito en pacientes de dos a siete años de edad con dermatitis atópica. Dermatol Rev Mex. 2018 julio-agosto;62(4):283-292.

ANTECEDENTES

La dermatitis atópica es una enfermedad cutánea crónica inflamatoria de causa multifactorial que afecta en los primeros años de vida.[1,2] Su prevalencia en niños es de 7-20% y de 2-7% en adultos;[3] según el Instituto de Salud del Niño, en Lima, Perú, es de 9%. En Trujillo, la prevalencia es de 16.7%.[4]

Chrostowska-Plak y su grupo, en 2012, realizaron un estudio transversal en Polonia que evaluó la relación entre el prurito, la severidad del estrés, la calidad de vida y la depresión en 89 pacientes adultos con dermatitis atópica, y concluyeron que la intensidad del prurito tiene efecto significativo en el bienestar psicosocial del paciente.[5] Haest y colaboradores, en 2011, realizaron un estudio longitudinal en Bélgica en 150 pacientes mayores de 18 años con dermatitis atópica, urticaria crónica y heridas por quemadura para validar el *Leuven Itch Scale* (LIS); concluyeron que es un instrumento útil para evaluar el prurito.[6]

En 2011 Daudén y su grupo realizaron un estudio epidemiológico prospectivo en España en 207 niños y 261 adultos (algunos con dermatitis atópica y otros no), donde validaron la versión española del ISS (Escala de Severidad del Prurito); en los niños la factibilidad fue > 80% y α de Cronbach de 0.840.[7] En 2008 Desai y colaboradores realizaron un estudio piloto en Atlanta aplicado a 89 pacientes (fase validación) y 101 pacientes (fase de aplicación clínica), para crear un cuestionario que evalúe la calidad de vida y la severidad de prurito; obtuvieron un α de Cronbach de 0.7-0.9 y reproducibilidad de 0.9.[8]

El diagnóstico de dermatitis atópica es clínico, los criterios del Reino Unido son los más usados.[9,10] El principal mecanismo es la disfunción de la barrera cutánea que desencadena el desequilibrio en la homeostasia epidérmica,[1] ocasionando prurito[9] y posterior rascado.[11,12]

El prurito es una sensación cutánea desagradable, síntoma principal de la dermatitis atópica. Se transmite por dos vías: una directa en la que los queratinocitos liberan mediadores que se unen a los receptores y otra indirecta donde los queratinocitos estimulan otras células que liberan factor de crecimiento neural, estimulando la histamina, que reduce la Sema3A, por lo que las fibras C llegan a la dermis y disminuyen el umbral del prurito.

El prurito tiene efecto psicológico, porque la inflamación altera los receptores transportadores de serotonina[13] y el círculo vicioso prurito-rascado agrava el prurito y es responsable del efecto negativo en la calidad de vida.[14-16]

Pocos cuestionarios evalúan la severidad del prurito: el ISS mide frecuencia e intensidad, descripción, superficie corporal afectada, grado y relación con deseo y función sexual en la última semana;[7] el LIS mide frecuencia, duración, severidad, angustia, consecuencias y superficie en las últimas cuatro semanas[17] y el *Eppendorf Itch Questionnaire* mide afectación en la calidad de vida, intensidad fásica y componente compulsivo.[18]

Se pretende validar un instrumento que mida la severidad del prurito en pacientes de dos a siete años de edad con dermatitis atópica; para enfocar el tratamiento de tal forma que influya en la calidad de vida.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal analítico, tipo validación de instrumento, efectuado de febrero de 2017 a febrero de 2018. Se incluyeron niños de dos a siete años de edad con diagnóstico de dermatitis atópica (CIE-10: L20). Los criterios de selección fueron: niños que tuvieran como mínimo un año

con la enfermedad y cuyos padres aceptaran su participación; se excluyeron los pacientes con prurito por otra enfermedad dermatológica.

Muestra

Para una validación *de novo* la muestra estuvo formada por tres a cinco personas por ítem (27-45 pacientes) que acudieron al consultorio externo de Dermatología del Hospital Regional Lambayeque y del sistema estadístico del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, Chiclayo, Perú.

Método

Creación del constructo. El constructo se realizó en cuatro meses con base en dos cuestionarios: el ISS pediátrico y el LIS. La primera versión constó de nueve preguntas. La encuesta se muestra en el Anexo 1.

Validación cualitativa. Se usó el método Delphi[19-22] y duró 8 meses (febrero de 2017 a septiembre de 2017). El panel final contó con seis expertos: cinco médicos dermatólogos pediatras (**Cuadro 1**) y un epidemiólogo. En la primera ronda, se envió el cuestionario por correo electrónico; en las dos rondas posteriores se evaluó la suficiencia, coherencia, relevancia y claridad de cada pregunta según la escala de Likert.

Validación cuantitativa. La recolección de datos se realizó en cinco meses (octubre de 2017 a febrero de 2018). La confiabilidad y correlación del juicio de expertos se evaluó por el coeficiente de concordancia W de Kendall (leve: ≤ 0.20; mediano: 0.21-0.40; moderado: 0.41-0.60; sustancial: 0.61-0.80 y casi perfecto: 0.81-1.00).[23] La reproducibilidad (confiabilidad, consistencia interna y poder discriminante) se evaluó a través del alfa de Cronbach. La validez de contenido se evaluó por análisis factorial usando el programa SPSS 24.0.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por la unidad de investigación y ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo, Lambayeque, Perú, y por los comités de ética de los hospitales donde se desarrolló la prueba piloto.

Cuadro 1. Criterios para selección de expertos y coeficiente de competencia según conocimiento y argumentación

Expertos	1	2	3	4	5
Ser dermatólogo pediatra	*	*	*	*	*
Experiencia: ≥ 10 años	✓	✓	×	✓	✓
Práctica clínica actual > 2 años en pacientes pediátricos con dermatitis atópica	✓	✓	✓	✓	✓
Investigaciones o artículos publicados de dermatitis atópica en pacientes pediátricos	✓	✓	×	×	✓
Pertenencia a una sociedad o grupo de investigación (dermatología, pediatría, etc.)	✓	✓	×	✓	✓
Participación en cursos o congresos referentes a dermatitis atópica	✓	✓	✓	✓	✓
Kc	0.9	0.8	0.7	0.8	0.9
Ka	1	1	0.9	1	1
K	0.95 alto	0.90 alto	0.80 medio	0.90 alto	0.95 alto

* Indispensable. Kc: coeficiente de conocimiento; Ka: coeficiente de argumentación; K: coeficiente de competencia de los expertos.

RESULTADOS

Fase de selección y evaluación de expertos

Se hizo una autoevaluación para valorar su nivel de competencia; se consideraron los que alcanzaron un valor alto y medio.

Fase de consulta y evaluación de concordancia entre expertos

Esta fase constó de dos rondas de consulta. En la primera no existió concordancia entre los expertos, por lo que se agregaron dos expertos más. Para la segunda se les envió el cuestionario modificado (**Cuadro 2**).

Se eliminaron los ítems en los que no había concordancia entre los expertos (nivel de significación > 0.05), con lo que quedó un cuestionario final de nueve preguntas (coeficiente W de Kendall con media de 0.63), con suficiencia de 0.737, coherencia de 0.503, relevancia de 0.670 y claridad de 0.615; por lo que se decidió ya no realizar más rondas y aplicar el piloto.

Características de la población

El instrumento se aplicó a una población de 39 niños, 69.2% eran mujeres (n = 27). La edad promedio de la población a la que se aplicó el instrumento fue de 3.85 años, con mediana de 4 años (límites: 2-7 años).

Análisis de validez de contenido y constructo

El análisis factorial identificó factores o dimensiones en los que se agruparon las respuestas (autovalor > 1), se obtuvieron dos dimensiones (**Cuadro 3**). Además, se obtuvieron las preguntas pertenecientes a cada dimensión (**Cuadro 4**).

Análisis de la reproducibilidad: fiabilidad, consistencia interna y poder discriminante

La confiabilidad fue de 0.82 para las nueve preguntas, el coeficiente para cada pregunta fue cercano al general, lo que indica que todos los ítems son adecuados. Se usó el alfa de Cronbach para cada dimensión, resultando para la primera dimensión 0.60 y 0.84 para la segunda. La co-

Cuadro 2. Coeficientes de correlación entre jueces para la creación de un instrumento que evalúe la severidad de prurito en pacientes de dos a siete años de edad con dermatitis atópica, Lambayeque, Perú, 2017

Ítem	Claridad	Suficiencia	Coherencia	Relevancia	W Kendall	p
1	1.83	3.25	3.08	1.83	0.581	0.015
2	3.33	2.17	2.08	2.42	0.438	0.048
3	3.42	2.17	2.17	2.25	0.409	0.061
4	3.08	3.08	2.00	1.83	0.532	0.022
5	2.75	2.42	3.42	2.42	0.500	0.029
6	2.75	1.75	2.75	2.75	0.500	0.029
7	3.00	1.00	3.00	3.00	1.000	< 0.001
8	2.50	2.50	2.50	2.50	1.000	< 0.001
9	2.25	2.58	2.58	2.58	0.167	0.392
10	2.75	2.75	2.75	1.75	0.500	0.029
11	2.67	2.00	2.67	2.67	0.333	0.112
12	2.33	3.00	3.00	1.67	0.458	0.041
13	2.42	2.42	2.42	2.75	0.071	0.733

Cuadro 3. Variancia total explicada de la escala de severidad de prurito en pacientes de dos a siete años de edad con dermatitis atópica, Lambayeque, Perú, 2017

Factor	Autovalores iniciales			Sumas de las saturaciones al cuadrado de la extracción	
	Total	Porcentaje de variancia	Porcentaje acumulado	Total	Porcentaje de variancia
1	3.803	42.260	42.260	3.803	42.260
2	1.672	18.579	60.839	1.672	18.579
3	0.864	9.596	70.435		
4	0.763	8.478	78.913		
5	0.605	6.720	85.633		
6	0.429	4.762	90.395		
7	0.389	4.326	94.720		
8	0.252	2.802	97.523		
9	0.223	2.477	100.000		

* Método de extracción: análisis de componentes principales.
KMO: coeficiente Kaiser-Meyer-Olkin: 0.72, nivel de significación < 0.05.

Cuadro 4. Matriz de componentes de la escala de severidad de prurito en pacientes de dos a siete años de edad con dermatitis atópica, Lambayeque, Perú, 2017

Pregunta	Componente	
	1	2
p1	-0.235	0.823
p2	0.188	0.811
p4	0.668	0.043
p5	0.845	-0.025
p6	0.749	-0.009
p7	0.744	0.479
p8	0.772	0.184
p10	0.571	0.344
p12	0.315	0.608

rrelación elemento total corregida (**Cuadro 5**) explica el poder discriminante de las preguntas; en este caso la pregunta 2 explicaría mejor la primera dimensión y las preguntas 5 y 7, la segunda dimensión.

Puntos de corte para establecer los grados de severidad del prurito en el cuestionario validado

Nuestro cuestionario tiene nueve preguntas y cada alternativa está valorada ordinalmente según Likert (1-4), por lo que el puntaje mínimo sería 9 y el máximo 36. Proponemos dividir la escala en terciles, de manera que la graduación final sea cuantificada de la siguiente forma: leve de 9 a 18 puntos, moderado de 19 a 27 puntos y severo de 28 a 36 puntos.

DISCUSIÓN

El *International Forum for the Study of Itch* (IFSI) menciona que se debe elaborar un cuestionario ideal y completo que sea fácil de entender para medir las características del prurito, por lo que existen diferentes escalas, algunas unidimensionales, como la escala visual análoga (EVA), que evalúa sólo intensidad, y otras multidimensionales, como la escala 5D que evalúa cinco

Cuadro 5. Análisis de confiabilidad y consistencia interna de las preguntas de la escala de severidad de prurito en pacientes de dos a siete años de edad con dermatitis atópica, Lambayeque, Perú, 2017

Pregunta	Confiabilidad		Consistencia interna	
	Correlación elemento-total corregida	Alfa de Cronbach si se elimina el elemento	Correlación elemento-total corregida	Alfa de Cronbach si se elimina el elemento
p1	0.137	0.837	0.454	0.564
p2	0.445	0.817	0.503	0.348
p3	0.493	0.812	0.522	0.838
p4	0.616	0.797	0.697	0.805
p5	0.525	0.808	0.584	0.827
p6	0.810	0.767	0.735	0.796
p7	0.654	0.792	0.680	0.808
p8	0.539	0.807	0.540	0.835
p9	0.445	0.818	0.418	0.557

Primera dimensión: preguntas 1, 2 y 9; segunda dimensión: preguntas 3, 4, 5, 6, 7 y 8.

dimensiones en población adulta y no es específica de enfermedades dermatológicas, u otras que son muy extensas para aplicación clínica diaria, como el *Eppendorf Itch Questionnaire*.[18] Por ello, nuestro cuestionario trata de abarcar varias características (frecuencia, intensidad, características afectivas, discapacidad y calidad de vida); sin embargo, es de fácil aplicación y corta duración.[24]

En nuestro cuestionario, la frecuencia del prurito (explicada por las preguntas 1, 2 y 9) permitirá que se tenga en cuenta qué tipo de tratamiento administrará y el número de veces al día. Las demás características son evaluadas por las preguntas restantes, que influirán en las medidas preventivas respecto a la discapacidad y calidad de vida.

Este estudio busca validar una escala que evalúe la severidad del prurito teniendo en cuenta las diferentes características, como la intensidad, frecuencia, efecto en la calidad de vida y duración.

En comparación con el estudio realizado por Daudén y colaboradores,[7] en el que evaluaron el prurito en pacientes adultos y pediátricos, nuestro instrumento es específico para pacientes pediátricos, con el diagnóstico de dermatitis atópica. Haest,[6] en 2011, también realizó un estudio del prurito, pero de manera general teniendo en cuenta otras enfermedades, como la urticaria y heridas por quemaduras en pacientes adultos.

La principal limitación del cuestionario radica en que será llenado por los padres o apoderados, con lo que la información se obtiene de manera indirecta; porque, si bien evaluar el prurito es muy subjetivo, a partir de los dos años el niño es más comunicativo, lo que permite que el cuidador evalúe mejor su comportamiento.

Nuestro cuestionario no se ha comparado con otros instrumentos, validez de criterio, porque éstos se han aplicado en población adulta o miden características diferentes a las que nosotros hemos abarcado; tal es el caso de la escala visual análoga que sólo evalúa la intensidad y no

evalúa la frecuencia y efectos en la calidad de vida, como lo hace nuestro instrumento. Debe realizarse la validez convergente/divergente para que se compare con otras escalas que permitan complementar el estudio del prurito.

En cuanto a la metodología, existen diversas formas de validar un instrumento. Según Escobar y colaboradores, el número de expertos varía de acuerdo con la experiencia de cada uno y según lo que pretenda medir el constructo, considerando al menos cinco. McGartland, citado por Escobar,[23] refiere que el número puede variar de 2 hasta 20; García, citado por Escobar,[23] menciona que el número puede variar desde 7 y que no debe exceder de 30.

Para evaluar el juicio de expertos pueden utilizarse diferentes tipos de análisis, por ejemplo: coeficiente de Kappa en variables nominales, prueba de Wilcoxon, coeficiente alfa de Cronbach y, como en nuestro trabajo de variables ordinales y politómicas, el coeficiente de W de Kendall.[23]

La validez del instrumento se verificó con el análisis factorial, en el que se encontró una estructura bidimensional y mostró que a través de la extracción de dos factores podría explicarse 60% de la variancia total. Además, se obtuvo un valor de 0.72 de coeficiente Kaiser-Meyer-Olkin que se considera satisfactorio si es > 0.7.[20]

Ramada y su grupo[19] indican que la confiabilidad de un instrumento se evalúa a través de tres dimensiones: consistencia interna, fiabilidad inter e intraobservador. Otros autores como Luján y colaboradores[20] explican que la consistencia interna, el poder discriminante y la fiabilidad inter e intraobservador no están contenidas dentro de la confiabilidad, sino que cada una se evalúa por separado y todas pertenecen a la reproducibilidad.

La confiabilidad de nuestro instrumento se realizó con el alfa de Cronbach, que fue 0.82, según Nunnally y su grupo[25] dentro de un análisis exploratorio estándar, el valor de fiabilidad en torno a 0.7 es adecuado y es el nivel mínimo aceptable; otros autores como George y colaboradores[26] indican que si es > 0.8 es bueno. La consistencia interna evaluada con el alfa de Cronbach dio valores de 0.6 y 0.84 y, aunque según George y colaboradores[26] se considera adecuado ≥ 0.8, Loewenthal y su grupo[27] sugieren que para escalas con menos de 10 ítems (como la nuestra) un valor de 0.6 puede considerarse aceptable.

La utilidad del instrumento se evaluó a través de la prueba piloto, donde se encontró que el tiempo promedio de aplicación fue de cinco minutos (estudios indican que la atención disminuye entre 15 y 20 minutos).

Por último, se diseñó un instrumento final de nueve preguntas, teniendo en cuenta la frecuencia, intensidad y efectos en actividades diarias; que resultó confiable, bidimensional con consistencia interna moderada y adecuada para cada una y válido para medir la severidad del prurito.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los siguientes médicos dermatólogos por su ayuda en la validación del instrumento: doctores Ballona Chambergo, Castro Rodríguez, Feria Saldaña, Moisés Alfaro y Velásquez Valderrama.

REFERENCIAS

1. Giachetti A, Greco M, Scacchi M, Flores R. Consenso de Dermatitis Atópica 2014. 2013. (Consultado 2016 May 29). Disponible en: http://sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/consenso_dermatitis_atopica_2014.pdf
2. MD NBS. A Practical Overview of Pediatric Atopic Dermatitis, Part 2: Triggers and Grading: Cutis: Cutaneous Medicine for the Practitioner. 2016 (Consultado 2016 Jul 12). Disponible en: http://www.cutis.com/the-publication/past-issues-single-view/a-practical-overview-of-pediatric-atopic-dermatitis-part-2-triggers-and-grading/3e6c3365b7204616736d687e7495f580.html

3. Ortiz de Frutos FJ, Torrelo A, de Lucas R, González MA, Alomar A, Vera Á, et al. Dermatitis atópica desde la perspectiva del paciente: desencadenantes, cumplimiento de las recomendaciones médicas y control de la enfermedad. Estudio DATOP. Actas Dermo-Sifiliográficas 2014;105(5):487-96.
4. Tincopa O, Herrera C. Dermatitis atópica. 1997. (Consultado 2016 May 14). Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dermatologia/v07_n2/derma_atopica.htm
5. Chrostowska-Plak D, Reich A, Szepietowski J c. Relationship between itch and psychological status of patients with atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013;27(2):e239-42.
6. Haest C, Casaer MP, Daems A, Vos BD, Vermeersch E, Morren M-A, et al. Measurement of itching: Validation of the Leuven Itch Scale. Burns 2011;37(6):939-50.
7. Daudén E, Sánchez-Pérez J, Prieto M, Roset M. Validación de la versión española de la escala de intensidad del picor (Cuestionario Itch Severity Scale, ISS). Estudio PSEDA. Actas Dermo-Sifiliográficas 2011;102(7):527-36.
8. Desai NS, Poindexter GB, Monthrope YM, Bendeck SE, Swerlick RA, Chen SC. A pilot quality-of-life instrument for pruritus. J Am Acad Dermatol 2008;59(2):234-44.
9. Cabanillas J, Sánchez L. Dermatitis atópica. Dermatología Peruana. 2012 (Consultado 2016 May 30). Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/dermatologia/v22_n3/pdf/a08v22n3.pdf
10. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet 2016;387(10023):1109-22.
11. Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 2014;134(4):792-9.
12. Kezic S, Novak N, Jakasa I, Jungersted JM, Simon M, Brandner J, et al. Skin barrier in atopic dermatitis. Frontiers in Bioscience. 2014 (Consultado 2016 May 14). Disponible en: https://www.bioscience.org/2014/v19/af/4225/fulltext.php?bframe=2.htm
13. Hon KL, Pong NH, Poon TCW, Chan DFY, Leung TF, Lai KYC, et al. Quality of life and psychosocial issues are important outcome measures in eczema treatment. J Dermatol Treat 2015;26(1):83-9.
14. Ražnatović M, Janković J, Tomić V, Janković S. Health-related Quality of Life in Children with Moderate to Severe Atopic Dermatitis. 2015 (Consultado 2016 Jul 12). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26476901
15. Kotrulja L, Milavić T, Bulić SO, Šitum N, Konsuo AB, Muršić I, et al. Importance of educational intervention and parental knowledge on atopic dermatitis in children. Acta Clin Croat 2016;55(1):29-34.
16. Lifschitz C. The impact of atopic dermatitis on quality of life. Ann Nutr Metab 2015;66(1):34-40.
17. Yuste V, Agulló A, Silva M, Delgado J, Albiñana F, Monclús E. Spanish transcultural adaptation of the Leuven Itch Scale. Burns 2013;39(5):957-64.
18. Darsow U, Scharein E, Simon D, Walter G, Bromm B, Ring J. New aspects of itch pathophysiology: component analysis of atopic itch using the 'Eppendorf Itch Questionnaire'. Int Arch Allergy Immunol 2001;124(1-3):326-31.
19. Ramada-Rodilla JM, Serra-Pujadas C, Delclós-Clanchet GL. Adaptación cultural y validación de cuestionarios de salud: revisión y recomendaciones metodológicas. Salud Púb Méx 2013;55(1):57-66.
20. Luján J, Cardona J. Construcción y validación de escalas de medición en salud: revisión de propiedades psicométricas. Arch Med 2015;11:1-10.
21. Hurtado de Mendoza S. Criterio de expertos: Su procesamiento a través del método Delphy. Histodidáctica. (Consultado 2018 Feb 25). Disponible en: http://www.ub.edu/histodidactica/index.php?option=com_content&view=article&id=21:criterio-de-expertos-su-procesamiento-a-traves-del-metodo-delphy&catid=11:metodologia-y-epistemologia&Itemid=103
22. Valdés MG, Marín MS. El método Delphi para la consulta a expertos en la investigación científica. Revista Cubana de Salud Pública. 2013 (Consultado en 2016 Oct 27). Disponible en: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=21430556007
23. Escobar J, Cuervo A. Validez de contenido y juicio de expertos: una aproximación a su utilización. (Consultado 2008). Disponible en: http://www.humanas.unal.edu.co/psicometria/files/7113/8574/5708/Articulo3_Juicio_de_expertos_27-36.pdf
24. Reich A, Szepietowski JC. Pruritus intensity assessment: challenge for clinicians. Expert Rev Dermatol 2013;8(3):291-9.
25. Nunnally J. Psychometric theory. New York: Mc Graw Hill; 1967.
26. George D, Mallery P. SPSS for Windows step by step: A simple guide and reference. Boston: Allyn & Bacon; 2003.
27. Loewenthal K. An introduction to psychological tests and scales. London: UCL Press; 1996.

Anexo 1. Escala de severidad de prurito en niños con dermatitis atópica

Por favor **marque con una X** la opción que más se acerque a la realidad de su niño (a), durante el último mes.

Nunca: Corresponde a ningún evento o presencia.

Una a algunas veces al mes: En el último mes experimentó el evento sin que se repitiera en la misma semana.

Una a algunas veces a la semana: En la última semana presentó el evento sin que se repitiera en un mismo día.

A. **Sexo:** Femenino ( ) Masculino ( )

B. **Edad:** _____ años

Dimensión I: Frecuencia de prurito

1. ¿Cuándo aparece la picazón?

a) Por la mañana
b) Al atardecer
c) Por la noche
d) Durante todo el día

2. ¿Con qué frecuencia le pica el cuerpo?

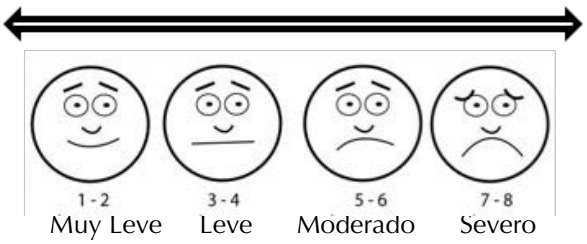
a) Una a varias veces al mes
b) Varias veces a la semana
c) Una a varias veces al día
d) Siempre

3. Indique con qué frecuencia se rasca al retirarse la ropa:

a) Nunca
b) Una a algunas veces al mes
c) Una a algunas veces a la semana
d) Casi siempre

Dimensión II: Intensidad y efecto en actividades diarias

4. ¿Cómo califica la intensidad de la picazón cuando observa a su niño teniendo en cuenta la siguiente escala (1 a 8 puntos)? Encierre en un círculo el valor que corresponda.



5. ¿Ha tenido cambios de estado de ánimo debido a la picazón?

a) Ningún cambio
b) Triste
c) Irritable
d) Enojado

6. Indique con qué frecuencia tiene dificultad para conciliar el sueño debido a la picazón:

a) Nunca
b) Una a algunas veces al mes
c) Una a algunas veces a la semana
d) Casi siempre

7. Indique con qué frecuencia debido a la picazón se rasca sobre la ropa estando dormido:

a) Nunca
b) Una a algunas veces al mes
c) Una a algunas veces a la semana
d) Casi siempre

8. Indique con qué frecuencia se despierta debido a la picazón:

a) Nunca
b) Una a algunas veces al mes
c) Una a algunas veces a la semana
d) Todos los días

9. Indique con qué frecuencia la picazón le interrumpe los juegos o no le permite jugar con otros niños:

a) Nunca
b) Una a algunas veces al mes
c) Una a algunas veces a la semana
d) Casi siempre

Puntuación final: (cada alternativa está valorada ordinalmente del 1 al 4)

- 9-18: leve
- 19-27: moderado
- 28-36: severo

ACADEMIA MEXICANA DE DERMATOLOGÍA, A.C.

SESIONES MENSUALES 2018

Mes	Día	Tema
Julio	21	Sesión de Dermatología Global
Agosto	17-19	Jornadas en Provincia
Septiembre	29	Sesión de Dermatitis atópica
Octubre	20	Sesión de Residentes – INCMNSZ
Noviembre	17	Sesión de Onco-Dermatología
Diciembre		Sesión Cultural de Fin de Año

Hotel Novit
Av. Insurgentes Sur 635, Nápoles, 03810, CDMX

Invitan al **II** CONGRESO INTERNACIONAL PELO Y UÑA

2019

26-28 de Septiembre

www.congresopeloyuna.org.mx

SEDE

Salón Olmeca 4

CIEC WTC

Centro Internacional de Exposiciones y Convenciones WTC

INFORMES

Sociedad Mexicana de Dermatología
World Trade Center Ciudad de México.
Montecito 38, piso 35, oficina 20, Colonia Nápoles
Del. Benito Juárez, C.P. 03810, CDMX.

Teléfonos: 01 (55) 9000 5551
01 (55) 9000 5552

Email: sociedad@smdac.org.mx
email.smdac@gmail.com

Artículo original
Dermatol Rev Mex 2018 julio-agosto;62(4):293-300.

Dermatología
Revista mexicana

Expresión de los receptores de complemento CR3 y manosa MRC1 en neutrófilos humanos infectados con actinomicetos

Expression of complement CR3 and mannose MRC1 receptors in human neutrophils infected with actinomycetes.

Alejandro Palma-Ramos,[1] Marco Antonio Argueta-Fuertes,[1] Laura Estela Castrillón-Rivera,[1] Araceli Paredes-Rojas,[1] Alfonso Santiago-Téllez,[1] Ana Rosa Muñoz-Duarte,[1] Julieta Luna-Herrera,[2] Jorge Ismael Castañeda-Sánchez[1]

Resumen

ANTECEDENTES: El micetoma es una enfermedad infecciosa, granulomatosa, crónica, que afecta la piel, el tejido celular subcutáneo y el hueso; es causada por bacterias filamentosas (actinomicetoma) y hongos (eumicetoma). En México el agente causal más frecuente de actinomicetoma es *Nocardia brasiliensis,* seguido por *Actinomadura madurae*.

OBJETIVO: Evaluar la expresión de los receptores manosa (MRC1) y de complemento (CR3) en neutrófilos humanos infectados con *N. brasiliensis y A. madurae*.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio experimental efectuado de junio a diciembre de 2017 en el que se infectaron neutrófilos humanos obtenidos de sangre periférica con *N. brasiliensis y A. madurae*, se siguieron cinéticas posinfección de 1, 2, 3, 4 y 5 horas. Se obtuvo ARN total para su posterior retro-transcripción, la cuantificación de los genes de los receptores se realizó por qPCR y la expresión a nivel proteico se corroboró por microscopia confocal.

RESULTADOS: En neutrófilos humanos infectados con *N. brasiliensis y A. madurae* se detectó alta expresión del receptor de MRC1 que se vio incrementado desde las primeras horas de infección con ambas cepas, respecto al receptor CR3 encontramos que los neutrófilos lo expresan de manera discreta en tiempos tempranos de la infección.

CONCLUSIÓN: Los neutrófilos infectados con *N. brasiliensis* y *A. madurae* sobreexpresan el receptor de manosa MRC1; sin embargo, los niveles de expresión del receptor de complemento CR3 son bajos.

PALABRAS CLAVE: Micetoma; actinomicetoma; actinomicetos; *Nocardia brasiliensis*; receptor CR3; receptor de manosa.

Abstract

BACKGROUND: *Mycetoma is an infectious, granulomatous, chronic disease that affects the skin, subcutaneous cellular tissue and bone. It is caused by filamentous bacteria (actinomycetoma) and fungi (eumycetoma). In Mexico, the most frequent causative agent of actinomycetoma is* Nocardia brasiliensis, *followed by* Actinomadura madurae.

OBJECTIVE: *To evaluate the expression of mannose (MRC1) and complement (CR3) receptors in human neutrophils infected with* N. brasiliensis *and* A. madurae.

MATERIAL AND METHOD: *An experimental study performed from June to December 2017 was done in which human neutrophils from peripheral blood were infected with* N. brasiliensis *and* A. madurae, *the kinetics were followed post infection of 1, 2, 3, 4 and 5 hours. The total RNA was obtained for its subsequent retro-transcription, the quantification of the genes of the receptors was carried out by qPCR and the expression at the protein level was corroborated by confocal microscopy.*

[1] Laboratorio de Inmunología, Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Ciudad de México.
[2] Laboratorio de Inmunoquímica II, Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México.

Recibido: enero 2018
Aceptado: abril 2018

Correspondencia
Jorge Ismael Castañeda Sánchez
jcastanedas@correo.xoc.uam.mx

Este artículo debe citarse como
Palma-Ramos A, Argueta-Fuertes MA, Castrillón-Rivera LE, Paredes-Rojas A y col. Expresión de los receptores de complemento CR3 y manosa MRC1 en neutrófilos humanos infectados con actinomicetos. Dermatol Rev Mex. 2018 julio-agosto;62(4):293-300.

RESULTS: *In human neutrophils infected with* N. brasiliensis *and* A. madurae*, a high expression of the MRC1 receptor was detected which was increased from the first hours of infection with both strains, with respect to the CR3 receptor, we found that the neutrophils expressed a discreet way in early times of infection.*

CONCLUSION: *Neutrophils infected with* N. brasiliensis *and* A. madurae *on express the mannose receptor MRC1; however, the levels of expression of complement receptor CR3 are low.*

KEYWORDS: *Mycetoma; Actinomycetoma; Actinomycetes;* Nocardia brasiliensis*; CR3 receptor, Mannose receptor.*

ANTECEDENTES

Las infecciones de la piel son causadas por diversos patógenos, como virus, hongos y bacterias. Entre las enfermedades de la piel está el micetoma que puede ser de origen fúngico (eumicetoma) o de origen bacteriano (actinomicetoma).[1,2] En el mundo 60% de los casos de micetoma reportados corresponde a actinomicetoma y el 40% restante a eumicetomas;[3] la situación epidemiológica en América Latina es diferente, en México, por ejemplo, más de 98% de los casos reportados se clasifican como actinomicetoma y menos de 2%, como *Nocardia brasiliensis*, con más de 85% de los casos que se reportan anualmente y en menor número *Actinomadura madurae* con menos de 10% de casos anuales diagnosticados.[3,4]

Ambos microorganismos son saprófitos del suelo y la vía de entrada al humano es a través de traumatismos con instrumentos de labranza, piedras, leña y espinas. Después de la penetración se desarrolla una lesion típica que se caracteriza por contener al interior microcolonias del agente causal rodeado de abundante infiltrado de neutrófilos y escasos monocitos/macrófagos.[5,6]

Las células más estudiadas en estos procesos infecciosos, sin duda, han sido los macrófagos y los linfocitos TCD4+ residentes en la piel; sin embargo, recientemente se intentó esclarecer la participación de algunas otras estirpes que participan en el contacto directo con el patógeno, tal es el caso de los queratinocitos y los neutrófilos.[7-9]

Los neutrófilos son células capaces de producir bajo circunstancias de infección, intermediarios de la respuesta inmunitaria innata, como citocinas proinflamatorias, péptidos antimicrobianos, especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, entre otras moléculas;[9] además, están provistos de un repertorio amplio de receptores que les sirven para reconocer bacterias, virus y hongos, entre los que destacan los receptores tipo Toll (TLR), los receptores tipo NOD (NLR), los receptores tipo *scavenger*, el receptor de manosa y el receptor de complemento CR3.[9] Respecto a estos dos últimos, el receptor de manosa reconoce estructuras presentes en las glucoproteínas y glucolípidos de las bacterias, el receptor de complemento CR3 participa en la activación del sistema de complemento, mecanismo que utilizan las células fagocíticas para el control de los patógenos.[10,11]

El objetivo de este trabajo fue evaluar la expresión de los receptores manosa MRC1 y de complemento CR3 en neutrófilos humanos infectados con *N. brasiliensis y A. madurae*.

MATERIAL Y MÉTODO

Obtención de neutrófilos de sangre periférica

Estudio experimental efectuado de junio a diciembre de 2017 en el que se utilizaron 20 mL de sangre venosa de sujetos clínicamente sanos, adicionada con citrato de sodio. En un tubo cónico se colocaron 5 mL de Polymorphprep™ (AXIS-SHIELD PoC AS) y se le adicionaron 5 mL de la sangre total, se centrifugó a 1500 rpm durante una hora a 18-22°C. Las células se lavaron con 3 mL de solución de Alsever y se resuspendieron en 3.5 mL de medio RPMI 1640/glutamina suplementado con 10% de suero fetal bovino (Gibco/Thermo Fisher Scientific) y anticoagulante. Para corroborar la viabilidad de las células, se contaron en cámara de Neubauer con azul tripano a 0.4%.

Bacterias

Para este estudio se utilizaron dos cepas de actinomicetos de referencia: *N. brasiliensis CECT* 3052 y *A. madurae CECT* 3043. Ambas se sembraron en agar Sabouraud (Becton-Dickinson) e incubaron a 37ºC por 24 h. De ambas cepas se realizaron suspensiones bacterianas y se ajustaron al tubo núm. 1 del nefelómetro de McFarland (300 x 10^6 UFC/mL).

Infección celular

Se utilizaron 400,000 neutrófilos para cada tiempo de infección. Las células se lavaron dos veces con PBS 1X para eliminar el suero del medio de cultivo y se infectaron con una suspensión de una MOI 10:1 durante 2 h, pasado ese tiempo las células se lavaron con PBS 1X tres veces y se trataron por una hora con una solución de amikacina 80 µg/mL para eliminar las bacterias extracelulares. Pasado ese tiempo las células nuevamente se lavaron con PBS 1X tres veces. A partir de este paso se tomaron los tiempos de 1, 2, 3, 4 y 5 horas posinfección.

Aislamiento de ARNm y retrotranscipción

Después de realizar la infección como se describió en el apartado anterior, las células de cada tiempo posinfección se trataron con 500 µL de TRIzol (ThermoScientific) para realizar la extracción de ARN total por precipitación con isopropanol siguiendo las instrucciones del fabricante. El ARN total purificado se trató con DNAsa II (ThermoScientific) para evitar contaminación con ADN genómico. Para la retrotranscripción (RT) del ARN se usaron 3 µg de ARN total, al que se le adicionaron 0.5 µg de oligo (dT, ThermoScientific) y se incubaron a 70°C por 10 minutos. El Master Mix para la retrotranscripción se preparó con 1X *single stranded buffer*; 0.5 mM de DTT, 500 mM de cada desoxinucleótido trifosfato (dNTP, Invitrogen) y 200 U de transcriptasa reversa MMLV (ThermoScientific). Las reacciones de retrotranscripción se incubaron a 42°C por una hora. Después de la formación de cDNA, que fue almacenado a -20ºC hasta su uso.

PCR cuantitativa (qPCR)

Se prepararon mezclas de reacción usando un Master Mix con 1.5 mM de $MgCl_2$ (Ampliqon III), Eva Green (Biotium) como fluorocromo y ROX (Sigma-Aldrich) como colorante de referencia, a esta mezcla se le adicionaron los iniciadores específicos para cada gen: para el caso del receptor de manosa se usaron los iniciadores (MRC1), Fwd 5´-AACAGTCAGTCAAGCCCAGG-3 y Rev 5´AAAGGACAGACCAGTACAATTCAG-3´. Para el caso del receptor CR3 del complemento se usaron los iniciadores Fwd5´-TGCTGCTGCTCAGGACAGAT-3´ Rev 5'-TGTTCTTTGTCTCATTGAAGACGGC-3´ y para el caso de actina se usaron los siguientes iniciadores Fwd 5´-CCAACCGCGAGAAGATGA-3´ y Rev 5´TCCATCACGATGCCAGTG-3´. Una vez preparada la mezcla de reacción se adicionaron 20 pg de cDNA de cada tiempo a evaluar. Los genes se amplificaron de la siguiente manera: 15 s de desnaturalización a 95°C, 30 s

de alineamiento a 58°C y 15 s de extensión a 72°C por 35 ciclos utilizando un equipo de PCR en tiempo real Step One plus (Applied Biosystems). Se utilizó el método de análisis ddCT para la cuantificación relativa utilizando el programa computacional Step One V2.3. Los valores de expresión relativa de cada tiempo posinfección se compararon con los valores de expresión de cada gen en las células sin infectar (control), en todos los casos los valores se normalizaron con la expresión del gen endógeno actina.

Microscopia confocal

Se realizaron suspensiones de neutrófilos con 40 mil células para cada tiempo de infección en placas de 24 pozos con cubreobjetos estériles, se infectaron con las suspensiones bacterianas a una MOI de 10:1, como se describió anteriormente. Después de la infección, las células se lavaron tres veces con PBS 1X y se fijaron con una solución de paraformaldehído a 4% durante 30 minutos a temperatura ambiente. Pasado el tiempo de fijación las células adheridas al cubreobjetos se lavaron con PBS 1X tres veces. Para la determinación de la expresión de los receptores, las preparaciones se incubaron con los anticuerpos monoclonales específicos: IgG anti MRC1 (ABCAM, catálogo ab64693) y con IgG anti CD11b (CR3) human (ABCAM catálogo ab187537) durante 2 horas a 37°C, posteriormente se lavaron cinco veces con PBS y se incubaron durante 90 minutos a 37°C con los anticuerpos secundarios marcados con los fluorocromos FITC (ABCAM catálogo ab6717) o TRITC (ABCAM catálogo ab6718). El exceso de anticuerpo secundario se eliminó lavando los cubreobjetos cinco veces con PBS 1X; después del último lavado las preparaciones se montaron en portaobjetos usando Vectashield-DAPI (Vector Labs) como medio de montaje y se analizaron las señales de fluorescencia en un sistema de escaneo confocal (LSM5 Pascal, Zeiss). La medición de la intensidad media de fluorescencia de los receptores de MRC1 y CR3 en cada tiempo posinfección se realizó utilizando el programa LSM5 Pascal Zeiss contando 50 células por campo. La intensidad en la expresión de cada receptor se calculó utilizando como referencia la expresión basal en las células sin infectar (control).

Análisis estadístico

Todos los valores numéricos se presentan como promedio de tres experimentos independientes, para evaluar significación estadística se compararon los valores de los tiempos posinfección contra los valores de las células sin infectar a través de la prueba para datos no paramétricos U de Mann-Whitney-Wilcoxon. Los valores p se consideraron de la siguiente manera: $*p < 0.05$; $**p < 0.005$ y $***p < 0.0005$.

RESULTADOS

En este trabajo se evaluó la sobreexpresión de los receptores de manosa MRC1 y del complemento CR3 en neutrófilos humanos infectados con *N. brasiliensis y A. madurae*. Respecto a la expresión del gen que codifica para la expresión del receptor de manosa, se detectó una ligera expresión a nivel basal (control sin infectar) que aumentó cuando los neutrófilos son infectados con ambas cepas de actinomicetos (aumento estadísticamente significativo). **Figura 1A y C**

Esta expresión alcanza un pico máximo a las 4 horas posinfección con ambas cepas y posteriormente disminuye significativamente. Los niveles de expresión del receptor de complemento CR3 de manera basal son bajos (células sin infectar) y se observa un aumento discreto en la expresión del ARNm de este receptor cuando las células son infectadas con *N. brasiliensis* (**Figura 1B**) y con *A. madurae* (**Figura 1D**).

Estos aumentos en la expresión de los receptores se corroboraron por microscopia confocal y las

Dermatología
Revista mexicana

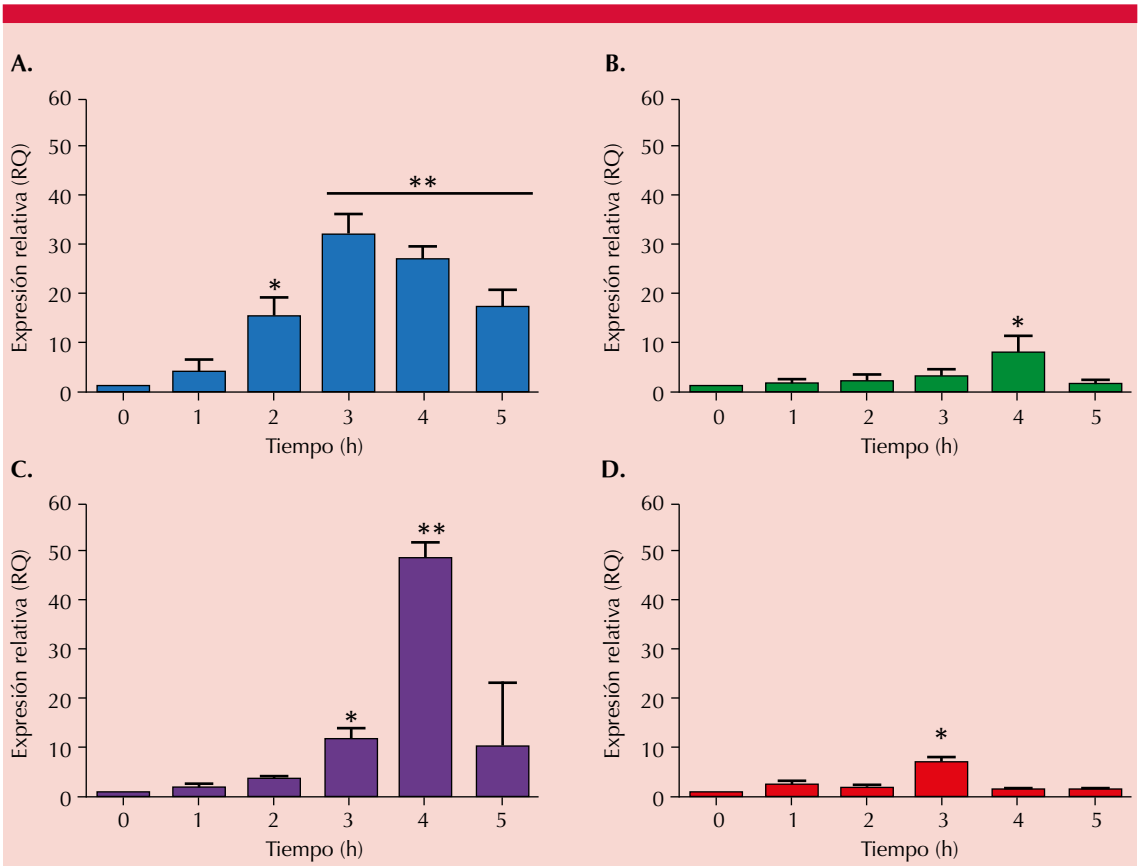


Figura 1. Expresión del ARNm de los receptores MRC1 y CR3 en neutrófilos infectados con actinomicetos. La expresión del ARNm de ambos receptores se evaluó por qPCR. **A.** Expresión del receptor de manosa en neutrófilos infectados con *N. brasiliensis*. **B.** Expresión del receptor de manosa en neutrófilos infectados con *A. madurae*. **C.** Expresión del receptor de CR3 en neutrófilos infectados con *N. brasiliensis*. **D.** Expresión del receptor CR3 en neutrófilos infectados con *A. madurae*. Los datos se presentan como la media de tres experimentos independientes. *p < 0.05; **p < 0.005. MOI: 10:1.

imágenes de fluorescencia muestran la misma tendencia que los resultados de expresión de ARNm, en el caso de la detección de los receptores en superficie de las células se observa un claro aumento del receptor de manosa con ambas cepas (**Figura 2A y C**) y un discreto aumento del receptor CR3 (**Figura 2B y D**).

Para cuantificar la expresión de estos receptores se utilizó una medición de intensidad media de fluorescencia (IMF) donde se corroboró que el receptor de manosa alcanza niveles mucho más elevados en los neutrófilos infectados con ambas cepas (**Figura 3A**); en contraste con el receptor CR3 de complemento que, a pesar de observarse tendencia en aumento, los niveles de sobreexpresión son discretos (**Figura 3B**).

DISCUSIÓN

En la piel participan diferentes estirpes celulares en el control de los procesos infecciosos, dentro

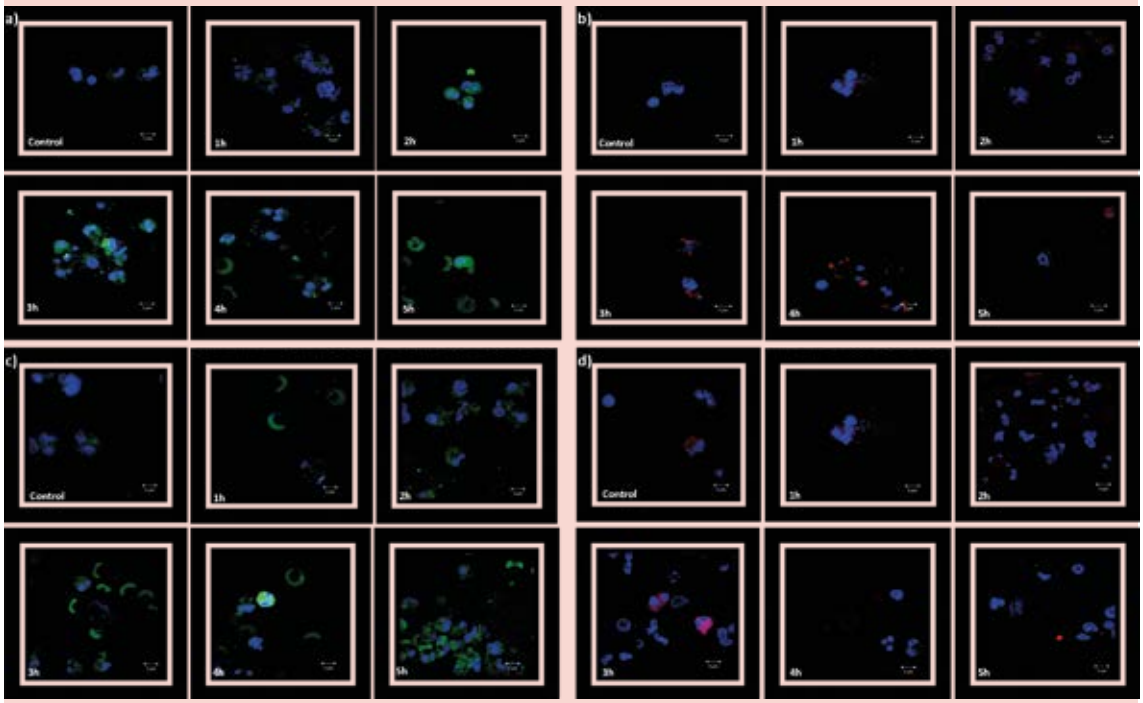


Figura 2. Expresión de los receptores MRC1 y CR3 en neutrófilos infectados con actinomicetos. La expresión de ambos receptores se evaluó por microscopia confocal. **A**. Expresión del receptor de manosa (MRC1) en neutrófilos infectados con *N. brasiliensis*. **B**. Expresión del receptor de CR3 en neutrófilos infectados con *N. brasiliensis*. **C**. Expresión del receptor de manosa (MRC1) en neutrófilos infectados con *A. madurae*. **D**. Expresión del receptor CR3 en neutrófilos infectados con *A. madurae*. MOI 10:1. El color verde representa el receptor MRC1 (FITC), el color rojo representa al receptor de complemento CR3 (Rho) y el color azul marca el núcleo de las células (DAPI).

de las células más activas se encuentran las células dendríticas, macrófagos, linfocitos TCD4+ residentes de piel, esosinófilos y neutrófilos.[12,13] Los neutrófilos tienen mecanismos bastante conocidos que utilizan para reconocer y eliminar patógenos, como es el caso de la fagocitosis,[14] y expresan receptores de reconocimiento de patrones (PRRs), como los receptores tipo Toll (TLR), receptores NOD, entre otros y producen efectores de la respuesta innata, como quimiocinas, citocinas y péptidos antimicrobianos.[15] Respecto a procesos infecciosos se sabe que participan en la eliminación de patógenos, como es el caso de *Listeria monocytogenes* y *Mycobacterium tuberculosis*.[16,17]

Debido a que los neutrófilos se encuentran en altas proporciones en las lesiones de los pacientes con actinomicetomas,[5,6] es importante conocer el papel que juegan en el reconocimiento y el posterior control de la infección, por lo que en este trabajo se analizó la expresión de dos receptores, manosa MRC1 y complemento CR3, que en estirpes como macrófagos se han descrito su sobreexpresión y actividad en el reconocimiento de patógenos y la activación celular por diferentes mecanismos.

Los resultados experimentales de este estudio sugieren que los neutrófilos infectados con

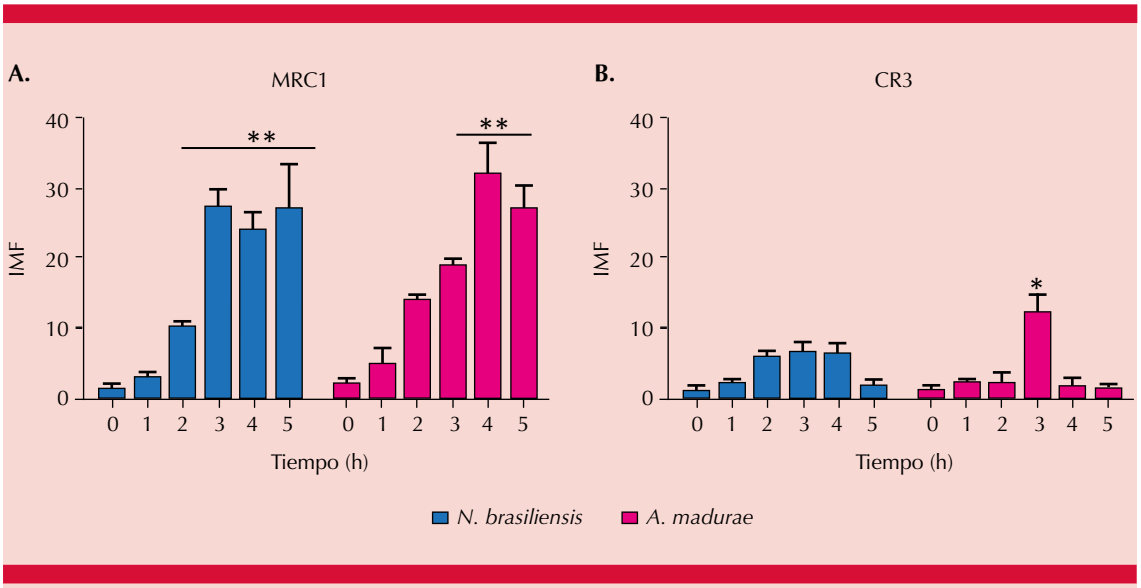


Figura 3. Valores de intensidad media de fluorescencia de la expresión de los receptores de MRC1 y CR3 en neutrófilos infectados con actinomicetos. Los valores numéricos que representan la media del cálculo de la IMF/200 células. **A**. Análisis de la IMF del receptor de manosa MRC1 en neutrófilos infectados con *N. brasiliensis y A. madurae*. **B**. Análisis de la IMF del receptor de complemento CR3 en neutrófilos infectados con *N. brasiliensis y A. madurae*.
* $p < 0.05$; ** $p < 0.005$.

N. brasiliensis y *A. madurae* aumentan de manera intensa la expresión del receptor de manosa; sin embargo, estas células expresan de manera discreta el receptor CR3 de complemento, bajo las mismas condiciones de infección.

El receptor de manosa es un receptor que participa en la captación de bacterias patógenas y no patógenas por macrófagos activados,[18] y en neutrófilos se ha descrito como mediador de respuestas inmunológicas en fenómenos infecciosos, por ejemplo con *Paracoccidioides brasiliensis*, en este evento los neutrófilos captan al hongo a través del receptor de manosa (y otros receptores) y producen altas cantidades de IL-12, IL-10,[10] estas citocinas se consideran moduladoras de la respuesta inmunitaria debido a que IL-12 en etapas tardías de la infección activa células NK que son productoras de INF, citocina que promueve un ambiente inflamatorio que ayuda a la eliminación del hongo.

En el caso del receptor CR3 se ha descrito que los neutrófilos expresan este receptor de manera basal y que, además de usarlo para el reconocimiento de patógenos opsonizados, este receptor activa uno de los mecanismos efectivos en el control de las infecciones que es el complemento, como es el caso de la infección por *Cryptococcous neoformans*,[19,20] además, se sabe que en los neutrófilos este receptor también se une a ICAM1, que es una molécula de adhesión que se encuentra en los endotelios y que facilita el fenómeno de diapédesis.[21]

El aumento en la expresión de estos receptores, sugiere que podrían estar implicados en el reconocimiento de los actinomicetos por los neutrófilos y, por ende, en la activación de la célula, ya sea de manera directa por el receptor MRC1 que reconoce glucoproteínas y glucolípidos de la pared de los actinomicetos, o de bacterias opsonizadas para el caso del recono-

cimiento a través del receptor CR3, por lo que valdría la pena evaluar en etapas posteriores la funcionalidad de ambos receptores y la consecuencia biológica de su expresión.

CONCLUSIÓN

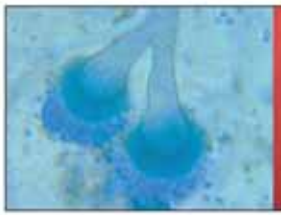
Los neutrófilos infectados con *N. brasiliensis* y *A. madurae* sobreexpresan el receptor de manosa MRC1; sin embargo, los niveles de expresión del receptor de complemento CR3 son bajos.

Agradecimientos

Este proyecto contó con financiamiento de la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, así como del CONACyT SEP/CB proyecto: 258735. APR, LECR y JICS son profesores perfil PRODEP-SEP; JLH es profesora con estímulo de EDI y COFAA-IPN; JLH y JICS son miembros del SNI-CONACyT.

REFERENCIAS

1. Nenoff P, van de Sande WW, Fahal AH, Reinel D, Schöfer H. Eumycetoma and actinomycetoma an update on causative agents, epidemiology, pathogenesis, diagnostics and therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29(10):1873-83.
2. Develoux M. Mycetoma and their treatment. J Mycol Med 2016;26(2):77-85.
3. Arenas-Guzman R, Fernandez-Martinez RF, Torres-Guerrero E, Garcia C. Actinomycetoma: An update on diagnosis and treatment. Cutis 2017;99:E11-E15.
4. López-Martínez R, Méndez-Tovar LJ, Bonifaz A, Arenas R, et al., Actualización de la epidemiología del micetoma en México. Revisión de 3,933 casos. Gac Med Mex 2013;149(5):586-92.
5. Palma RA, Castrillón RL, Padilla DC, Reyes FF. Caracterización histoquímica de micetomas por Actinomadura madurae, *Nocardia brasiliensis* y *Madurella mycetomatis*. Dermatol Rev Mex 2005;49:51-58.
6. Palma RA, Castrillón RL, Padilla DC, Rosas HL, Márquez C. Purificación y determinación de la estructura de los polisacáridos que forman el cemento de unión en granos de actinomicetomas ocasionados por *Actinomadura madurae* y *Nocardia brasiliensis*. Dermatol Rev Mex 2006;50:165-73.
7. Barker JN, Mitra RS, Griffiths CE, Dixit VM, Nickoloff BJ. Keratinocytes as initiators of inflammation. Lancet 1991;337(8735):211-4.
8. Wanke I, Steffen H, Christ C, Krismer B, et al. Skin commensals amplify the innate immune response to pathogens by activation of distinct signaling pathways. J Invest Dermatol 2011;131(2):382-90.
9. Deniset JF, Kubes P. Recent advances in understanding neutrophils. F1000Res 2016;5:2912.
10. Balderramas HA, Penitenti M, Rodrigues DR, Bachiega TF, et al. Human neutrophils produce IL-12, IL-10, PGE2 and LTB4 in response to *Paracoccidioides brasiliensis*. Involvement of TLR2, mannose receptor and dectin-1. Cytokine 2014;67(1):36-43.
11. Fujimoto K, Motowaki T, Tamura N, Aratani Y. Myeloperoxidase deficiency enhances zymosan phagocytosis associated with up-regulation of surface expression of CD11b in mouse neutrophils. Free Radic Res 2016;50(12):1340-1349.
12. Belkaid Y, Tamoutounour S. The influence of skin microorganisms on cutaneous immunity. Nat Rev Immunol 2016;16(6):353-66.
13. Dréno B, Araviiskaia E, Berardesca E, Gontijo G, et al, Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016;30(12):2038-2047.
14. Yang F, Feng C, Zhang X, Lu J, Zhao Y. The diverse biological functions of neutrophils, beyond the defense against infections. Inflammation 2017;40(1):311-323.
15. Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. Nat Rev Immunol 2011;11(8):519-31.
16. Witter AR, Okunnu BM, Berg RE. The Essential role of neutrophils during infection with the intracellular bacterial pathogen *Listeria monocytogenes*. J Immunol 2016;197(5):1557-65.
17. Warren E, Teskey G, Venketaraman V. Effector mechanisms of neutrophils within the innate immune system in response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. J Clin Med 2017; 6(2). pii: E15.
18. Astarie-Dequeker C, N'Diaye EN, Le Cabec V, Rittig MG, et al. The mannose receptor mediates uptake of pathogenic and nonpathogenic mycobacteria and bypasses bactericidal responses in human macrophages. Infect Immun 1999;67(2):469-77.
19. Futosi K, Fodor S, Mócsai A. Reprint of neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways. Int Immunopharmacol 2013;17(4):1185-97.
20. Sun D, Shi M. Neutrophil swarming toward *Cryptococcus neoformans* is mediated by complement and leukotriene B4. Biochem Biophys Res Commun 2016;477(4):945-51.
21. Kim GY, Lee YM, Kwon JH, Jun HS, Chou J. Glycogen storage disease type Ib neutrophils exhibit impaired cell adhesion and migration. Biochem Biophys Res Commun 2017;482(4):569-574.



Medical Mycology Course 2019

Institut Pasteur - Paris

March 18 - April 12, 2019

CO-DIRECTORS: Dea Garcia-Hermoso, PhD & Olivier Lortholary, MD-PhD

Language: English **Head of Practical Sessions:** D. Garcia-Hermoso

Audience: Microbiologists (MDs, PharmDs, PhDs & veterinarians)

Requirements: Technical skills in microbiology

Lectures, bench sessions & informal panel discussions will cover various aspects

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

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

FUNGAL: sexual and asexual reproduction, phylogeny, species identification, resistance mechanisms

MEDICAL: epidemiology, diagnostic criteria for infections due to common and emerging yeasts or filamentous fungi (including invasive and mucocutaneous infections, endemic mycoses), principles of therapeutic management, practical guidelines

Expected lecturers: A. Alanio (France), M. Arendrup (Denmark), T. Boekhout (The Netherlands), S. Bretagne (France), T. Calandra (Switzerland), A. Carvalho (Portugal),O. Cornely (Germany), M. Cuenca-Estrella (Spain), C. d'Enfert (France), J. Dupont (France), F. Dromer (France), J.-P. Gangneux (France), D. Garcia-Hermoso (France), J. Guillot (France), R. Hay (UK), V. Jullien (France), G. Jouvion (France), F. Lanternier (France), C. Lass-Flörl (Austria), F. Lamoth (Switzerland), O. Lortholary (France), J. Maertens (Belgium), P. Munoz (Spain), R. Piarroux (France), J. Quintin (France), M. Richardson (UK), V. Robert (The Netherlands), D. Sanglard (Switzerland), M. Sanguinetti (Italy), A. Stchigel (Spain), P. Verweij (The Netherlands).

Number of students: 20

Online registration: https://www.pasteur.fr/medical-mycology

Closing-date for applications: December 20th, 2018

Institut Pasteur

FUNDACIÓN Dermatitis Atópica

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

A-DERMA AVENA RHEALBA® Miembro fundador de la Fundación por la Dermatitis Atópica

EAU THERMALE Avène Miembro fundador de la Fundación por la Dermatitis Atópica

INSTITUTO DERMATOLÓGICO DE JALISCO "DR. JOSÉ BARBA RUBIO"

Instituto Nacional de Pediatría INP

Artículo original
Dermatol Rev Mex 2018 julio-agosto;62(4):301-305.

Dermatología
Revista mexicana

Dermatitis acneiforme severa asociada con la mala administración de corticoesteroides tópicos

Severe acneiform dermatitis associated with the misuse of topical corticosteroids.

Guadalupe Estrada-Chávez,[1,2,3] María de Guadalupe Chávez-López,[2,3] Roberto Estrada-Castañón[3]

Resumen

ANTECEDENTES: El acné y la dermatitis acneiforme son de las principales causas de consulta dermatológica. En términos clínicos, las lesiones son muy características y causan gran inconformidad estética, lo que hace que los pacientes frecuentemente se automediquen con numerosos productos inadecuados con corticoesteroides tópicos de alta potencia y con consecuencias en ocasiones irreversibles.

OBJETIVO: Determinar la existencia de dermatitis acneiforme relacionada con la administración de esteroides tópicos de alta potencia.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio prospectivo y observacional de pacientes del servicio de Dermatología del Hospital General de Acapulco, efectuado de octubre de 2016 a diciembre de 2017. Se incluyeron pacientes con dermatitis acneiforme complicada, asociada con la administración de esteroides de alta potencia. Se reportan las manifestaciones clínicas concomitantes.

RESULTADOS: Se incluyeron cinco pacientes que, secundario a erupciones papulares leves o moderadas, iniciaron la administración de corticoesteroides tópicos con betametasona, ya sea en forma continua o discontinua, con mejoría inicial, pero con agravamiento posterior del aspecto de las lesiones, que se manifestaron como dermatitis acneiformes, telangiectasias, atrofia cutánea e hirsutismo, entre otras. Todos los pacientes se trataron con derivados de las tetraciclinas y cuidados generales con alivio del cuadro clínico, pero con lesiones residuales tipo cicatrices atróficas.

CONCLUSIONES: La administración de corticoesteroides tópicos de alta potencia se asocia con la aparición de dermatitis acneiforme severa.

PALABRAS CLAVE: Acné; dermatitis acneiforme; corticoesteroides tópicos; betametasona.

Abstract

BACKGROUND: *Acne and acne eruptions are the main causes of dermatological consultation. Clinically, the lesions are very characteristic and cause great aesthetic dissatisfaction, which means that patients frequently self-medicate with numerous inappropriate products with high-potency topical corticosteroids and with sometimes irreversible consequences.*

OBJECTIVE: *To determine the presence of acne eruptions or acneiform dermatitis related to the use of high potency topical steroids.*

MATERIAL AND METHOD: *A prospective and observational study of patients of the dermatology service of Hospital General de Acapulco was carried out from October 2016 to December 2017 including patients with complicated acneiform dermatitis, associated with the use of high-potency steroids; there are also reported the associated clinical manifestations.*

RESULTS: *There were included five patients who, secondary to mild or moderate papular eruptions, started the use of topical corticosteroids with betamethasone either continuously or discontinuously, initially improving but with further aggravation of the appearance of the lesions, manifesting as acneiform dermatitis, telangiectasias, cutaneous atrophy and hirsutism, among others. All patients were treated with tetracycline*

[1] Instituto Estatal de Cancerología Dr. Arturo Beltrán Ortega, Secretaría de Salud, Guerrero. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guerrero.
[2] Hospital General de Acapulco, Secretaría de Salud, Guerrero.
[3] Dermatología Comunitaria México, AC.

Recibido: febrero 2018
Aceptado: abril 2018

Correspondencia
Guadalupe Chávez López
estradaguadalupe@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Estrada-Chávez G, Chávez-López MG, Estrada-Castañón R. Dermatitis acneiforme severa asociada con la mala administración de corticoesteroides tópicos. Dermatol Rev Mex. 2018 julio-agosto;62(4):301-305.

derivatives and general care with improvement of the clinical picture, but with residual lesions such as atrophic scars.

***CONCLUSIONS**: The use of high potency topical corticosteroids is associated with the development of severe acneiform dermatitis.*

***KEYWORDS**: Acne; Acneiform dermatitis; Topical corticostereoids; Betamethasone.*

ANTECEDENTES

El acné es el padecimiento más frecuente durante la adolescencia; *per se* es una enfermedad que causa gran inconformidad estética en la juventud,[1] lo que favorece que se inicie la administración de productos inapropiados.[2] El advenimiento mediático masivo de la prescripción y automedicación de los corticoesteroides ha encontrado la unión de dos factores ideales para producir complicaciones irreversibles inminentes ante el terrible potencial nocivo. Las consecuencias asociadas con la mala administración de estos medicamentos en una etapa tan lábil de la juventud genera gran variedad de manifestaciones clínicas que pueden ir desde el incremento leve en la cantidad de comedones hasta la formación severa de abscesos, pústulas y eritema persistente con cicatrices atróficas de manera secundaria.[3]

Si bien el acné incluye inflamación crónica de la unidad pilosebácea favorecida por la existencia de sebo y su obstrucción en el infundíbulo; aunado a la existencia de bacterias que de manera frecuente colonizan y proliferan a este nivel, las formas leves o moderadas podrían tratarse de manera habitual, aunque en algunos casos su tratamiento es complicado. Sin embargo, debido a que sobreviene con mayor frecuencia en la adolescencia, también hay renuencia a la higiene y a las indicaciones dadas ya sea por parte de los familiares directos o incluso por parte del médico tratante. Esto hace que el riesgo de automedicación sea alto porque con la esperanza de obtener resultados a corto plazo, la administración de medicamentos con alto potencial antiinflamatorio incrementa el riesgo de la reutilización y la recomendación de boca en boca, sin considerar los efectos secundarios relacionados con los esteroides de alta potencia.[4]

El objetivo de este estudio es identificar los datos clínicos, severidad y grado de afección, así como el riesgo de atrofia secundaria en la cara asociado con la exacerbación de los cuadros clínicos de acné y dermatitis acneiforme, que sobrevienen posterior a la automedicación.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo y observacional que incluyó pacientes atendidos en el servicio de Dermatología del Hospital General de Acapulco de octubre de 2016 a diciembre de 2017 con dermatitis acneiforme complicada en forma severa secundaria a la administración inadecuada de corticoesteroides tópicos.

RESULTADOS

Se incluyeron cinco pacientes, cuatro de ellos del sexo femenino (**Figura 1**), con edades entre 16 y 22 años, todos refirieron haber iniciado con lesiones tipo acné; cuatro tenían antecedente de consumo de multivitamínicos con complejo B.[5]

Figura 1. Eritema importante en la base de las lesiones y diseminación en áreas no habituales de acné, asociado con la administración prolongada de corticoesteroides tópicos.

Todos los pacientes iniciaron la administración de corticoesteroides; tres de ellos por recomendación, automedicándose y sólo en dos casos fue por indicación de médico general que no especificó el tiempo de duración de la aplicación del medicamento con diagnóstico referido de "intoxicación", con aplicación diaria en las noches por periodos continuos o semicontinuos de 4 a 12 semanas aproximadamente o incluso tres veces al día en búsqueda de una respuesta rápida.

Todos los pacientes tenían exacerbación asociada con la suspensión súbita del corticoesteroide, que causó eritema, edema, pústulas, comedones abiertos y cerrados y seborrea intensa.

La severidad del cuadro clínico se expone usando una clasificación general en relación con el número de lesiones. Se observó eritema importante en la base de las lesiones pápulo-pustulares, abscesos, comedones, descamación discreta, costras hemáticas, costras melicéricas pequeñas y piel seborreica (**Figuras 1 a 3**). Todos los casos se trataron con derivados de las tetraciclinas para reducir el cuadro clínico de las lesiones acneiformes, jabones antiseborreicos y sulfato de cobre como antiséptico-secante tópico, peróxido de benzoilo a 5% y clindamicina tópica (**Figura 4**). Debido a sus actividades domésticas o laborales ningún paciente podía suspender la exposición directa o indirecta a la luz solar, por lo que no se prescribieron retinoi-

Figura 2. Múltiples pápulo-pústulas, abscesos y eritema moderado 10 días después de haber suspendido la administración de corticoesteroides tópicos de alta potencia.

Figura 3. Paciente de 16 años de edad con numerosas pústulas, costras melicéricas y eritema en la base de las lesiones por administración prolongada de betametasona combinada.

Figura 4. Cicatrices atróficas e hiperpigmentación residual posterior al tratamiento.

des por el riesgo de irritación secundaria, además de la posible exacerbación de las lesiones.

DISCUSIÓN

La venta de medicamentos en México no está regulada y hay escasos medicamentos limitados a prescripción con un efecto relativo;[6] por ello hay un número creciente relacionado con la automedicación de diversas enfermedades dermatológicas; éstas están incluidas entre las primeras causas de consulta externa, por lo que los pacientes tienden a consultar en medicina general,[7] pero en caso de no observar mejoría o tener recaídas de su padecimiento muy frecuentemente los pacientes recurrirán a la automedicación del producto que originalmente fue indicado, tratando de evitar acudir a consulta de seguimiento porque implica el trámite burocrático necesario en las diversas instituciones o servicios de salud o, en caso de tratamiento por medio privado, la restricción económica para el seguimiento por los gastos que genera la atención médica. Por tanto, no es de extrañar que estemos observando el importante incremento en el número de casos vinculados con la mala administración de corticosteroides.[8] Aunado a lo anterior, hay un bombardeo mediático con publicidad constante y por diversas vías, ya sea por televisión, incluidos programas con alto índice de audiencia entre amas de casa, publicidad en las farmacias y en autobuses para la aplicación y automedicación de este tipo de medicamentos.

En términos clínicos, observar alivio inicial del cuadro clínico o de sus síntomas favorece la

administración posterior o la recomendación de boca en boca de este tipo de medicamentos. Asimismo, es importante considerar que los pacientes durante la adolescencia son mucho más susceptibles y conscientes de la imagen corporal e incluso severamente autocríticos en relación con su aspecto,[9] porque asociado con el uso de tecnología y los programas fotográficos que mejoran el aspecto de la piel o rostro, los pacientes no son tolerantes a la más mínima lesión, sin estar advertidos de que el inicio de la aplicación de los corticoesteroides se convertirá en un círculo vicioso en su problema de piel. En todo caso, los medios electrónicos o el uso de redes sociales podrían utilizarse de manera positiva con aportaciones constructivas o educativas para la población general.[10]

Por lo anterior insistimos en que el control de los medicamentos como los esteroides de alta potencia[11] es de vital importancia para evitar complicaciones futuras y mayor dispendio de recursos en salud, además de la educación médica continua de los médicos generales que son los encargados de la atención de primer contacto y que, al estar conscientes de su administración indicada, así como de los riesgos potenciales en caso de no hacer una advertencia y especificación del tiempo de duración, así como la no automedicación permitirán a futuro reducir los riesgos de complicaciones y corticoestropeo.[12]

Independientemente de la labor que se haga a nivel de salud, ya sea en instituciones o por programas educativos para todo el personal de salud, es nuestro deber como médicos hacer las notificaciones pertinentes a través de los programas de farmacovigilancia (www.cofepris.gob.mx), porque la modificación y actualización de la Ley General de Salud permiten, ya sea en la práctica institucional, privada o incluso el mismo paciente, dar aviso cuando algún producto, medicamento o terapia alternativa causa cualquier tipo de efecto adverso.

REFERENCIAS

1. Misery L. Consequences of psychological distress in adolescents with acne. J Invest Dermatol 2011;131(2):290-2.
2. Corey KC, Cheng CE, Irwin B, Kimball AB. Self-reported help-seeking behaviors and treatment choices of adolescents regarding acne. Pediatr Dermatol. 2013 jan-feb; 30(1):36-41. Doi:10.0000/j.1525-1470-2012-01807.x.
3. Abraham A, Roga G. Topical steroid-damaged skin. Indian J Dermatol 2014;59(5):456-459.
4. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucococrticosteroids. J Am Acad Dermatol 2006 Jan;54(1):1-15;quiz 16-8.
5. Balta I, Ozuguz P. Cutan Ocul Toxicol. Vitamin B12-induced acneiform eruption. 2014 Jun;33(2):94-5. Doi:10.3109/15569527.2013.808657.
6. Santa-Ana-Tellez Y, Mantel-Teeuwisse AK, Dreser A, Leufkens HGM, Wirtz VJ. Impact of over-the counter restrictions on antibiotic consumption in Brazil and Mexico. Fredericks DN, ed. PLoS ONE 2013;8(10):e75550.
7. Estrada-Chávez GE, Estrada CR, Chávez LG, et al. Estudio preliminar de la prescripción indiscriminada de corticoesteroides tópicos en medicina general. Dermatol Rev Mex 2013;57:461-463.
8. Estrada-Chávez G, Chávez-López G, Reyes-Chávez A, Estrada R. Estrías severas por mal uso de corticoesteroides. Dermatol Rev Mex 2017;61(4):269-274.
9. Gieler U, Gieler T, Kupfer JP. Acne and quality of life – impact and management. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015 Jun;29 Suppl 4:12-4. Doi:10.1111/jdv.13191
10. Karimkhani C, Connet J, Boyers L, Quest T, Dellavalle RP. Dermatology on instagram. Dermatol Online J 2014 Jul 15;20(7).pii:13030/qt1g178w9.
11. Estrada-Castañon R, Estrada-Chavez G, Chavez-Lopez G. Corticoesteroides tópicos de alta potencia. Medicamentos en busca de regulación. Dermatol Rev Mex 2017; 61(6):439-440.
12. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Golts RW, et al. Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. J Am Acad Dermatol 1996;35:615-9.

FUNDACIÓN Dermatitis Atópica

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

A-DERMA AVENA RHEALBA® Miembro fundador de la Fundación por la Dermatitis Atópica

EAU THERMALE Avène Miembro fundador de la Fundación por la Dermatitis Atópica

INSTITUTO DERMATOLÓGICO DE JALISCO "DR. JOSÉ BARBA RUBIO"

Instituto Nacional de Pediatría INP

Artículo de revisión
Dermatol Rev Mex 2018 julio-agosto;62(4):306-317.

Dermatología
Revista mexicana

Tratamiento del acné en mujeres embarazadas

Acne treatment in pregnant women.

Ana Karla Díaz-Noriega,[1] María Guadalupe Domínguez-Ugalde[2]

Resumen

El acné es una de las principales causas de atención dermatológica, en la población femenina inicia en promedio a los 12 años y se vuelve más severo a los 16 o 17, en ocasiones prevalece después de la adolescencia convirtiéndose en un problema en la edad fértil; durante la gestación existen factores inmunológicos y cambios hormonales que pueden propiciar el acné, las pacientes con antecedente de acné en la pubertad tienen mayor riesgo de padecerlo durante la gravidez, que tiende a empeorar durante el tercer trimestre del embarazo como resultado del aumento de andrógenos. En este periodo las lesiones tienden a ser más inflamatorias y, a menudo, con daño en el tronco. El tratamiento durante el embarazo es un reto porque la mayor parte de los productos están contraindicados o no cuentan con estudios controlados adecuados. En esta revisión encontramos que la administración de medicamentos durante la gestación debe ser únicamente en casos estrictamente necesarios, siempre con base en la absorción sistémica de los agentes tópicos, restringiendo la aplicación cutánea a la menor área posible; se recomiendan el ácido azelaico, el peróxido de benzoilo solos o combinados con clindamicina y de forma oral los antibióticos sugeridos son eritromicina, amoxicilina o cefalexina, de preferencia en ciclos de 4 a 6 semanas porque no se dispone de evidencia de mayor temporalidad.

PALABRAS CLAVE: Acné; embarazo; fármacos; antibióticos.

Abstract

Acne is one of the main causes of dermatological attention, in the female population it starts on average at 12 years old and it becomes more severe at 16 or 17, sometimes it prevails after adolescence becoming a problem in the fertile age; during pregnancy there are immunological factors and hormonal changes that can lead to acne, patients with a history of acne at puberty are at increased risk of acne during pregnancy, which tends to worsen during the third trimester of pregnancy as a result of increased androgens. In this period the lesions tend to be more inflammatory and often with damage to the trunk. Treatment during pregnancy is a challenge because most of the products are contraindicated or do not have adequate controlled studies. In this review we found that the administration of drugs during pregnancy should only be in strictly necessary cases, always based on the systemic absorption of topical agents, restricting the cutaneous application to the smallest possible area; azelaic acid, benzoyl peroxide alone or combined with clindamycin are recommended and orally the suggested antibiotics are erythromycin, amoxicillin or cephalexin, preferably in cycles of 4 to 6 weeks because evidence of greater temporality is not available.

KEYWORDS: *Acne; Pregnancy; Drugs; Antibiotics.*

[1] Médico residente de cuarto año de Dermatología.
[2] Médico adscrito al Servicio de Dermatología.
Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, SSCM, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2017

Aceptado: enero 2018

Correspondencia
María Guadalupe Domínguez Ugalde
77magu@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Díaz-Noriega AK, Domínguez-Ugalde MG. Tratamiento del acné en mujeres embarazadas. Dermatol Rev Mex. 2018 julio-agosto;62(4):306-317.

ANTECEDENTES

El acné es una de las tres principales causas de consulta dermatológica, afecta a adolescentes y adultos, es un trastorno de la unidad pilosebácea con cuatro factores fisiopatológicos principales: seborrea, hiperqueratinización, colonización folicular por *Propionibacterium acnes* y la liberación de mediadores inmunológicos, que resultan en lesiones inflamatorias, no inflamatorias y residuales; las inflamatorias se caracterizan por pápulas, quistes y nódulos, las no inflamatorias por comedones y las residuales por manchas y cicatrices, que en ocasiones llevan a deformar el rostro, afectando física y psicológicamente a los pacientes. Inicia principalmente a la edad de 12 a 14 años, incluso antes en mujeres, es más severo a los 16-17 años en este mismo grupo. Se ha demostrado que la enfermedad posadolescencia predomina en mujeres, siendo un problema común que enfrentan las embarazadas.[1-6]

A pesar de ser una de las dermatosis más frecuentes y de la existencia de numerosas guías nacionales e internacionales para su tratamiento, contamos con pocas recomendaciones que hagan referencia al tratamiento de esta enfermedad durante el embarazo, por lo que la prescripción es un reto dermatológico, porque las opciones más utilizadas y efectivas están contraindicadas. El arsenal de tratamiento es limitado y no existen estudios controlados al respecto, su administración está basada en estudios observacionales y animales, por lo que consideramos de utilidad realizar una revisión de la bibliografía con un enfoque práctico, seguro, eficaz y disponible en México.

En pacientes que están planeando embarazarse o que ya lo están, esta enfermedad de la piel puede ser particularmente molesta, por los cambios fisiológicos, así como la naturaleza impredecible del acné durante esta etapa. Esta enfermedad a menudo se alivia durante el primer trimestre, pero puede empeorar en el tercero como resultado del aumento de las concentraciones de andrógenos y de los efectos de éstos en la producción de sebo, además de los cambios inmunológicos concomitantes con el embarazo. Las lesiones inflamatorias tienden a ser más frecuentes que las no inflamatorias, a menudo con afectación extendida al tronco. Las personas con antecedentes de este padecimiento son más propensas a padecerlo en la gravidez.[2,4]

Tratamiento tópico del acné leve a moderado

Es de suma importancia conocer la absorción sistémica y las categorías de riesgo de las sustancias prescritas en el tratamiento del acné porque deben considerarse durante el embarazo (**Anexo 1**).

Peróxido de benzoilo (categoría C del embarazo)

Está indicado para el control de la enfermedad desde 1979.[7] En la actualidad tiene grado de recomendación A de efectividad y nivel de evidencia I-II, por lo que es un medicamento de primera línea en el tipo comedónico y en el inflamatorio.[8] Cerca de 5% se absorbe sistemáticamente y se metaboliza completamente en ácido benzoico, un aditivo alimentario. La exposición al ácido benzoico en la dieta es mayor que la que resulta de su aplicación cutánea.[9,10] Debido a la depuración renal rápida, no se espera toxicidad y el riesgo de malformaciones congénitas es teóricamente nulo. Tiene propiedades antimicrobianas, comedolíticas y antiinflamatorias. Hasta la fecha, la resistencia de *P. acnes* al peróxido de benzoilo no se ha identificado y ayuda a prevenir la aparición de ésta cuando se administra en conjunto con antibióticos tópicos. Se considera seguro durante el embarazo.[2,4]

Ácido azelaico (categoría B del embarazo)

Los estudios en animales no han demostrado teratogenicidad, pero no existen datos humanos. El ácido azelaico es un ácido dicarboxílico de origen natural con propiedades bactericidas frente a *P. acnes* y *S. epidermidis*, sin reporte de resistencias bacterianas. La acción antiinflamatoria deriva de su capacidad de reducir los radicales superóxido e hidroxilo, también actúa como agente comedolítico, no es fototóxico y, además, puede disminuir la hiperpigmentación posinflamatoria porque inhibe la tirosinasa. Tiene grado de recomendación de acuerdo con la guía para el tratamiento del acné de la Academia Americana de Dermatología tipo A, con nivel de evidencia I.[7,8] No hay reportes de resistencia de *P. acnes*. Después de la aplicación tópica, aproximadamente 4% del fármaco se absorbe sistémicamente.[2] Es mínimamente distribuido en la leche.[8]

Ácido salicílico (categoría C del embarazo)

Es un beta hidroxiácido, que tiene propiedades antisépticas, antiinflamatorias, seborreguladoras bacteriostáticas y queratolíticas (a 3-6%), tiene grado de recomendación B y nivel de evidencia II contra el acné.[8] No hay estudios de su administración en embarazadas; sin embargo, se ha prescrito en el medio dermatológico durante décadas sin evidencia de malformaciones congénitas, se administra para tratar el acné en la edad pediátrica.[7] De manera sistémica dosis bajas de ácido acetil salicílico se indican para la prevención de preeclampsia, corroborando su seguridad;[4] sin embargo, tras la administración sistémica, los embriones de rata han resultado con alteraciones congénitas. El riesgo teratogénico humano es bajo, si la aplicación está restringida a áreas localizadas, de no más de 20% de la superficie corporal, a concentraciones menores a 5%, por tiempo limitado. La aplicación generalizada de ácido salicílico en cantidades altas sobre la piel hiperqueratósica ha dado como resultado casos de salicilismo, pero no existe comunicación de daños causados por productos antiacné.[2]

Ácido glicólico (categoría N del embarazo)

Es el más prescrito de los alfa hidroxiácidos, proveniente de la caña de azúcar. Su administración durante el embarazo aún no está clasificada, ningún informe publicado muestra efectos adversos durante este periodo. Las dermoabrasiones de ácido glicólico pueden conducir a epidermólisis subcorneal, eliminando así la obstrucción folicular. La bibliografía ha demostrado alivio del acné inflamatorio y comedónico, aunque los comedones cerrados pueden ser más lentos para responder. También tiene los beneficios añadidos de mejorar los cambios posinflamatorios y aumentar la absorción cutánea de otros agentes tópicos.[2,7]

Retinoides tópicos (categoría C del embarazo)

Son derivados de la vitamina A y se han prescrito contra este padecimiento desde 1960, con grado de recomendación A y nivel de evidencia I-II. En México contamos con adapaleno y tretinoína únicamente, que son categoría C del embazaro. El tazaroteno se considera X, contraindicado, debido a los defectos congénitos comúnmente relacionados con la administración de isotretinoína. Por tanto, debido a su potencial para altas concentraciones sistémicas mediante la administración tópica, en la actualidad se encuentra fuera del mercado del país.

El primer caso posible de evento adverso fetal secundario a retinoides tópicos se describió en 1980. La Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos recibió tres reportes de madres expuestas, cuyos recién nacidos padecieron holoprosencefalia; sin embargo, el registro de EUROCAT no logró confirmar esta asociación.

Hasta la fecha cinco estudios epidemiológicos no han logrado corroborar este vínculo, existen diversas publicaciones, incluso metanálisis acerca de la administración de adapaleno y tretinoína de aplicación cutánea, en las que no se observa relación con mayor riesgo de malformaciones que en la población general. Se cree que esto se debe a la pequeña cantidad que se absorbe, pero hasta el momento tampoco puede recomendarse su prescripción porque los tamaños muestrales no permiten su justificación.[2,4,11]

Tretinoína tópica (categoría C del embarazo)

Potente teratógeno; sin embargo, se ha descrito que se requiere cierta cantidad endógena excesiva para la expresión genética y alteración del desarrollo embrionario, en animales se han reportado entre 80 y 2000 veces la dosis tópica humana recomendada. La absorción máxima de la piel es de 33%, el porcentaje materno estimado absorbido de 1 g en una concentración de tretinoína a 0.1% es aproximadamente 1/7 del porcentaje de vitamina A, esta cantidad equivale a la presente en los complementos vitamínicos prenatales. El 80% del medicamento a 0.1% permanece sobre la piel. En la actualidad existen cinco reportes de malformaciones congénitas compatibles con la embriopatía retinoidea, vinculadas con la administración de este retinoide durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, los estudios clínicos más grandes indican que la tretinoína tópica no se relaciona con defectos de nacimiento mayores o menores del promedio de la población. A pesar de esto, su prescripción es controvertida, se recomienda evitarla durante esta etapa, especialmente en el primer trimestre. Aún no hay información disponible de la cantidad segura de tiempo después del cese de tratamiento antes de la concepción.[4,11,12]

Adapaleno (categoría C del embarazo)

No existen publicaciones concluyentes de mayor riesgo de malformaciones o abortos con la admistración de adapaleno *vs* población general, se considera compatible con la lactancia debido a su baja absorción sistémica.[4] Contamos con un caso descrito de origen francés en 1997, vinculado con la administración a 0.1% un mes antes y hasta las 13 semanas de gestación, con anoftalmia fetal, por lo que se interrumpió el embarazo y se confirmó esta ausencia *postmortem*.[11]

Resorcina o resorcinol (categoría N del embarazo)

Es un derivado hidroxibencénico con propiedades antipruriginosas (en concentraciones 1-2%), antisépticas, antifúngicas y antiseborreicas (3-5%), queratolíticas (5-10%) y exfoliativas (> 10%). Se absorbe parcialmente por la piel y se elimina, en parte, por la orina. Su principal efecto adverso es de hiperpigmentación, pero hay casos descritos de metahemoglobinemia, cianosis, convulsiones, alteraciones renales y muerte. Aun cuando se ha prescrito desde hace muchos años la evidencia es escasa.[8]

Azufre precipitado (categoría N del embarazo)

Se obtiene a partir del azufre sublimado, proveniente del azufre nativo mineral, se desconoce su mecanismo de acción, probablemente interviene en la interacción de este elemento con la cisteína dentro de los queratinocitos, es antiseborreico (en concentraciones de 4-5%), queratolítico (5-10%). La evidencia de su eficacia en la bibliografía es poca. Su prescripción en el embarazo no está publicada.[8]

Antibióticos tópicos

Clindamicina y eritromicina (categoría B del embarazo). Se han prescrito durante décadas para el tratamiento del acné inflamatorio; la eritromicina y la clindamicina son los dos más prescritos, con grado de recomendacion tipo A en la guía de la Academia Americana de Derma-

tología. Ambos se clasifican en la categoría B, la aplicación a corto plazo es segura. No se dispone de pruebas con administración crónica. Estos antibióticos reducen la cantidad de *P. acnes* en el folículo sebáceo al inhibir la síntesis de proteínas bacterianas y, por tanto, suprimir las lesiones inflamatorias. La combinación con peróxido de benzoilo disminuye la aparición de la resistencia bacteriana y mejora la eficacia, también con grado de recomendación tipo A.[2,8] En la actualidad sólo contamos con presentaciones tópicas de clindamicina en gel y esta misma en combinación con peróxido de benzoilo a 5%.

Tratamiento oral del acné inflamatorio moderado a severo

Algunos pacientes no responden satisfactoriamente con terapias tópicas. Los tratamientos orales se reservan principalmente para estos pacientes.

Los antibióticos orales alivian el acné inflamatorio al inhibir el crecimiento de *P. acnes* en la unidad pilosebácea. Los más prescritos para pacientes que no están embarazadas incluyen doxiciclina, minociclina, eritromicina, azitromicina, cefalexina y trimetoprim-sulfametoxazol. Debido al aumento de la resistencia bacteriana, se recomienda combinar con peróxido de benzoilo, limitar la administración de antibióticos orales a la duración más corta posible, evitar la administración de antibióticos orales como tratamiento de mantenimiento, evitar el cambio de antibióticos orales; si un antibiótico oral ha demostrado ser eficaz en el pasado, debe prescribirse de nuevo. La prescripción en el embarazo debe hacerse únicamente cuando es estrictamente necesario.[2]

Macrólidos

Tienen grado de recomendación A y nivel de evidencia II-1; sin embargo, no están aprobados por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) para tratar este padecimiento. Su prescripción es *off-label* y no se recomiendan como monoterapia.[8] Se ha visto que su eficacia es menor a la de las tetraciclinas; sin embargo, son una alternativa en el embarazo, cuando los manejos tradicionales no pueden prescribirse.[7,13]

Eritromicina (categoría B del embarazo)

El fármaco en dosis única atraviesa escasamente la barrera placentaria, por lo que resulta en concentraciones bajas en el tejido fetal. Se considera generalmente seguro durante cualquier trimestre cuando se administra durante pocas semanas. Una de sus principales indicaciones es para la erradicación de clamidia durante la gestación, puede considerarse el antibiótico de elección para el tratamiento del acné inflamatorio severo en este grupo. Sin embargo, no se ha estudiado su administración a largo plazo (mayor a seis semanas).[2,4] Anteriormente se habían relacionado malformaciones cardiacas con la toma del medicamento durante el primer trimestre, específicamente de la semana 7 a la 8, pero en el estudio realizado por Romøren, en Noruega, esto se descartó, sugiriendo la toma de ácido fólico y suspender el tabaquismo para la adecuada embriogénesis.[14] La recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para estas pacientes es únicamente el suplemento de hierro y ácido fólico, no así de multivitamínicos. Sin embargo, sabemos que esta práctica es frecuente. Recordemos también que la vitamina B se ha vinculado con dermatitis acneiforme, principalemnte en sus isoformas B_2 (riboflavina), B_6 (pirodoxina) y B_{12} (cianocobalamina).[6,15] En situaciones especiales pueden administrarse complementos sin vitamina B, como Bioprotect® que contiene vitaminas (A, C y E) y minerales (manganeso, cobre, cinc y selenio), esto debe considerarse con el médico general o ginecólogo encargado del seguimiento de la madre y el feto, para valorar las necesidades nutricionales.[16]

El estolato de eritromicina se vincula con hepatotoxicidad durante el segundo trimestre en 10% de los embarazos, por lo que no debe prescribirse (Eritroveinte®). Podemos prescribir sin este riesgo en su forma base (Ilosone®) o en etinilsuccionato (Estedi®, Eritrogobens®, Pantomicina®).

Durante la lactancia se contraindica por el riesgo de estenosis pilórica en las primeras dos semanas de vida del recién nacido.[4]

Azitromicina (categoría B del embarazo)

También del grupo de los macrólidos, los estudios en animales han demostrado que la azitromicina atraviesa la placenta sin causar efectos negativos al feto, se considera compatible para estos casos, pero tiene menos datos de seguridad disponibles que la eritromicina y es más costosa.[2,4] No existe dosis estandarizada; sin embargo, se encontró una respuesta favorable, no inferior, con dosis en pulsos de 500 mg/d durante tres días consecutivos semanales por un mes y posteriormente 250 mg en dosis única mensual durante ocho semanas más en comparación con tetraciclina en la misma dosis.[17]

Amoxicilina (categoría B del embarazo)

Pertenece a la clase de las aminopenicilinas. Es uno de los principales antibióticos orales prescritos en el embarazo, la dosis establecida es de 250 mg dos veces al día y hasta 500 mg tres veces al día. Su prescripción en el primer trimestre puede aumentar el riesgo de paladar hendido. Puede indicarse sola o en combinación con otros agentes en caso de resistencia. Los efectos secundarios gastrointestinales, como náusea y vómito, son frecuentes.[2,9] Es segura durante la lactancia.[8]

Cefalexina (categoría B del embarazo)

Es una cefalosporina de primera generación, con propiedades antiinflamatorias. No se ha relacionado con defectos fetales en animales; sin embargo, sólo contamos con datos no controlados en humanos.[9] Aunque es eficaz como agente anti-acné, con reportes de 78% de mejoría clínica, existe cierta preocupación acerca del desarrollo de resistencia en *Staphylococcus*.[2] La dosis en adultos es de 500 mg dos veces al día, no se encontró posología específica para gestantes. Carece de riesgo importante en la lactancia. Interactúa con sales de cinc.[4,8]

Trimetoprim (categoría C)

Actúa como antagonista de folato, por lo que no se recomienda su prescripción en embarazadas, a menos que no exista otra opción y que el beneficio supere el riesgo. Un estudio reciente mostró que la exposición a trimetoprim durante el primer trimestre se asoció con un riesgo dos veces mayor de aborto.[2,9]

Tetraciclinas (categoría D)

Los estudios en animales han revelado evidencia de toxicidad embrionaria y fetotoxicidad, incluyendo efectos tóxicos en los dientes fetales y el hueso. La tetraciclina se une al ortofosfato de calcio y, por tanto, se deposita activamente en los dientes y huesos. En la dentadura el depósito del fármaco es permanente, lo que hace que los dientes deciduos de los niños expuestos al medicamento después de la semana 20 de gestación se vuelvan amarillos y se oscurezcan con el tiempo. En los huesos da lugar a disminución en el tamaño fetal y el crecimiento del peroné, especialmente con la administración crónica. Otros fármacos anti-acné de la misma clase son doxiciclina (categoría D), minociclina (categoría D), limeciclina (categoría N) y oxitetraciclina (categoría D).[4,9] **Cuadro 1**

Nota: No se conocen los efectos de la administración crónica de estos antibióticos en el feto. Se necesitan más estudios para establecer la

Cuadro 1. Categoría de riesgo de los medicamentos tópicos más importantes

Medicamento tópico	Categoría del embarazo	Datos de relevancia	Nombre comercial
Ácido azelaico	Categoría B	Estudios animales sin teratogenicidad. No existen datos en humanos	Finacea gel 15%
Clindamicina tópica 1%	Categoría B		Cutaclin, Clidets Dalatina T, Dalacin T
Peróxido de benzoilo 2.5 y 5%	Categoría C, 5% se absorbe sistémicamente	Depuración renal rápida, no se espera toxicidad sistémica, riesgo de malformaciones congénitas teóricamente nulo	Benzac ac gel, Oxy, Benzaderm Clearasil piel sensible 5%
Ácido salicílico	Categoría C	Bajo riesgo con administración restringida. Nunca > 20% SC, tiempo limitado, concentraciones < 5%	
Tretinoína tópica	Categoría C, cinco casos de malformaciones relacionadas	Requiere una cantidad endógena excesiva para la expresión genética y alteración embrionaria. Evitar en el primer trimestre	Retin A gel 0.025, 0.05%
Combinados			
Peróxido de benzoilo 5% + clindamicina tópica 1%	Categoría C	Disminuye la resistencia de *P. acnes* en acné inflamatorio	Indoxyl duosigth

SC: superficie corporal.

duración recomendada de estos tratamientos. Esta consideración debe ponderarse contra la severidad del acné y las terapias tópicas alternativas. Debe limitarse a los segundos y terceros trimestres, después de la finalización de la organogénesis, con duración limitada del tratamiento, de cuatro a seis semanas.

Corticoesteroides orales (categoría C)

Se prescriben principalmente para tratar el acné severo nódulo-quístico o fulminante, que es resistente al tratamiento antibiótico. Se prefiere prednisona debido a que las enzimas placentarias limitan parcialmente el paso al embrión. Sin embargo, se ha asociado con paladar hendido en las primeras 12 semanas de gestación, parto prematuro, ruptura prematura de membranas, aumento en las tasas de aborto espontáneo, retraso del crecimiento intrauterino, así como hipertensión, preeclampsia y eclampsia en la madre. Se sugiere una dosis de 7.5 mg/día y nunca mayor a 20 mg/día, en un curso menor a un mes.[2,9]

Gluconato de cinc (categoría N)

El sulfato de cinc se considera un fármaco de categoría C de la FDA, mientras que el gluconato de cinc no se ha clasificado formalmente. Los estudios en animales y en seres humanos no han revelado aumento de los riesgos de malformaciones fetales o daño fetal a dosis menores de 75 mg/d. La OMS refiere que la administración de cinc puede contribuir a la reducción de partos prematuros. El cinc tiene propiedades antibacterianas, antiinflamatorias y antiseborreicas. Se ha demostrado que es eficaz en el acné inflamatorio, cuando se prescribe solo o en combinación con otros de los agentes mencionados. La ingesta dietética recomendada de cinc elemental es de 30-150 mg diarios, durante el embarazo es de 11 mg/día. Los efectos secundarios potenciales incluyen náusea y vómito, generalmente son dosis-dependientes y transitorios (**Cuadro 2**).[2,4]

Isotretinoína (categoría X)

Retinoide oral y potente teratógeno. Hay múltiples reportes de casos de alteraciones fetales

Cuadro 2. Categoría de riesgo de los medicamentos sistémicos más importantes

Medicamento vía oral	Dosis	Datos de relevancia	Nombre comercial
Eritromcina (categoría B)	250-500 mg 2-4 veces al día	Segura en cualquier trimestre si se administra menos de seis semanas, no prescribir en lactancia	Ilosone, Estedi, Pantomicina
Azitromicina (categoría B)	NEDE Pulsos: 500 mg/día 3 días/semana por 4 semanas + 250 mg DU/mes por 2 meses	Atraviesa la barrera placentaria sin causar efectos negativos al feto, compatible con embarazo. Prescripción *off-label*	Macrozit, Zitromax, Truxa, Azibiot
Amoxicilina (categoría B)	250 mg dos c/12 h hasta 500 mg c/8 h	Principal antibiótico oral prescrito en el embarazo, su administración en el primer trimestre puede aumentar el riesgo de paladar hendido	Amoxil, Penamox
Cefalexina (categoría B)	NEDE 500 mg 2 c/12 h Interactúa con sales de cinc	No relacionado con defectos fetales animales, contamos con estudios no controlados en humanos sin teratogenicidad. Cuidar de resistencia de *Staphylococcus*	Keflex, Ceporex, Naxifelar
Prednisona (categoría C) acné severo nódulo-quístico fulminante	A partir del segundo trimestre 7.5 mg/día o menor Nunca mayor a 20 mg/día, en un curso menor a un mes	Se ha vinculado con paladar hendido, parto prematuro, ruptura prematura de membranas, aborto espontáneo, retraso del crecimiento intrauterino, hipertensión, preeclampsia y eclampsia	Meticorten, Norapred, Nosipred
Gluconato de cinc (categoría N)	NEDE 30-75 mg/día	No se ha revelado aumento de los riesgos de anomalías fetales	

NEDE: no existe dosis estandarizada.

relacionadas con retinoides por esta vía. El síndrome de embriopatía retinoidea secundario a isotretinoína incluye malformaciones del sistema nervioso central, como hidrocefalia y agenesia del vermis cerebeloso, anomalías craneofaciales, como anotia, microtia, hipoplasia tímica y defectos cardiovasculares, con deformación de los grandes vasos. Se cree que actúa en la diferenciación y en la migración cefálica de las células de la cresta neural. En un estudio de 154 embarazos humanos expuestos a isotretinoína se practicaron 95 abortos electivos; de las restantes 59 gestaciones, 26 fetos no tuvieron malformaciones importantes, hubo 12 abortos espontáneos y 21 niños malformados con el patrón característico. Después de la exposición fetal a isotretinoína, el aborto espontáneo ocurre en 20 a 40% y el riesgo de malformación fetal es de 20 a 35%. En los recién nacidos sin malformación, 30% tiene dificultades de aprendizaje y 60% obtiene puntuación baja en las pruebas neuropsicológicas. El momento más crítico para la exposición a isotretinoína es de la semana 2 a la 5 después de la concepción. Debemos asesorar a las mujeres en edad fértil a utilizar dos formas de anticoncepción mientras estén en tratamiento con isotretinoína y por lo menos un mes después de la interrupción del tratamiento.

Aún no se sabe si existe excreción durante la lactancia; sin embargo, como otros retinoides se excretan en ese periodo, se cree que la isotretinoína se encontrará de manera similar en la leche, por lo que se aconseja que no debe prescribirse durante este periodo. No hay ninguna recomendación acerca del tiempo después del tratamiento en el que está contraindicado amamantar.

La información del producto y el Servicio de Información Teratológica reportan que no hay informes de toxicidad neonatal vinculada con la exposición de la pareja masculina. Los estudios no han identificado ninguna influencia en la espermatogénesis durante seis meses de administración; sin embargo, en modelos animales se ha encontrado inhibición y degeneración testicular, en humanos se ha encontrado que este medicamento influye positivamente en la fertilidad, aumentando la concentración de espermatozoides y la motilidad. La información del producto indica que las concentraciones de isotretinoína son demasiado bajas para causar daño al feto, por lo que no se recomienda la anticoncepción en este caso.[12]

Fototerapia con luz azul-violeta y luz roja

Se piensa que funciona a través de la absorción de luz por las porfirinas producidas por *P. acnes*, lo que conduce a la activación de la porfirina, produciendo radicales libres que son muy reactivos y tienen la capacidad de provocar la muerte bacteriana. La luz roja activa porfirinas en menor medida que la luz azul, pero penetra más profundo en la piel, debido a que utiliza una longitud de onda específica y segura; se consideran seguras para embarazadas y lactantes. Esto se confirma mediante el uso de fototerapia de luz azul para tratar la hiperbilirrubinemia neonatal.[4,6]

CONCLUSIÓN

La administración de medicamentos durante la gestación debe ser cautelosa, en casos estrictamente necesarios, siempre tomando en cuenta la farmacología y absorción de las sustancias prescritas. Sugerimos como tratamiento de primera línea en acné leve la administración tópica de ácido azelaico, peróxido de benzoilo solo o combinado con clindamicina para reducir la resistencia de *P. acnes* y mejorar su eficacia. En casos de severidad, pueden administrarse algunos antibióticos orales, como eritromicina, amoxicilina o cefalexina, que aunque son poco menos eficaces que las tetraciclinas para tratar este padecimiento, son seguros durante el embarazo cuando se prescriben en periodos cortos de cuatro a seis semanas, preferentemente no deben prescribirse como monoterapia, sino en combinación con los agentes tópicos mencionados. La luz azul también se considera otra terapéutica segura y eficaz para el tratamiento conjunto. La administración reciente de minerales como el gluconato de cinc como coadyuvante puede resultar satisfactoria; sin embargo, aún faltan estudios para su recomendación en este periodo.

REFERENCIAS

1. Mahmood NF, Shipman AR. The age-old problem of acne. Int J Women's Dermatology [Internet]. 2017;3(2):71-6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijwd.2016.11.002
2. Chien AL, Qi J, Rainer B, Sachs DL, Helfrich YR. Treatment of Acne in Pregnancy. J Am Board Fam Med [Internet]. 2016;29(2):254–62. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26957383
3. Baldwin HE. Treating acne during pregnancy and lactation. Cutis 2015;96(1):11-2.
4. Kong YL, Tey HL. Treatment of acne vulgaris during pregnancy and lactation. Drugs 2013;73(8):779-87.
5. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. Lancet 2005;366(9503):2087-106.
6. James KA, Burkhart CN, Morrell DS. Emerging drugs for acne. Expert Opin Emerg Drugs [Internet]. 2009;14(4):649–59. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19772370
7. Guerra Tapia A, De Lucas Laguna R, Moreno Giménez JC, Pérez López M, Pibernat MR, Martínez Prats E, et al. Consenso en el tratamiento tópico del acné. Med Cutan Ibero Lat Am 2015;43(2):104-21.
8. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2016;74(5):945–973e33. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037
9. Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation Part II. Lactation. J Am Acad Dermatol [Internet] 2014;70(3):401.e1-401.e14. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2013.09.010

10. Bozzo P, Chua-Gocheco A, Einarson A. Safety of skin care products during pregnancy. Can Fam Physician 2011;57(6):665-7.
11. Kaplan YC, Ozsarfati J, Etwel F, Nickel C, Nulman I, Koren G. Pregnancy outcomes following first-trimester exposure to topical retinoids: A systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol 2015;173(5):1132-41.
12. Brown S, Aljefri K, Waas R, Hampton P. Systemic medications used in treatment of common dermatological conditions: Safety profile with respect to pregnancy, breast feeding and content in seminal fluid. J Dermatolog Treat [Internet] 2017;0(0):1-53. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09546634.2016.1202402
13. Ullah G, Noor SM, Bhatti Z, Ahmad M BA. Comparison of oral azithromycin with oral doxycycline in the treatment of acne vulgaris. J Ayub Med Coll Abbottabad 2014;26:64-67.
14. Romøren M, Lindbæk M, Nordeng H. Pregnancy outcome after gestational exposure to erythromycin - a population-based register study from Norway. Br J Clin Pharmacol 2012;74(6):1053-62.
15. Jansen T, Romiti R, Kreuter A, Altmeyer P. Rosacea fulminans triggered by high-dose vitamins B_6 and B_{12} Visit the EADV website at : www.eadv.org. 2001;6:484-5.
16. http://mx.prvademecum.com/producto.php?producto=8535.
17. Rafiei R, Yaghoobi R. Azithromycin versus tetracycline in the treatment of acne vulgaris. J Dermatolog Treat 2006;17(4):217-21.

Anexo 1. Categorías de potencial teratogénico, durante el embarazo según la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA)

La FDA ha establecido cinco categorías (A, B, C, D y X) para indicar el potencial teratogénico de una sustancia en el embarazo:

A: Los estudios controlados en mujeres no evidencian riesgo para el feto durante el primer trimestre y la posibilidad de daño fetal parece remota.

B: Los estudios en animales no indican riesgo para el feto y no existen estudios controlados en humanos o los estudios en animales sí indican un efecto adverso para el feto, pero en estudios bien controlados con mujeres gestantes no se ha demostrado riesgo fetal.

C: Los estudios en animales han demostrado que el medicamento ejerce efectos teratogénicos o embriocidas, pero no existen estudios controlados con mujeres o no se dispone de estudios hechos en animales ni en mujeres.

D: Existe evidencia positiva de riesgo fetal en humanos, pero en ciertos casos (por ejemplo, en situaciones amenazantes o en enfermedades graves en las que no pueden prescribirse medicamentos más seguros o los que pueden administrarse resultan ineficaces), los beneficios pueden hacer el medicamento aceptable a pesar de sus riesgos.

X: Los estudios en animales o en humanos han demostrado anormalidades fetales o existe evidencia de riesgo fetal basada en la experiencia con seres humanos, o son válidas las dos situaciones, y el riesgo supera claramente cualquier posible beneficio.

N: No clasificado.

EVALUACIÓN

1. ¿Qué características deben tomarse en cuenta para la prescripción de tratamiento en mujeres embarazadas?
   a) porcentaje de absorción de las sustancias administradas
   b) teratogenicidad
   c) eficacia del tratamiento
   d) sólo debe administrarse en casos estrictamente necesarios
   e) todas las anteriores

2. ¿Qué porcentaje de peróxido de benzoilo se absorbe sistémicamente y en qué se convierte?
   a) 5% en ácido benzoico, un aditivo alimentario
   b) 10% en acido ácido benzoico, un aditivo alimentario
   c) 5% en ácido benzoico, un aditivo cosmético
   d) 10% en benzoato de benzoilo, un aditivo alimentario
   e) 5% en benzoato de benzoilo, un aditivo alimentario

3. ¿Cuál es el porcentaje de la resistencia de *P. acnes* al peróxido de benzoilo?
   a) 5%
   b) 12%
   c) 20%
   d) 7.5%
   e) no existe resistencia identificada

4. Absorción sistémica y características del ácido azelaico
   a) 4%, inhibe la tirosinasa, fototóxico, no teratogénico, tiene resistencia bacteriana
   b) 8%, inhibe la tirosinasa, no es fototóxico, no teratogénico, no hay resistencia bacteriana
   c) 12%, inhibe la tirosinasa, fototóxico, no teratogénico, tiene resistencia bacteriana
   d) 4%, inhibe la tirosinasa, no fototóxico, no teratogénico, no hay resistencia bacteriana
   e) 16%, inhibe la tirosinasa, comedolítico, antienvejecimiento, no teratogénico

5. ¿Cuáles son las características de prescripción de ácido salicílico en el embarazo?
   a) en combinación con antibióticos
   b) aplicación restringida a áreas localizadas, de no más de 20% de la superficie corporal, a concentraciones menores de 5%, por tiempo limitado
   c) aplicación nocturna exclusiva
   d) aplicación restringida a áreas localizadas de no más de 30% de la superficie corporal, a concentraciones menores de 15%, por tiempo limitado
   e) en combinación con antibióticos y la aplicación debe ser nocturna

6. ¿Cuál de los retinoides tópicos se considera categoría X del embarazo, absolutamente contraindicado por su alta concentración sistémica?
   a) adapaleno
   b) tretinoína
   c) tazaroteno
   d) isotretinoína
   e) todos los anteriores

7. ¿Cuáles son las recomendaciones al prescribir antibióticos orales para disminuir la resistencia bacteriana?
   a) combinar con peróxido de benzoilo tópico, limitar la administración de antibióticos orales a la duración más corta y no como tratamiento de sostén

b) evitar el cambio de antibióticos orales, si un antibiótico oral ha demostrado ser eficaz en el pasado, debe prescribirse de nuevo
c) cambio de antibióticos orales, no debe prescribirse el mismo antibiótico
d) A y B son correctas
e) A y C son correctas

8. ¿Cuál de los siguientes antibióticos prescribiría como primera elección en una paciente embarazada con acné inflamatoro severo?
a) eritromicina
b) dicloxacilina
c) isotretinoína
d) trimetoprim/sulfametoxazol
e) amikacina

9. Existe un tipo de eritromicina que se vincula con hepatotoxicidad durante el segundo trimestre en 10% de los embarazos. ¿Cuál es la forma adecuada para la prescripción?
a) el estolato de eritromicina y eritromicina etinilsuccionato
b) eritromicina base y eritromicina etinilsuccionato
c) sólo puede prescribirse eritromicina base
d) sólo puede prescribirse estolato de eritromicina
e) sólo puede prescribirse eritromicina etinilsuccionato

10. Después de la exposición fetal a isotretinoína ¿cuál es el porcentaje de riesgo de malformación fetal?
a) 15-50%
b) 20-35%
c) 40-90%
d) 25-30%
e) 35-40%

11. En los recién nacidos sin malformación ¿qué porcentaje tiene dificultades para el aprendizaje?
a) 20%
b) 30%
c) 60%
d) 45%
e) 15%

12. ¿Qué semanas después de la concepción es el momento más crítico para la exposición a isotretinoína?
a) semana 2 a 5
b) semana 1 a 5
c) semana 2 a 6
d) semana 2 a 5
e) semana 1 a 4

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 2018 a la siguiente dirección electrónica: **articulos@nietoeditores.com.mx**
Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2019.

Caso clínico
Dermatol Rev Mex 2018 julio-agosto;62(4):318-322.

Dermatología
Revista mexicana

Amiloidosis cutánea nodular primaria

Primary nodular cutaneous amyloidosis.

José Alberto Ramos-Garibay,[1] Maribet González-González,[1] Miguel Ángel Cardona-Hernández,[2] Adriana Lorena Ramírez-Mares,[3] Areli Ruano-Jáuregui[4]

Resumen

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades que muestran depósitos extracelulares de amiloide y se clasifican en cutáneas o sistémicas. Entre las cutáneas, la amiloidosis cutánea nodular primaria es la menos frecuente. En términos clínicos puede haber lesiones de aspecto nodular o placas infiltradas de predominio en la cara, el tronco y las zonas acrales. Debido a que existen reportes de su evolución a una enfermedad sistémica, se requiere seguimiento a largo plazo. Se comunica el caso de una paciente con buena respuesta a tratamiento quirúrgico.

PALABRAS CLAVE: Amiloide; amiloidosis.

Abstract

Amyloidoses are a group of diseases with extracellular amyloid deposits and are classified as cutaneous or systemic. Within the skin, primary nodular cutaneous amyloidosis is the least common. Clinically we find nodule-like lesions or plaques infiltrated, predominantly in face, trunk and acral areas. Because there are reports of its evolution to systemic disease, it requires a long-term surveillance. The case of a patient with good response to surgical treatment is presented.

KEYWORDS: *Amyloid; Amyloidosis.*

[1] Dermatólogo y dermatopatólogo adscrito.
[2] Dermatólogo y cirujano dermatooncólogo.
[3] Médico residente de Dermatología.
[4] Dermatólogo y residente de Dermatopatología.
Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2017

Aceptado: enero 2018

Correspondencia
José Alberto Ramos Garibay
ramosgari4400@yahooo.com

Este artículo debe citarse como
Ramos-Garibay JA, González-González M, Cardona-Hernández MA, Ramírez-Mares AL, Ruano-Jáuregui A. Amiloidosis cutánea nodular primaria. Dermatol Rev Mex. 2018 julio-agosto;62(4):318-322.

ANTECEDENTES

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades poco frecuentes, que comparten la característica común del depósito extracelular de amiloide (A), pudiendo provocar una enfermedad cutánea localizada o sistémica que afecta los riñones, el corazón, el hígado o los pulmones.[1-5]

Las amiloidosis primarias se dividen en puramente cutáneas y sistémicas con afectación cutánea.[2,6,7] En la puramente cutánea se han descrito tres tipos: el liquen amiloide, amiloidosis macular y amiloidosis nodular. El liquen amiloide y la amiloidosis macular son los más frecuentes y se relacionan con depósitos de amiloide en la dermis papilar, a diferencia de la nodular, donde llegan hasta el tejido celular subcutáneo.[6,7] La forma sistémica puede manifestarse en 10 a 20% de los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple.[1,4]

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 56 años de edad que acudió al Centro Dermatológico Pascua por padecer una dermatosis localizada en la cabeza, que afectaba la cara y de ésta ambas mejillas, constituida por cinco lesiones de aspecto nodular, de 1.5 cm de diámetro, eritemato-violáceas, de superficie lisa, bordes bien definidos, algunas confluentes, de consistencia firme, con evolución de cinco años y asintomáticas (**Figura 1**). Padecía hipertensión arterial controlada con captopril.

Se realizó biopsia de una de las lesiones, que reportó epidermis atrófica y en el espesor de la dermis grandes depósitos de material amorfo eosinófilo, que correspondía a amiloide (**Figura 2**), y que se hacían más evidentes con la tinción cristal violeta (**Figura 3**). Con los hallazgos histopatológicos se estableció el diagnóstico de amiloidosis nodular.

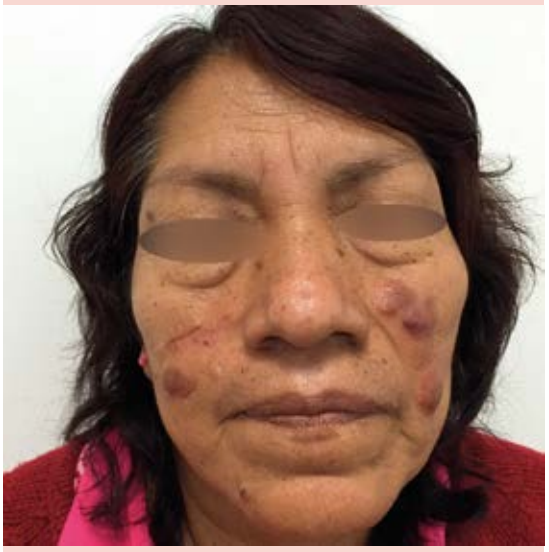


Figura 1. Aspecto clínico de la dermatosis.

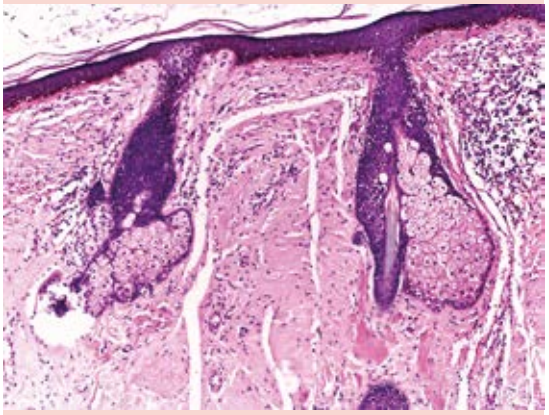


Figura 2. Epidermis atrófica. En todo el espesor de la dermis hay extensos depósitos de material amorfo eosinófilo (H-E 4x).

Ante el diagnóstico establecido se solicitaron estudios de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, hemoglobina glucosilada y examen general de

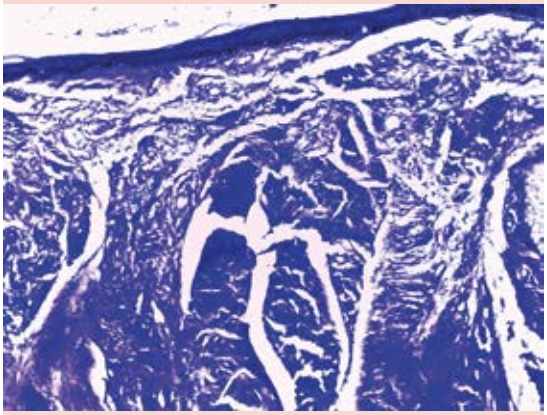


Figura 3. Material amorfo eosinófilo positivo para tinción de amiloide (cristal violeta H-E 10x).

Figura 4. **A**. Diseño quirúrgico (segundo tiempo). **B**. Cicatrices eutróficas residuales.

orina, que se reportaron en parámetros normales. La radiografía de tórax, el electrocardiograma, la electroforesis de proteínas, cadenas ligeras kappa y lambda sin alteraciones. Beta-2 microglobulina con valor limítrofe alto.

Con diagnóstico definitivo de amiloidosis cutánea nodular primaria y al descartar el daño sistémico, se programó resección en bloques; en tres ocasiones, realizando dos cierres directos y un colgajo de avance en la mejilla derecha, logrando conservar la funcionalidad y el aspecto estético de la paciente (**Figura 4**).

DISCUSIÓN

De las amiloidosis cutáneas, la forma nodular primaria es la menos frecuente, con menos de 100 casos reportados en la bibliografía.[8,9] Afecta a uno y otro sexo, aunque en algunas publicaciones predominó en mujeres con relación 2:1. El intervalo de edad afectado es de 20 a 80 años, con media de 55 años.[3,10]

El amiloide es un material amorfo que tiene su origen en distintas proteínas.[1] Lo anterior hace posible clasificarlo en diferentes tipos: el AL (amiloide de cadenas ligeras de inmunoglobulinas) que se encuentra en amiloidosis primaria nodular o en la concomitante con mieloma múltiple, AK (amiloide asociado con queratina) y AA (amiloide asociado con proteinas séricas).[1,6,11] La proteína P sérica es un componente normal que se une al amiloide, por tanto, es constante en todos los tipos y puede ser de ayuda para la detección de amiloide *in vivo* y descartar daño sistémico temprano.[6,7] El amiloide en la amiloidosis cutánea nodular primaria se deriva de las cadenas ligeras kappa y lambda, producidas por secreción de células plasmáticas clonales cutáneas (plasmocitoma cutáneo).[1,6,7]

En términos clínicos, tiene predominio en zonas acrales, más las inferiores, seguidas de la cara y el tronco;[2,4,6,11,12] hay algunos casos diseminados.[5,7] Se manifiesta como lesiones de aspecto nodular o placas infiltradas, bien delimitadas, de coloración marrón, amarillenta o eritematosa con superficie brillante; en ocasiones atróficas, anetodérmicas[2,4-6] o ampollosas.[8,9]

Se ha relacionado con diabetes mellitus tipo 2, síndrome de Sjögren,[13-15] psoriasis[16] y enfermedad hepática.[7] Otros autores encontraron relación con los sitios de aplicación de insulina,

llamada amiloidogénica.[17] Hay reportes de la progresión a una forma sistémica; sin embargo, debido a que es una enfermedad poco frecuente, no hay un porcentaje bien definido (entre 10 y 50%).[2,3,6,11,18,19] Por lo anterior y a pesar de que generalmente la enfermedad tiene un curso benigno, es necesario el seguimiento a largo plazo, especialmente los casos concomitantes con paraproteinemia.[2,11] En contraparte, la amiloidosis sistémica primaria muestra daño cutáneo incluso en 50%.[6]

Brownstein y Helwig en 1970 publicaron 39 casos de amiloidosis cutánea primaria localizada, 10 correspondieron a amiloidosis cutánea nodular primaria y 5 de ellos (50%) evolucionaron a la forma sistémica.[19]

En estudios más recientes realizados por Woollons y Black[2] de 15 pacientes con diagnóstico de amiloidosis cutánea nodular primaria localizada, sólo un paciente (7%) sufrió amiloidosis sistémica. Moon y su grupo encontraron resultados similares.[7]

La histopatología muestra epidermis atrófica. En la dermis papilar, reticular y el tejido celular subcutáneo se observan grandes depósitos de amiloide,[20-22] que también se localizan en las paredes vasculares, nervios y anexos. Con frecuencia hay infiltrado linfoplasmocitario perivascular, alrededor y dentro de los depósitos de amiloide.[21,22] Algunas veces pueden encontrarse cuerpos de Russell, células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño y calcificación.[20-22] Los depósitos en la amiloidosis cutánea nodular primaria son indistinguibles de los de la forma primaria sistémica.[2] Cuando se usa rojo Congo adquiere un color rojo ladrillo y con esta tinción bajo luz polarizada se observa birrefringencia verde manzana. Con cristal violeta se evidencia metacromasia. Es PAS positivo. La tinción con tioflavina T se examina con microscopia de fluorescencia.[20-22]

Aunque no hay consenso de los exámenes a solicitar para descartar daño sistémico, se ha realizado inmunohistoquímica para los depósitos dérmicos de amiloide,[2] electroforesis de proteínas en suero y orina, incluyendo las de cadena ligera (kappa/lambda) y biopsia de médula ósea. Los estudios complementarios incluyen: electrocardiograma, biometría hemática, glucosa, electrólitos, pruebas de función hepática y renal, beta-2 microglobulina, velocidad de sedimentación globular, radiografía de tórax, serie ósea, ultrasonido abdominal y biopsia rectal.[1] Los estudios de reordenamiento genético han revelado clonalidad de células plasmáticas en la piel, capaces de producir localmente amiloide, sin clonalidad en la médula ósea; por ello algunos autores sugieren que esta variedad debe considerarse plasmocitoma extramedular.[2,5] Otros autores recomiendan la gammagrafía para amiloide sérico P, con aceptable sensibilidad y especificidad, pudiendo detectar afección multiorgánica; sin embargo, su utilidad diagnóstica sigue siendo evaluada.[2,5,10]

El tratamiento de la amiloidosis cutánea nodular primaria es difícil porque no hay uno efectivo y las recurrencias son altas.[2] Se han propuesto varios, como la extirpación quirúrgica, crioterapia, rasurado, electrocirugía, curetaje, esteroides intralesionales[2,3] u oclusivos, dermoabrasión,[23] láser pulsado color[24] y recientemente láser CO_2.[25]

COMENTARIO

La amiloidosis cutánea nodular primaria es poco común y sólo puede distinguirse de la forma sistémica o la asociada con mieloma múltiple después de la exploración física cuidadosa y estudios de extensión que descarten depósitos extracutáneos de amiloide.

Los diferentes estudios mencionados previamente muestran variabilidad en cuanto a la transformación de una amiloidosis cutánea no-

dular primaria en formas sistémicas; no obstante, la mayor parte reporta bajos porcentajes. Sin menospreciar estos resultados, al evaluar a un paciente con amiloidosis nodular cutánea, debemos descartar daño sistémico, ya sea porque al momento del diagnóstico tenga una enfermedad sistémica primaria que afecte secundariamente a la piel o porque la enfermedad cutánea primaria evolucione a una forma sistémica. Además, debemos recordar que la forma sistémica puede ser concomitante con mieloma múltiple. En caso de lesiones puramente cutáneas, es imprescindible el seguimiento a largo plazo. Como no hay guías de los estudios de extensión a realizar en estos pacientes, se requiere una buena correlación clínico-patológica, apoyándonos con exámenes complementarios.

La paciente del caso comunicado está asintomática y sin recidiva de las lesiones y continuará con vigilancia estrecha.

REFERENCIAS

1. Music E, Piette W. Cutaneous amyloidosis: Similar, but different. Am J Med 2010;5:423-425.
2. Woollons A, Black M. Nodular localized primary cutaneous amyloidosis: a long-term follow-up study. Br J Dermatol 2001;145:105-109.
3. Kalajian A, Waldman M, Knable A. Nodular primary localized cutaneous amyloidosis after trauma: A case report and discussion of the rate of progression to systemic amyloidosis. J Am Acad Dermatol 2007;57:S26-29.
4. Steciuk A, Dompmartin A, Troussard X, Verneuil L, Macro M, Comoz F, et al. Cutaneous amyloidosis and possible association with systemic amyloidosis. Int J Dermatol 2002;41:127-132.
5. Feito-Rodríguez M, García-Macarrón J, Pagán-Muñoz B, Mariño-Enríquez A, Vidaurrázaga-Díaz C, Díaz-Díaz RM, et al. Amiloidosis cutánea primaria localizada nodular con patrón diseminado. Actas Dermosifiliogr 2008;99:648-652.
6. Merika EE, Darling MI, Craig P, Paul M, Francis N, Lachmann H, et al. Primary cutaneous amyloidosis of the glans penis. Two case reports and review of the literature. Br J Dermatol 2014;170:730-734.
7. Moon A, Calamia K, Walsh J. Nodular amyloidosis. Arch Dermatol 2003;139:1157-1159.
8. La Chance A, Phelps A, Finch J, Lu J, Elaba Z, Rezuke W, et al. Nodular localized primary cutaneous amyloidosis: a bullous variant. Clin Exp Dermatol 2014;39:344-347.
9. Sanusi T, Li Y, Qian Y, Huang C. Primary localized cutaneous nodular amyloidosis with bullous lesions. Indian J Dermatol Venereol 2015;8:400-402.
10. Criado PR, Silva CS, Vasconcellos C, Valente NYS, Mailot JB. Extensive nodular cutaneous amyloidosis: an unusual presentation. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19:481-483.
11. Villar M, Burgués M, Rodríguez-Peralto JL, Rivera R, Vanaclocha F. Localized primary cutaneous nodular amyloidosis in a patient with paraproteinemia. Actas Dermosifiliogr 2012;103:161-162.
12. Northcutt AD, Vanover MJ. Nodular cutaneous amyloidosis involving the vulva. Arch Dermatol 1985;121:518-521.
13. Wey Sj, Chen YM, Lai PJ, Chen SY. Primary Sjogren syndrome manifested as localized cutaneous nodular amyloidosis. J Clin Rheumatol 2011;17:368-370.
14. Meijer JM, Schonland SO, Palladini G, Merlini G, et al. Sjogren's syndrome and localized nodular cutaneous amyloidosis. Arthritis Rheum 2008;58:1992-1999.
15. Srivastava M. Primary cutaneous nodular amyloidosis in a patient with Sjogren's syndrome. J Drugs Dermatol 2006;5:279-280.
16. Ung CY, Carr J, Ardern-Jones MR. Primary cutaneous nodular amyloidosis associated with psoriasis. Clin Exp Dermatol 2014;39:608-611.
17. Bernández C, Schärer L, Molina-Ruíz AM, Requena L. Nodular amyloidosis at the insulin injections. J Cutan Pathol 2015:42:496-502.
18. Kakani RS, Goldstein AE. Nodular amyloidosis: case report and literature review. J Cutan Med Surg 2001;5:101-104.
19. Brownstein MH, Helwig EB. The cutaneous amyloidoses, I: localized forms. Arch Dermatol 1970;102:8-19.
20. Weedon D. Weedon's skin pathology. Churchill Livingstone/ Elsevier. Edinburgh, Escocia, 2010.
21. Calonje E, Brenn T, Lazar A, Mc Kee PH. McKee's pathology of the skin: with clinical correlations. Elsevier Saunders. Philadelphia, EUA, 2012.
22. Elder DE, Elenitsas R, Johnson B, Loffreda M, Miller J, Miller OF. Lever's histopathology of the skin. Lippincott Williams and Wilkins. Buenos Aires, Argentina, 2007.
23. Lien MH, Railan D, Nelson BR. The efficacy of dermabrasion in the treatment of nodular amyloidosis. Acad Dermatol 1997;36:315-316.
24. Alster TS, Manaloto RMP. Nodular amyloidosis treated with a pulsed dye laser. Dermatol Surg 1999;25:133-135.
25. Esmat SM, Fawzi MM, Gawdat HI, Ali HS, Sayed SS. Efficacy of different modes of fractional CO_2 laser in the treatment of primary cutaneous amyloidosis: A randomized clinical trial. Lasers Surg Med 2015;47:388:395.

Caso clínico
Dermatol Rev Mex 2018 julio-agosto;62(4):323-327.

Dermatología
Revista mexicana

Angioleiomioma ulcerado de talón: descripción de hallazgos clínicos, dermatoscópicos e histológicos a propósito de un caso

Ulcerated angioleiomyoma of the heel: Description of clinical, dermatoscopic and histological findings about a case.

Mauricio Sandoval,[1] Celeste Martin,[1] Carolina Cevallos,[2] Marcos Silva,[1] Sergio González[3]

Resumen

El angioleiomioma es un tumor benigno poco frecuente que deriva de la túnica media de los vasos sanguíneos. Pese a ser más común en las extremidades inferiores, su ubicación en el pie es infrecuente. En términos clínicos se manifiesta como una lesión única, nodular, móvil, de pequeño tamaño, con dolor de intensidad variable. En la bibliografía existen escasos reportes del uso de dermatoscopia en estos tumores debido a que el diagnóstico clínico es difícil, por lo que el estudio histológico es fundamental para establecer el diagnóstico. En este trabajo se comunica un caso de angioleiomioma ulcerado localizado en el talón y sus hallazgos dermatoscópicos.

PALABRAS CLAVE: Angioleiomioma; dermatoscopia, talón.

Abstract

Angioleiomyoma is a rare benign tumor that derives from the tunica media of blood vessels. Although it is more frequent in lower extremities, its location in the foot is infrequent. Clinically, it presents as a single, small, nodular, mobile lesion, often associated with variable degrees of pain. There are few reports in the literature regarding the use of dermatoscopy in these tumors, since the clinical diagnosis is difficult, the histological study is fundamental to establish the diagnosis. Herein we report a case of an ulcerated angioleiomyoma located on the heel and its dermatoscopic findings.

KEYWORDS: *Angioleiomyoma; Dermatoscopy; Heel.*

[1] Departamento de Dermatología.
[2] Facultad de Medicina.
[3] Departamento de Anatomía Patológica.
Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido: septiembre 2017

Aceptado: noviembre 2017

Correspondencia
Mauricio Sandoval
msandovalosses@yahoo.com

Este artículo debe citarse como
Sandoval M, Martin C, Cevallos C, Silva M, González S. Angioleiomioma ulcerado de talón: descripción de hallazgos clínicos, dermatoscópicos e histológicos a propósito de un caso. Dermatol Rev Mex. 2018 julio-agosto;62(4):323-327.

ANTECEDENTES

Los leiomiomas son tumores derivados del músculo liso, pueden encontrarse en cualquier parte del cuerpo, pero con mayor frecuencia en el útero. Los leiomiomas cutáneos corresponden aproximadamente a 5% de todos los leiomiomas[1] y pueden encontrarse en cualquier parte del cuerpo. Se describen tres tipos de leiomiomas cutáneos: leiomioma pilar (derivado del músculo piloerector); leiomioma genital, dartoico o mamilar (a partir de fibras del músculo dartos en el escroto, labios mayores, pene, pezones o areolas mamarias) y angioleiomiomas o leiomioma vascular, cuyo origen es la túnica media de los vasos sanguíneos.[2]

El angioleiomioma es un tumor benigno poco frecuente de difícil diagnóstico. Su localización más común es en las extremidades inferiores, aunque su aparición en el pie es infrecuente. En términos clínicos suele manifestarse como una lesión única, nodular, móvil, de pequeño tamaño, dolorosa, de años de evolución, con gran variedad de diagnósticos diferenciales, por lo que el diagnóstico es histológico. Existen escasos datos en la bibliografía del uso de dermatoscopia en estos tumores. En este trabajo se comunica un caso de angioleiomioma ulcerado localizado en el talón y sus hallazgos dermatoscópicos.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 53 años de edad, sin antecedentes mórbidos, que consultó por una lesión en el talón izquierdo de 10 años de evolución de crecimiento progresivo, levemente doloroso, ulcerado, desde hacía algunos meses. Al examen físico destacó un tumor en el talón izquierdo de 1.5 cm, redondeado, eritematoso, con superficie erosionada, de consistencia elástica, algo friable (**Figura 1**). A la dermatoscopia se observó una lesión ulcerada con fondo rojo y vasos lineales y puntiformes (**Figura 2**). La ecografía de partes blandas evidenció formación sólida, epidérmica y subcutánea, medianamente vascularizada y de aspecto ecográfico benigno, con posible formación de estirpe glandular, ecrina, menos probable angiomatosa. El estudio histológico mostró un tumor ulcerado constituido por proliferación de células eosinófilas fusiformes dispuestas en haces con núcleos alargados, vacuolas paranucleares y citoplasma vacuolar característico de diferenciación muscular lisa, que reemplazaba la dermis e hipodermis superficial formando un nódulo bien delimitado no encapsulado (**Figuras 3 y 4**), sin necrosis ni hemorragia, compatible con angioleiomioma.

Figura 1. Angioleiomioma en el talón. Se observa una tumoración de aproximadamente 1.5 cm de superficie erosionada.

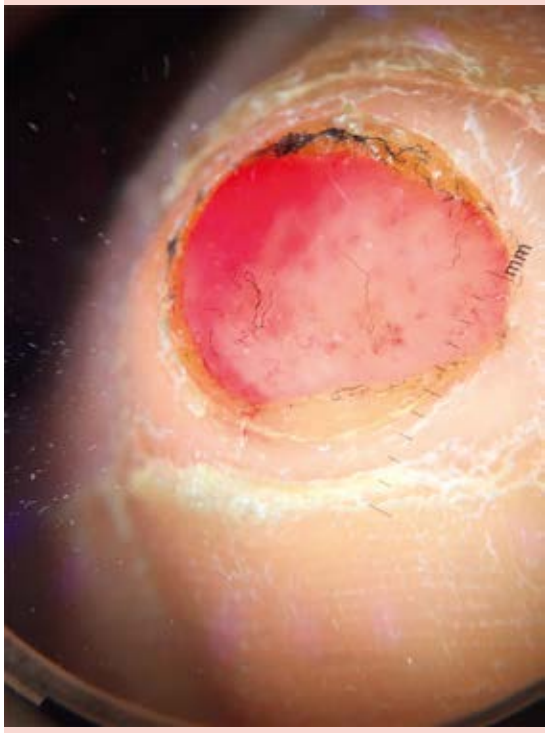


Figura 2. Hallazgos dermatoscópicos de angioleiomioma. Se observa un fondo eritematoso brillante con vasos sanguíneos lineales y puntiformes.

DISCUSIÓN

Los angioleiomiomas dan cuenta de 5% de todas las neoplasias de tejidos blandos.[3] Se localizan en el tejido celular subcutáneo o la dermis profunda;[4] 67% afecta las extremidades inferiores y 22% las extremidades superiores, los casos de afectación acral son poco frecuentes.[5] Otras localizaciones más infrecuentes son la cabeza y el tronco. Esta neoplasia afecta más a mujeres que a hombres en proporción de 1.7:1 y suele manifestarse entre la cuarta y sexta décadas de la vida, aunque se han reportado casos de distintos rangos etarios, incluso congénitos.[5,6] Su causa se desconoce, se relaciona con traumatismos, factores hormonales, infecciones y malformaciones arteriovenosas.[7]

Figura 3. Hallazgos histopatológicos de angioleiomioma. Visión panorámica que muestra dermis ulcerada no epitelial, bien delimitada, no encapsulada. HE 40x.

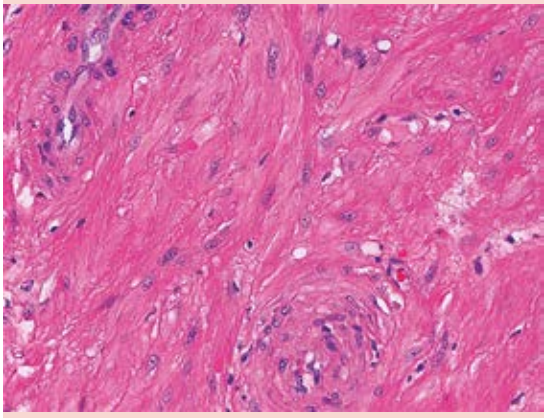


Figura 4. Hallazgos histopatológicos de angioleiomioma. Visión con mayor magnificación que muestra haces entremezclados de células eosinofílicas ahusadas con núcleos normotópicos y pequeños vasos sanguíneos de paredes gruesas. HE 100 X.

Su manifestación clínica clásica es un tumor redondo, de tamaño variable, generalmente menor a 2 cm, de crecimiento lento, color rosado, violeta o marrón, con más frecuencia es una lesión única, aunque también puede manifestarse como

múltiples lesiones agrupadas. Suele causar dolor paroxístico en 50 a 70% de los pacientes, que se exacerba con presión, cambios de temperatura, embarazo o menstruación.[5] Existen reportes de calcificación de estos tumores que se manifiesta como nódulos subcutáneos con mayor frecuencia en zonas acrales.[8] La manifestación ulcerada del angioleiomioma que comunicamos en este caso es muy rara y hay pocos reportes de este tipo de tumor.

El estudio con imágenes, como ultrasonido o angiografía, puede orientar hacia un tumor benigno y mostrar la vascularización, pero esto no es suficiente para confirmar su diagnóstico.[9] El diagnóstico diferencial incluye: lipoma, fibroma, melanoma amelanótico, carcinoma espinocelular ulcerado, schwannoma, quiste sinovial, tumor glómico, poroma ecrino, porocarcinoma ecrino, angiomiolipoma cutáneo, entre otros.[9,10]

El diagnóstico del angioleiomioma es histológico y, en casos de duda diagnóstica, puede complementarse con inmunohistoquímica. En términos histopatológicos, el angioleiomioma se observa como una proliferación encapsulada de células musculares lisas eosinofílicas, con mínimo pleomorfismo nuclear.[5] Respecto a los hallazgos inmunohistoquímicos, la totalidad de los angioleiomiomas son fuertemente reactivos a actina específica de músculo liso alfa (MSA), actina músculo-específica (HHF35), calponina (CALP), vimentina y colágeno IV en un patrón difuso. Las células tumorales son en su mayor parte difusamente positivas para h-caldesmón (h-CD) o parcialmente positivas. La tinción con desmina también es positiva en la mayoría de los casos. Los angioleiomiomas son sistemáticamente negativos para HMB45.[11]

Los angioleiomiomas se dividen en tres subtipos histológicos: sólido (66%), cavernoso (23%) y venoso (11%).[5] Los tumores de tipo sólido están compuestos de haces de músculo liso que rodean los canales vasculares, están estrechamente compactos y se intersectan entre sí y son más frecuentes en las extremidades inferiores, especialmente en mujeres. Los de tipo cavernoso están compuestos de canales vasculares dilatados con pequeñas cantidades de músculo liso, son más frecuentes en las extremidades superiores, especialmente en hombres. Los tumores de tipo venoso tienen canales vasculares venosos con gruesas paredes musculares y los haces de músculo liso tumorales no son tan compactos, por tanto, las paredes vasculares son fácilmente distinguibles de los haces de músculo liso intervasculares. Estos tumores afectan con más frecuencia las extremidades inferiores, especialmente en hombres.[5]

Son escasos los estudios que describen hallazgos dermatoscópicos de los leiomiomas cutáneos. Respecto a los hallazgos dermatoscópicos del angioleiomioma, no existe un patrón establecido. Hay escasos reportes de dermatoscopia de angioleioimoma y sólo existe un reporte de caso de angioleiomioma ulcerado, que se describe como una lesión de base hiperpigmentada, con ulceración y vasos lineales irregulares en la periferia de la úlcera (similares a vasos en horquilla).[4] Éste tiene en común con nuestros hallazgos dermatoscópicos la existencia de una lesión ulcerada con vasos lineales y puntiformes. Aún así, estos reportes dermatoscópicos son escasos y es necesario realizar más estudios de correlación clínico-dermatoscópica-histológica para establecer patrones y criterios que ayuden al diagnóstico del angioleiomioma.

Pese a ser una opción válida la observación de los casos asintomáticos, el tratamiento es la extirpación quirúrgica debido a que gran porcentaje de los pacientes tiene dolor como síntoma principal y a que el diagnóstico definitivo es histológico. Por ello, en la mayoría de los casos se realiza la extirpación quirúrgica de la lesión, que es un método seguro y efectivo con pocos casos reportados de recurrencia. No existen casos descritos de transformación maligna.

CONCLUSIÓN

El angioleiomioma es un tumor benigno de músculo liso de la túnica media de vasos sanguíneos, infrecuente, cuya manifestación como lesión ulcerada es atípica. No se ha descrito aún un patrón dermatoscópico específico, aunque es posible destacar la existencia de estructuras vasculares puntiformes lineares y en horquilla, por lo que su diagnóstico definitivo sigue siendo histopatológico.

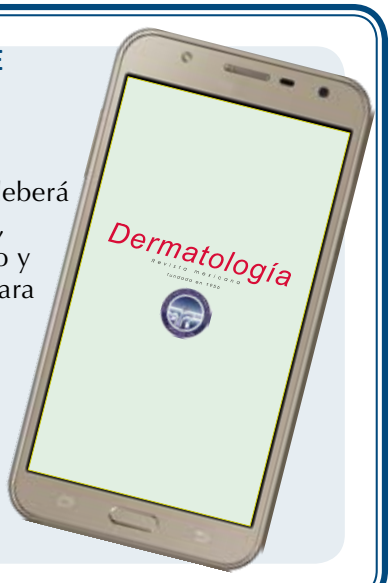
REFERENCIAS

1. Paschoal FM, Rezze GG. Dermoscopic findings in a patient with multiple piloleiomyomas. Dermatol Pract Concept 2012;2(4):204a06.
2. Pastor MA, Carrasco L, Izquierdo MJ, Fariña MC, Martín L, Requena L. Multiple nonhereditary facial piloleiomyomas. Actas Dermosifiliogr 2001;92:510-514.
3. Ramesh P, Annapureddy SR, Khan F, Sutaria PD. Angioleiomyoma: a clinical, pathological and radiological review. Int J Clin Pract 2004;58(6):587-91.
4. González R, Salerni G, Candanosa-McCann M. Angioleiomioma ulcerado único: estudio clínico, dermatoscópico e histológico de un caso. Dermatol Rev Mex 2012;56(3):206-208.
5. Hachisuga T, Hashimoto H, Enjoji M. Angioleiomyoma. A clinicopathologic reappraisal of 562 cases. Cancer 1984;54(1):126-30.
6. Mahima VG, Patil K, Srikanth HS. Recurrent oral angioleiomyoma. Contemp Clin Dent 2011;2(2):102-5.
7. Kacerovska D, Michal M, Kreuzberg B, Mukensnabl P, Kazakov DV. Acral calcified vascular leiomyoma of the skin: a rare clinicopathological variant of cutaneous vascular leiomyomas: report of 3 cases. J Am Acad Dermatol 2008;59(6):1000-4.
8. Murata H, Matsui T, Horie N, Sakabe T, Konishi E, Kubo T. Angioleiomyoma with calcification of the heel: report of two cases. Foot Ankle Int 2007;28(9):1021-5.
9. Hammond MI, Miner AG, Piliang MP. Acral and digital angioleiomyomata: 14-year experience at the Cleveland Clinic and review of the literature. J Cutan Pathol 2017;44(4):342-5.
10. Singh K, Pai RR, Kini H, Kini UA. Cutaneous angiomyolipoma. Indian J Pathol Microbiol 2009;52(2):242-3.
11. Matsuyama A, Hisaoka M, Hashimoto H. Angioleiomyoma: a clinicopathologic and immunohistochemical reappraisal with special reference to the correlation with myopericytoma. Hum Pathol 2007;38(4):645-51.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de
Dermatología Revista Mexicana.
Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre completo y especialidad. Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.

La aplicación está disponible para Android o iPhone.



Caso clínico
Dermatol Rev Mex 2018 julio-agosto;62(4):328-333.

Dermatología
Revista mexicana

Colagenosis perforante reactiva adquirida asociada con granulomatosis de Wegener

Acquired reactive perforating collagenosis associated to Wegener's granulomatosis.

Jazmín Vélez-Ponce,[1] María José Velázquez-González,[1] Andrés Tirado-Sánchez,[2] Patricia Mercadillo-Pérez,[3] Rosa María Ponce-Olivera[4]

Resumen

La colagenosis perforante reactiva puede ser hereditaria o adquirida; se caracteriza por el fenómeno de eliminación transepidérmica de colágeno, tejido elástico o tejido conjuntivo necrótico, lo que implica un trastorno de la queratinización. En términos clínicos se identifica por pápulas umbilicadas con tapones córneos en el centro de la lesión, generalmente pruriginosos en la forma adquirida. La colagenosis perforante reactiva adquirida puede vincularse con granulomatosis de Wegener de manera muy poco frecuente; en este artículo comunicamos un caso clínico en el que se produjo esta asociación.

PALABRAS CLAVE: Colagenosis perforante reactiva; granulomatosis de Wegener.

Abstract

The reactive perforating collagenosis can be hereditary or acquired; it is characterized by the presence of the phenomenon of transepidermal elimination of collagen, elastic tissue or necrotic tissue, implying a keratinization disorder. It is identified clinically by umbilicated papules with horny plugs in the center of the lesion, usually pruritus in the acquired form. The acquired reactive perforating collagenosis can be associated to Wegener's granulomatosis so rare; in this paper we report a case in which this association occurred.

***KEYWORDS**: Reactive perforating collagenosis; Wegener's granulomatosis.*

[1] Residente de Dermatología.
[2] Médico adscrito al servicio de Dermatología.
[3] Jefa del servicio de Dermatopatología.
[4] Jefa del servicio de Dermatología.
Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2017

Aceptado: noviembre 2017

Correspondencia
Andrés Tirado Sánchez
atsdermahgm@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Vélez-Ponce J, Velázquez-González MJ, Tirado-Sánchez A, Mercadillo-Pérez P, Ponce-Olivera RM. Colagenosis perforante reactiva adquirida asociada con granulomatosis de Wegener. Dermatol Rev Mex. 2018 julio-agosto;62(4):328-333.

ANTECEDENTES

La colagenosis perforante reactiva puede ser hereditaria o adquirida. La forma adquirida afecta a adultos con enfermedades concomitantes, principalmente diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica, pero también puede asociarse con menor frecuencia con la granulomatosis de Wegener.[1] La colagenosis perforante reactiva adquirida es una enfermedad con baja incidencia y con prevalencia de 1.7%, en general es subdiagnosticada.[2] Predomina en el sexo masculino en proporción de 1.5:1. Se caracteriza por la eliminación transepidérmica de colágeno, tejido elástico o tejido necrótico provocado por un trastorno en la queratinización.[3,4]

En términos clínicos se observan pápulas hiperqueratósicas de 5 a 10 mm, que son pruriginosas y se encuentran sobre las superficies extensoras de las extremidades; estas pápulas pueden sobrevenir después de un traumatismo superficial.[5] Su principal diagnóstico es histopatológico.[6] Su tratamiento no está del todo claro porque tienden a ser de alivio espontáneo.[3] El objetivo de este trabajo es comunicar un caso en el que se encontró un paciente con granulomatosis de Wegener concomitante con insuficiencia renal crónica secundaria a microangiopatía que produjo colagenosis perforante reactiva adquirida, lo que es extremadamente raro.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 46 años de edad, originario y residente de la Ciudad de México, que padecía granulomatosis de Wegener, diagnosticada dos años antes de la consulta, en tratamiento con prednisona, gabapentina y ciclofosfamida. El paciente consultó al Servicio de Dermatología por padecer una dermatosis de 16 meses de evolución, caracterizada por lesiones de aspecto nodular, bien delimitada, firme, con superficie queratósica, del color de la piel, que afectaba la extremidad superior e inferior izquierda, en el codo y la rodilla, respectivamente; estas lesiones eran asintomáticas. El paciente negó tratamientos previos (**Figuras 1 y 2**).

Figura 1. Pápulas con hiperqueratosis central en la rodilla izquierda con disposisión lineal (fenómeno de Köebner).

Figura 2. Pápula umbilicada hiperqueratósica.

La biopsia incisional de las lesiones mostró hiperqueratosis laminar, con focos de paraqueratosis, abundantes detritus y depósitos serosos con formación de costra. Además, se observó acantosis marcada e irregular con alargamiento, ensanchamiento y fusión de los procesos interpapilares; hacia el centro del corte se encontró epitelio ulcerado, con eliminación transepidérmica de un material amorfo basófilo, identificado como colágena (tricrómico de Masson).

En la dermis media se advirtieron focos de colágena degenerada, rodeada por un infiltrado inflamatorio compuesto de linfocitos, histiocitos y neutrófilos. El resto del estroma mostró cortes de anexos y lobulillos de tejido adiposo maduro. Con estos hallazgos se diagnosticó colagenosis perforante reactiva (**Figuras 3 y 4**).

En el seguimiento del paciente las lesiones remitieron espontáneamente dejando una cicatriz atrófica residual.

DISCUSIÓN

La colagenosis perforante reactiva fue descrita por Mehregan en 1967[7] como una enfermedad de causa desconocida, aunque el traumatismo superficial se consideró el principal factor desencadenante, tal como sucede en áreas de rascado[5] y picadura de insectos, entre otros,[8,9] esto evento llevaría a la degeneración del colágeno tipo IV (necrobiosis) que estimularía la formación de canales de queratina por los que es eliminado.[10,11]

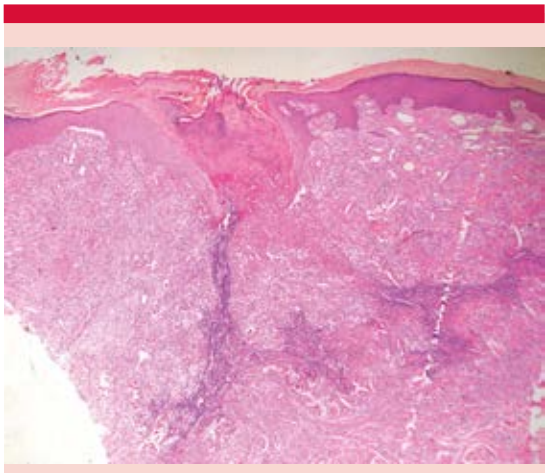


Figura 3. Cráter, ocupado por un tapón queratósico, imagen en copa (H&E, 10x).

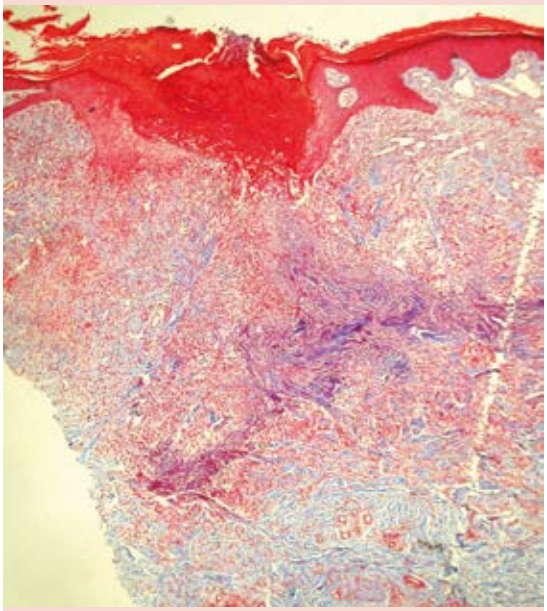


Figura 4. Las fibras de colágena se disponen en forma vertical atravesando la epidermis (tinción tricrómica de Mason, 10x).

La forma adquirida afecta a adultos mayores de 18 años de edad, sobre todo entre 35 y 80 años; afecta a hombres y mujeres por igual y se relaciona con enfermedades concomitantes, como diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica.[12] También se han reportado casos de colagenosis perforante reactiva adquirida en pacientes hemodializados o con hipotiroidismo, disfunción hepática, sarna noruega, hipertiroidismo, púrpura de Schönlein-Henoch, granulomatosis de Wegener, dermatitis atópica,[13] enfermedad de Hodgkin,[14] cicatrices de herpes zoster, después de un herpes zoster

diseminado,[15,16] adenocarcinoma de origen desconocido y carcinoma de colon.[17]

La asociación entre la granulomatosis de Wegener y la colagenosis perforante reactiva adquirida puede explicarse por ser la primera una vasculitis autoinmunitaria que produce insuficiencia renal crónica secundaria a microangiopatía, lo que ocasiona pérdida de proteoglicanos y porosidades, lo que desencadena la síntesis compensatoria de colágeno IV y laminina que posteriormente se eliminan.[8] Esto provocaría, a su vez, colagenosis perforante reactiva adquirida, que es una manifestación dermatológica de insuficiencia renal crónica muy rara, quizá se observa en un estadio final de la enfermedad.[9]

Hasta el momento sólo hay un caso publicado en 1980 por Mohri y colaboradores[1] de un paciente originario de Japón, que padeció granulomatosis de Wegener concomitante con colagenosis perforante reactiva adquirida.

El caso que comunicamos tenía las típicas lesiones de la colagenosis perforante reactiva adquirida. La bibliografía destaca que las manifestaciones clínicas predominantes se encuentran sobre superficies extensoras de las extremidades, sobre todo en el dorso de las manos, los codos, las rodillas, los antebrazos, el tronco y la cara, a veces adquieren disposición linear.[13]

Las lesiones se caracterizan por múltiples pápulas umbilicadas con tapones córneos en el centro, en cuatro semanas alcanzan 5-10 mm de diámetro, son del color de la piel; las lesiones pueden desaparecer espontáneamente, dejando cicatriz e hiperpigmentación, lo que en efecto ocurrió en nuestro paciente.[18,19] Por lo general, las lesiones suelen ser asintomáticas, excepto en la forma adquirida, donde generalmente los pacientes tienen prurito intenso y generalizado, sobre las áreas de traumatismo-fenómeno de Köebner, lo que coincide con el rascado.[20] En el caso reportado, a pesar de tratarse de una colagenosis perforante reactiva adquirida, no se encuentra esta característica, lo que lo hace aún más atípico.

El diagnóstico de la colagenosis perforante reactiva adquirida se establece por medio del análisis histopatológico; en las lesiones recientes puede observarse alteración basofílica en la dermis papilar, con desaparición de la membrana basal; la colágena es expulsada por los espacios intracelulares.[11] Sin embargo, en las lesiones antiguas se observa eliminación transepidérmica de bandas de colágeno basófilas necróticas dentro de una depresión epidermal con forma de copa, ocupada por corneocitos paraqueratósicos, células inflamatorias y haces colágenos fragmentados y degenerados. Con tinciones como el tricrómico de Masson se muestra el colágeno, en contraste, con la tinción de orceína se demuestra la ausencia o escasez de fibras elásticas.[10]

El diagnóstico diferencial histopatológico con el granuloma anular perforante se basa en la existencia de granulomas en empalizada por debajo de la perforación y de depósitos de mucina en la dermis.[21]

Se diferencia de la elastosis perforante serpiginosa porque ésta se distingue por incremento en el número de fibras elásticas engrosadas rellenando la perforación y dermis papilar subyacente; con frecuencia se encuentra afectación folicular, lo que tiene gran importancia para la diferenciación con la colagenosis perforante reactiva adquirida.[22]

En la foliculitis perforante se ven afectados los folículos pilosos que exhiben perforación infundibular, identificándose fibras elásticas.[23] En la enfermedad de Kyrle se observa mayor proliferación epidérmica, infiltrado inflamatorio más intenso, así como puede o no existir afectación

del folículo piloso y a veces no se observa perforación, por lo que ésta no es imprescindible para establecer el diagnóstico.[24]

Los estudios acerca de los tratamientos de la colagenosis perforante reactiva son escasos y con resultados clínicos variados, por lo que este aspecto sigue siendo un gran desafío. Se ha descrito alivio espontáneo, por lo que es importante evitar los traumatismos, sobre todo secundarios a rascado.[3]

Algunos pacientes requieren tratamiento sistémico a fin de romper el ciclo de prurito-rascado-inflamación; se han utilizado emolientes, antipruriginosos, corticoesteroides tópicos e intradérmicos, UVB y PUVA,[25] tretinoína en gel a 0.1%, desbridamiento quirúrgico, eritromicina, tetraciclinas, alopurinol, inmunomoduladores, sobre todo en las formas adquiridas concomitantes con diabetes mellitus e insuficiencia renal, con resultados variables y en ocasiones desalentadores.[26]

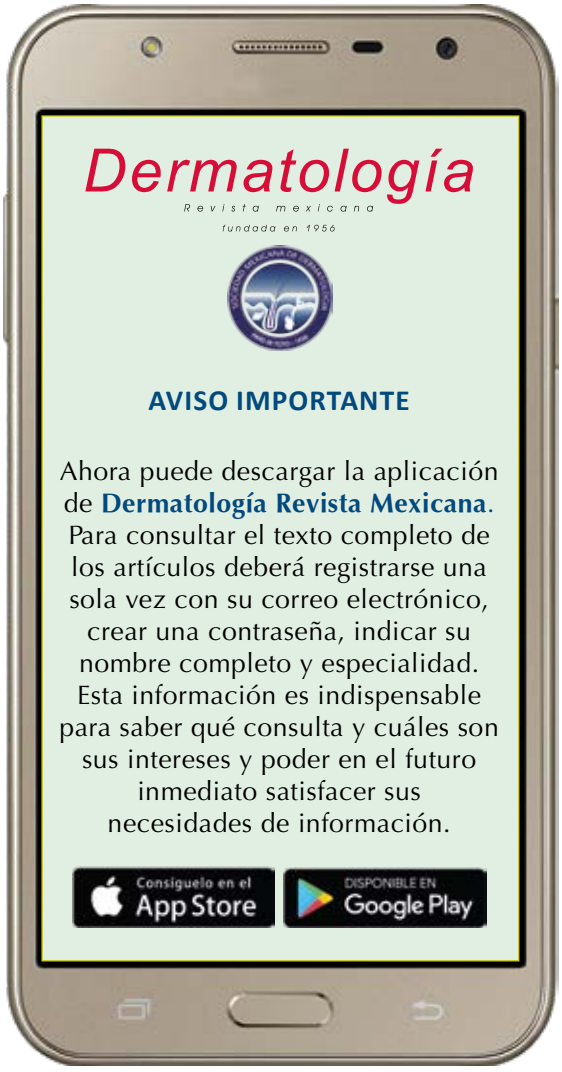
CONCLUSIÓN

Destacamos un caso de colagenosis perforante reactiva adquirida en un adulto de 46 años de edad, secundario a granulomatosis de Wegener, que representó un caso atípico, en el que sólo había el antecedente de una publicación similar. Este caso es relevante, además de su rareza, para poner mayor interés en los pacientes con vasculitis autoinmunitarias, principalmente granulomatosis de Wegener, debido a que pueden relacionarse con otras dermatosis, como la colagenosis perforante reactiva adquirida y no sólo con las ya conocidas asociaciones con diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica, que en nuestro caso no observamos. En este artículo las lesiones descritas se aliviaron espontáneamente al controlar la actividad de la granulomatosis de Wegener con tratamiento inmunosupresor.

REFERENCIAS

1. Mohri S, Sano T, Fukuda S. An adult case of reactive perforating collagenosis. J Dermatol 1980;7(5):363-9.
2. Satchell AC, Crotty K, Lee S. Reactive perforating collagenosis: a condition that may be underdiagnosed. Australas J Dermatol 2001;42(4):284-7.
3. Karpouzis A, Giatromanolaki A, Sivridis E, et al. Acquired reactive perforating collagenosis: current status. J Dermatol 2010;37(7):585-92.
4. Faver I, et al. Acquired reactive perforating collagenosis, report of six cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol 1994;30:575-80.
5. Bovenmyer DA, Reactive perforating collagenosis. Experimental production of the lesion. Arch Dermatol 1970;102(3):313-7.
6. Lebwohl M, Kurtin S. Reactive perforating collagenosis. Mt Sinai J Med 1998;65(2):158.
7. Mehregan AH, Schwartz OD, Livingood CS. Reactive perforating collagenosis. Arch Dermatol 1967;96(3):277-82.
8. Ghosh SK, Bandyopadhyay D, Chatterjee G. Acquired reactive perforating collagenosis following insect bite. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2009;75(3):306-7.
9. Kim EJ, Kim MY, Kim HO, et al. Acquired reactive perforating collagenosis triggered by insect bite. J Dermatol 2007;34:677-9.
10. Herzinger T, Schirren CG, Sander CA, et al. Reactive perforating collagenosis transepidermal elimination of type IV collagen. Clin Exp Dermatol 1996;21(4):279-82.
11. Millard PR, Young E, Harrison DE, et al. Reactive perforating collagenosis: light, ultrastructural and immunohistological studies. Histopathology 1986;10(10):1047-56.
12. Wagner G, Sachse MM. Acquired reactive perforating dermatosis. J Dtsch Dermatol Ges 2013;11(8):723-30.
13. Fretzin D, Douglas W. Light and ultrastructural study of reactive perforating collagenosis. Arch Dermatol 1980;116(9):1054-8.
14. Pedragosa R, Knobel HJ, Huguet P, et al. Reactive perforating collagenosis in Hodgkin´s disease. Am J Dermatopathol 1987;9(1):41-4.
15. Lee HN, Lee DW, Lee JY, et al. Two cases of reactive perforating collagenosis arising at the site of healed herpes zoster. Int J Dermatol 2001;40(3):191-2.
16. Zanardo L, Stolz W, Landthaler M, et al. Reactive perforating collagenosis after disseminated zoster. Dermatology 2001;203(3):273-5.
17. Bong JL, Fleming CJ, Kemmett D. Reactive perforating collagenosis associated with underlying malignancy. Br J Dermatol 2000;142(2):390-1.
18. Ghorbel B, Dhrif AS, Miled M, et al. Cutaneous manifestations as the initial presentation of Wegener's granulomatosis. Presse Med. 2007;36(4 Pt 1):619-22.

19. Haseer Koya H, Ananthan D, Varghese D, et al. Acquired reactive perforating dermatosis: a rare skin manifestation in end stage renal disease. Nephrology 2014:19(8):515-6.
20. Saray Y, Seçkin D, Bilezikçi B. Acquired perforating dermatosis: clinicopathological features in twenty-two cases. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20(6):679-88.
21. Thornsberry LA, English JC. Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma annulare: an update. Am J Clin Dermatol 2013;14(4):279-90.
22. Lee SH, Choi Y, Kim SC. Elastosis perforans serpinginosa. Ann Dermatol 2014;26(1):103-6.
23. Neill SM, Pembroke AC, du Vivier AW, et al. Phrynoderma and perforating folliculitis due to vitamin A deficiency in a diabetic. J R Soc Med 1988;81(3):171-2.
24. Ataseven A, Ozturk P, Kucukosmanoglu I, et al. Kyrle's disease. BMJ Case Rep 2014;doi:10.1136/bcr-2013-009905.
25. Mii S, Yotsu R, Hayashi R, et al. Acquired reactive perforating collagenosis successfully treated with narrow-band ultraviolet B. Acta Derm Venereol 2009;89(5):530-1.
26. Tilz H, Becker JC, Legat F, et al. Allopurinol in the treatment of acquired reactive perforating collagenosis. An Bras Dermatol 2013;88(1):94-7.



Caso clínico
Dermatol Rev Mex 2018 julio-agosto;62(4):334-338.

Dermatología
Revista mexicana

Respuesta terapéutica a isotretinoína en enfermedad de Morbihan

Therapeutic response to isotretinoin in Morbihan disease.

Leticia Flores-De Jesús,[1] Rocío Fernández-Cabello,[2] María de Lourdes Morales-Trujillo[3]

Resumen

La enfermedad de Morbihan, considerada por algunos autores una variedad clínica del acné o de la rosácea, es una afección rara que se caracteriza por edema crónico, en ocasiones acompañado de eritema localizado en la frente, glabela, párpados y mejillas. Comunicamos el caso de un paciente de 51 años de edad, policía judicial, originario del Estado de México, que padecía edema en el tercio superior facial, indurado, no circunscrito. Se realizaron estudios de laboratorio que resultaron dentro de valores normales. En el estudio histopatológico se observó atrofia epidérmica con disminución de los procesos interpapilares, edema dérmico y dilatación de los vasos de predominio linfático, así como *Demodex folliculorum*, su tratamiento fue con isotretinoína a dosis de 20 mg/día, actualmente con dosis total acumulada de 146 mg/kg, con alivio importante de la dermatosis. Comunicamos este caso para aportar a la bibliografía un caso más con respuesta a la administración de retinoide sistémico.

PALABRAS CLAVE: Acné; rosácea; isotretinoína.

Abstract

Morbihan disease, considered by some authors a clinical variety of acne or rosacea, is a rare entity characterized by chronic edema, sometimes accompanied by erythema on the forehead, glabella, eyelids and cheeks. This paper reports the case of a 51-year-old judicial police patient, originally from the State of Mexico. The patient presented edema in the upper third, facial, indurated, not circumscribed. Laboratory studies were performed, which were normal. Histopathological study showed epidermal atrophy with diminished interpapillary processes, dermal edema and dilatation of predominantly lymphatic vessels, as well as presence of Demodex folliculorum. *Patient was treated with isotretinoin 20 mg/day, currently with a cumulative total dose of 146 mg/kg, with significant dermatosis improvement. We communicate this case to contribute to the literature one more case with response to the use of systemic retinoid.*

***KEYWORDS**: Acne; Rosacea; Isotretinoin.*

[1] Médico adscrito al Servicio de Dermatología.
[2] Residente de tercer año de la especialidad y residencia en Dermatología.
[3] Profesor titular de la especialidad y residencia en Dermatología.
SEDENA/Unidad de Especialidades Médicas, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2017
Aceptado: diciembre 2017

Correspondencia
Leticia Flores De Jesús
fati1gpeflor@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Flores-De Jesús L, Fernández-Cabello R, Morales-Trujillo ML. Respuesta terapéutica a isotretinoína en enfermedad de Morbihan. Dermatol Rev Mex. 2018 julio-agosto;62(4):334-338.

Dermatología
Revista mexicana

ANTECEDENTES

La enfermedad de Morbihan, considerada por algunos autores una variedad clínica del acné o de la rosácea, es una afección rara que se caracteriza por edema crónico, en ocasiones acompañado de eritema localizado en la frente, glabela, párpados y mejillas.[1] La describió en 1957 el dermatólogo Robert Degos, al observar a un paciente originario del distrito francés Morbihan, con una dermatosis caracterizada por edema eritematoso crónico de la frente y de los párpados sin causa identificable.[2] Esta enfermedad también se ha conocido a lo largo del tiempo como linfedema rosáceo, edema facial sólido y persistente y *morbus Morbihan*.[3,4]

La prevalencia de esta enfermedad es baja, aunque no se ha reportado alguna cifra con exactitud en la bibliografía; en 2012 Messikh y su grupo reportaron tres casos con respuesta terapéutica a furosemida;[2] en 2012 Smith y su grupo publicaron cinco casos con adecuada respuesta a isotretinoína.[3] Carruth y colaboradores comunicaron una serie de casos revisando los registros de 2002 a 2012 obtenida del Centro Médico de Albania y la Clínica Mayo en la que encontraron cinco casos.[5]

Este padecimiento se produce como consecuencia del desequilibrio entre la producción linfática y el drenaje.[5] Las teorías que se han propuesto son:

1. Destrucción del tejido conectivo perivascular de la dermis, en particular de las fibras elásticas, lo que se traduce como pérdida de la integridad de las paredes vasculares con trasudación de fluidos.
2. Los mastocitos presentes en el infiltrado perivascular participan en la aparición del edema porque puede ser secundario a la obstrucción de los conductos linfáticos o relacionado con fibrosis cutánea inducida por estas células.
3. Nagasaka y colaboradores consideran que la enfermedad podría resultar de la obstrucción linfática secundaria a la compresión y el daño linfático inducida por granulomas perilinfáticos.[6,7]
4. Como consecuencia de la existencia de urticaria de contacto aunada a trastornos de los ganglios linfáticos.[8,9]

La relación que existe entre la rosácea y esta enfermedad se ha explicado con base en los episodios de dilatación vascular e inflamación propias de esta afección, lo que lleva a remodelado tisular y daño en las estructuras de los vasos linfáticos y sanguíneos.[5]

Cuadro clínico

La enfermedad de Morbihan se caracteriza por eritema y edema sólido en los dos tercios superiores de la cara. En términos clínicos, el edema es firme, en parches, mal definidos o discretos o como placas solitarias, afecta predominantemente la frente, la glabela, los párpados y la nariz. El edema periorbitario produce desfiguración de los contornos faciales, que incluso puede llevar a estrechamiento del campo visual.[1] Este padecimiento se considera una complicación tardía del acné[8,10] o rosácea; sin embargo, en la mayoría de los reportes ha sido manifestación inicial.

El diagnóstico de esta entidad es clínico y de exclusión porque se requiere descartar otros padecimientos con manifestación clínica similar, que incluyen enfermedades congénitas, inflamatorias, infecciosas y neoplásicas, entre ellas síndrome de Melkersson-Rosenthal,[8] lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, sarcoidosis, dermatitis actínica crónica y dermatitis crónica de contacto.

No existen guías clínicas respecto al tratamiento de esta enfermedad; sin embargo, se ha reportado la administración de AINEs, así como de esteroides sistémicos más antibióticos orales[11] o antibióticos orales solos,[12] por sus efectos a través de los mecanismos antimicrobianos o antiinflamatorios,[13] talidomida[8] y antihistamínicos, éstos se han prescrito solos o en combinación, con el inconveniente de que la respuesta es parcial y por corto tiempo, y hay recurrencias. También se han prescrito algunos procedimientos más invasivos, como la blefaroplastia, láser con CO_2 e inyecciones locales con triamcinolona.

En la bibliografía existe una serie de casos con cinco pacientes del Centro Médico de Nueva York tratados con isotretinoína en un intervalo de 10 a 24 meses, con promedio de seguimiento sin la enfermedad de nueve meses.[5]

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 51 años de edad, policía judicial, originario del Estado de México, valorado en nuestro servicio con una dermatosis de 10 meses de evolución, con eritema en el tercio superior de la cara, que de manera inicial era de predominio matutino e intermitente, hasta volverse fijo, el paciente sólo acostumbraba tomar de manera habitual complejo B como suplemento vitamínico. A la exploración física se observó una dermatosis localizada en el segmento cefálico que afectaba la glabela, el párpado superior e inferior, bilateral, simétrica, monomorfa, constituida por edema no circunscrito, difuso, a la palpación indurado, asintomático (**Figura 1**). Los estudios de laboratorio que incluyeron biometría hemática, química clínica, reactantes de fase aguda, pruebas de función hepática y perfil de lípidos se reportaron todos dentro de parámetros normales. Se practicó una biopsia de piel, con reporte histopatológico de atrofia epidérmica, con disminución de los procesos interpapilares, edema dérmico, infiltrado linfocítico de predominio periapendicial y dilatación de los vasos, predominantemente en los linfáticos, así como *Demodex folliculorum*. Se inició tratamiento con ivermectina a dosis de 12 mg en dos dosis, posteriormente isotretinoína a dosis de 20 mg/día, a los cuatro meses se añadió metronidazol en gel, el paciente tuvo alivio importante de la dermatosis (**Figura 2**).

DISCUSIÓN

La causa de la enfermedad de Morbihan no está claramente comprendida, se considera el estadio final de la rosácea-acné;[14,15] aunque algunos otros autores la consideran una enfermedad completamente distinta.[16] En la mayoría de los casos reportados no hay una enfermedad de base. El caso comunicado no había sido diagnosticado previamente con alguna de estas dermatosis, por lo que consideramos que puede tratarse de una afección separada. En términos clínicos, en este paciente se encontró de manera predominante edema importante en el tercio superior facial, no así eritema, que era muy discreto.

Estudios previos han documentado el tratamiento con isotretinoína, que resulta efectivo por las mismas propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras en el tratamiento de la rosácea. En la serie de cinco casos de Smith y colaboradores evidenciaron una dosis de tratamiento efectiva dependiente del peso, un paciente con más de 70 kg requiere dosis de 80 mg y los pacientes entre 50 y 60 kg requieren 40 a 60 mg/día. Todos iniciaron con dosis de 20 mg que se fue titulando hasta obtener respuesta clínica.[3]

Respecto a la patogenia consideramos que en estos pacientes en términos inmunológicos puede encontrarse mayor expresión de los receptores tipo Toll 2 que condiciona esta respuesta inmu-

Figura 1. Imágenes iniciales del paciente.

Figura 2. Imágenes posteriores al tratamiento.

nológica exagerada, así como los periodos de inflamación crónica que conducen a fibrosis, que puede modificarse con la administración de isotretinoína, al disminuir la expresión de los mismos, modulando la respuesta inmunitaria innata anormal, aunado al efecto en la atrofia de las glándulas sebáceas que ayuda en el control de *Demodex folliculorum*, lo que se traduce en mayor reparación del daño tisular, inhibe la proliferación del fibroblasto y, por consiguiente, evita los efectos resultantes de la inflamación crónica.[17]

Asimismo, consideramos que la administración de isotretinoína a largo plazo (10-24 meses) es segura, con adecuado seguimiento del paciente y estudios de laboratorio de control, lo que permitirá mantener al paciente con mayor periodo sin la enfermedad y sin necesidad de recurrir a tratamientos invasivos. Por esta razón es importante tenerla en consideración como una de las primeras opciones de tratamiento al enfrentarse con esta enfermedad porque puede repercutir psicosocialmente en el paciente debido a la implicación cosmética que tiene.[8]

REFERENCIAS

1. Veraldi S, et al. Morbihan syndrome. Indian Dermatology Online Journal 2013 April-June;4(2).
2. Messikh R. Try C, Bennadi B, Humbert P. Efficacité des diurétiques dans la prise en charge thérapeutique de la maladie de Morbihan: trois cas. Ann Dermatol Vénéréol 2012;139:559-563.
3. Smith L, Cohen D. Successful long-term use of oral isotretinoin for the management of Morbihan disease. Arch Dermatol 2012;148(12).
4. Lamparter J, Kottler U, Cursiefen, Pfeiffer N, Pitz S. Morbus Morbihan. Ophtalmologe 2010;107:553-557.
5. Carruth B, Meyer D, Wladis J, Bradley E, Rohil R, Jones D, Bartley G, Extreme eyelid lymphedema associated with rosacea (Morbihan disease): case series, literature review and therapeutic considerations. Ophthal Plast Reconstr Surg 2015;XX(XX).
6. Nagasaka T, Koyama T, Matsumura K, Chen KR. Persistent lymphoedema in Morbihan disease: formation of perilymphatic epithelioid cell granulomas as a possible pathogenesis. Clin Exp Dermatol 2008;33:764-767.
7. Kou K, Chin K, Matsukura S, Sasaki T, Nozawa A, Aihara M, Kambara T, Morbihan disease and extrafacial lupus millares disseminatus faciei: case report. Ann Saudi Med 2014;34(4):351-353.
8. Simental-Lara F, Arellano-Mendoza I, Mercadillo-Perez P. Edema sólido facial persistente relacionado con acné. Dermatología Rev Mex 2006;50(2).
9. Wohirad J, Lueftl M, Wolfgang C, Marsch C, Persistent erythema and edema of the mildthird and upper aspect of the face (morbus Morbihan): Evidence of hidden immunologic contact urticaria and impaired lymphatic drainage. J Am Acad Dermatol April 2005.
10. Barragán Estudillo ZF, Rivera Gómez MI, López Ibarra MM, Quintal Ramírez MJ. Edema sólido facial persistente relacionado con acné (Morbihan). Dermatol Rev Mex 2012;56(5):341-345
11. Ranu H, Lee J, Hiok Hee T, Successful treatment of Morbihan's disease with oral prednisolone and doxycycline. Dermatol Ther 2010;23:682-685.
12. Fujimoto N, Mitsur M, Tanaka T. Successful treatment of Morbihan disease with long-term minocycline and its association with mast cell infiltration. Acta Derm Venereol 2015;95:368-369.
13. Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell, Wolff K, Fitzpatrick Dermatology en Medicina General. 8ª ed. España: Editorial Médica Panamericana, 2014.
14. Chirino ME, Villa R, Romano MF, Pedrozo L, Rodríguez-Saa S. Enfermedad de Morbihan: exitoso tratamiento con isotretinoína oral. Arch Argent Dermatol 2016;66(1):5-8.
15. Kuhn-Réginier S, Mangana J, Kerl K, Kamarachev J, French L, Cozzio A, Navarini A. A report of two cases of solid facial edema in acne. Dermatol Ther (Heidelb) 2017;7:167-174.
16. Dessinioti C, Antoniou C. The "red face": Not always rosacea. Clin Dermatol 2017;35:201-206.
17. Woo Y, Hong-Li J, Ho Cho D, Jeong Park H. Rosacea: Molecular mechanisms and management of a chronic cutaneous inflammatory condition. Int J Mol Sci 2016;17:1562.

Caso clínico
Dermatol Rev Mex 2018 julio-agosto;62(4):339-346.

Dermatología
Revista mexicana

Mucinosis folicular

Follicular mucinosis.

Miriam Elizabeth Hernández-Olguín,[1] Dayana Elena Cobos-Lladó,[1] Griselda Montes de Oca-Sánchez,[2] Patricia Mercadillo-Pérez,[3] Rosa María Ponce-Olivera[4]

Resumen

La mucinosis folicular es una dermatosis que se distingue por el depósito de mucina en la piel, en el epitelio folicular y sebáceo, que se ha asociado con procesos linfoproliferativos, como la micosis fungoide. Se comunica el caso de un paciente de 60 años de edad, con dermatosis de cuatro meses de evolución, con aparición de pápulas foliculares en el tronco, que posteriormente confluyeron y dieron origen a placas eritemato-edematosas con escama, con diseminación a la cara, el cuello, las extremidades superiores e inferiores. De inicio, por las características clínicas, se sospechó una micosis fungoide, por lo que se realizó biopsia de piel y se concluyó el diagnóstico de mucinosis folicular. Se dio tratamiento con esteroide tópico de alta potencia (clobetasol) con lo que se obtuvo mejoría significativa. Se insiste en la importancia del diagnóstico con la correlación clínica e histopatológica, porque la mucinosis folicular y la micosis fungoide son similares clínicamente, incluso consideradas, por algunos autores, espectros de una misma enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Mucinosis folicular; mucina; micosis fungoide; clobetasol.

Abstract

Follicular mucinosis is a dermatosis characterized by mucin depot in the skin, the follicular and sebaceous epithelium, which has been associated with lymphoproliferative disorders such as mycosis fungoides. This paper reports the case of a 60-year-old man with a dermatosis of 4 months, with the appearance of follicular papules on the trunk, which later came together and gave rise to erythematous-edematous plaques with scale, with dissemination to face, neck, upper and lower extremities. For clinical characteristics, was suspected mycosis fungoides, so skin biopsy was performed and concluded in the diagnosis of follicular mucinosis. Management was given with high potency topical steroid obtaining significant improvement. The importance of diagnosis with clinical and histopathologic correlation is emphasized because follicular mucinosis and mycosis fungoides are similar clinically, even considered, by some authors, specters of the same disease.

KEYWORDS: *Follicular mucinosis; Mucin; Mycosis fungoides; Clobetasol.*

[1] Residente de Dermatología.
[2] Médico adscrito al Servicio de Dermatología.
[3] Jefe del Servicio de Dermatopatología.
[4] Jefe del Servicio de Dermatología.
Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2017
Aceptado: noviembre 2017

Correspondencia
Griselda Montes de Oca
grismos@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como
Hernández-Olguín ME, Cobos-Lladó DE, Montes de Oca-Sánchez G, Mercadillo-Pérez P, Ponce-Olivera RM. Mucinosis folicular. Dermatol Rev Mex. 2018 julio-agosto;62(4):339-346.

ANTECEDENTES

La mucinosis folicular se define como una mucinosis cutánea, en la que existe acumulación de mucina en la vaina radicular externa del folículo piloso y, con menor frecuencia, en la glándula sebácea. Esta enfermedad la describió Pinkus en 1957 con el término de alopecia mucinosa y fue renombrada como mucinosis folicular en 1959 por Jablonska y su grupo; este nuevo término fue más aceptado debido a que no siempre sobreviene alopecia.[1,2]

Las características clínicas son variables, pero las manifestaciones típicas incluyen erupción aguda o subaguda en la cabeza o el cuello, que posteriormente puede diseminarse a otros segmentos corporales, compuesta por placas hipopigmentadas o eritematosas, con escamas y pápulas foliculares.[2]

Hasta el momento la causa se desconoce, pero por estudio de histopatología se reconoce por esta acumulación de mucina folicular. Braun-Falco describe dos variantes: la forma idiopática o primaria, que afecta con mayor frecuencia a niños y adultos jóvenes, con remisión espontánea en dos meses a dos años, y la forma secundaria, que afecta a adultos de mayor edad y se vincula con procesos malignos linfoproliferativos, predominantemente con micosis fungoide.[2,3]

Es necesario tener presentes las características clínicas e histopatológicas de cada caso para clasificarlo como una forma primaria o secundaria; aunque por lo general estos datos no son del todo suficientes para diferenciar entre una y otra forma porque no existe un patrón clínico o histopatológico específico, ni criterios diagnósticos establecidos para determinar si se trata de una forma primaria o secundaria, por lo que el seguimiento de los pacientes es indispensable, principalmente por el riesgo de un proceso linfoproliferativo.[1,4]

El tratamiento de esta enfermedad es complejo y con resultados variables. En la actualidad no se cuenta con un esquema de tratamiento estandarizado, por lo que se consideran diferentes opciones que tendrán que individualizarse de acuerdo con cada caso. Para tratar las formas primarias se han descrito antimaláricos, corticoesteroides, dapsona, minociclina, isotretinoína, interferón alfa y gamma, así como luz UVA con o sin psoralenos, entre otros, y para tratar las formas secundarias el tratamiento debe estar dirigido al linfoma subyacente.[2,4]

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 60 años de edad, casado, originario de Minatitlán, Veracruz, y residente de la Ciudad de México. Acudió en 2013 al servicio de Dermatología del Hospital General de México con una dermatosis diseminada que afectaba la cara en la región supraciliar derecha, el cuello, el tronco por ambas caras, las extremidades superiores (brazos y antebrazos) y las extremidades inferiores (muslos, piernas y dorso de los pies). La dermatosis estaba constituida por múltiples placas eritemato-edematosas, de tamaño variable, la mayor de 2 x 2 cm, con escama fina blanquecina en su superficie, algunas con infiltración leve y manchas eritematosas, bien limitadas (**Figuras 1 a 4**). Inició su padecimiento cuatro meses antes de la consulta, con aparición de "granitos como de piel de gallina" en el abdomen que aumentó y se diseminó a los brazos, las piernas y la espalda, acompañada de prurito intenso.

Entre sus padecimientos de importancia se encontraron: policondritis recidivante diagnosticada en 2007 en tratamiento con metotrexato (10 mg cada 15 días durante el último año) y prednisona (suspendida tres años previos a acudir a consulta), hipertensión arterial sistémica diagnosticada en 2012 en tratamiento con enalapril (10 mg/día).

Figura 1. Imagen panorámica de la dermatosis en la cara anterior del tronco.

Figura 2. Imagen panorámica de la dermatosis en la cara posterior del tronco.

Con base en los datos clínicos se emitió el diagnóstico clínico presuntivo de micosis fungoide. Posteriormente se realizó toma de tres biopsias de piel en sacabocado del lado izquierdo del cuello, el tronco posterior y el antebrazo derecho, que reportaron hiperqueratosis con focos de paraqueratosis, epidermis con acantosis moderada, irregular, con alargamiento de procesos interpapilares, exocitosis de linfocitos y espongiosis aislada; en todo el espesor de la dermis, rodeando estructuras pilosebáceas, se apreció infiltrado linfocitario moderado e histiocitos que infiltraban el epitelio con destrucción parcial

Figura 3. Acercamiento de la cara con placas eritemato-edematosas.

Figura 4. Acercamiento del hombro con placas eritemato-edematosas.

del mismo, originando cúmulos de material mixoide aislado, así como edema de las fibras de colágena, por lo que se estableció el diagnóstico histopatológico de mucinosis folicular (**Figuras 5 y 6**).

Se revaloró al paciente y con los datos clínicos e histopatológicos se estableció el diagnóstico de mucinosis folicular. Se inició tratamiento con propionato de clobetasol a 0.05% crema dos

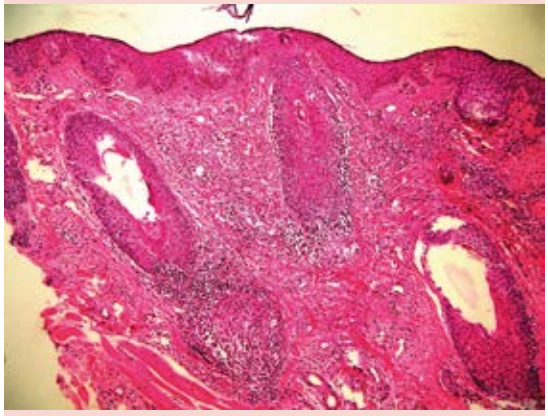


Figura 5. Biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina (aumento).

Figura 6. Biopsia de piel teñida con hematoxilina y eosina (aumento).

veces al día, con alivio parcial de las lesiones a los dos meses de iniciado el tratamiento; cuatro meses después (septiembre de 2013), como parte de su seguimiento, se realizó biopsia de piel de la región supraciliar derecha que reportó dermis media y profunda con infiltrado inflamatorio perifolicular constituido por linfocitos, histiocitos y escasos eosinófilos. El infiltrado penetró la pared del infiltrado folicular y lo destruyó parcialmente, lo que se identificó como mucina con la tinción azul alciano, edema entre las fibras de colágeno, fibras de músculo estriado y lobulillos de tejido adiposo maduro, que fue compatible con mucinosis folicular.

Debido a la mejoría clínica del paciente y al resultado de la biopsia se decidió continuar con

propionato de clobetasol a 0.05% crema dos veces al día y se inició aplicación de fórmula magistral con *cold cream*, glicerolado neutro de almidón, talco y ácido salicílico dos veces al día. Ocho meses después de iniciado el tratamiento se agregó tacrolimus a 0.03% en las lesiones. Diez meses después se redujo la aplicación de esteroide y se continuó con fórmula magistral. El paciente tuvo alivio de las lesiones en más de 70%.

DISCUSIÓN

La mucinosis folicular es un trastorno inflamatorio poco común, descrito por Pinkus. Se caracteriza por la acumulación de mucina en los folículos pilosos y las glándulas sebáceas, con degeneración de la vaina externa, infiltrado inflamatorio perifolicular y perivascular de predominio linfocitario. Afecta con más frecuencia a niños y adultos en la tercera y cuarta décadas de la vida.[5,6]

En la etiopatogenia se ha propuesto que los queratinocitos foliculares son el origen de la mucina, probablemente estimulados por citocinas liberadas por los linfocitos T perifoliculares, porque se han sugerido mecanismos inmunológicos mediados por células en su causa, que incluyen una reacción a los antígenos persistentes como *Staphylococcus aureus*.[5]

En su clasificación clínica, se reconocen dos formas: primaria o idiopática y secundaria. La mucinosis folicular primaria es una forma benigna de la enfermedad, idiopática, aparentemente no relacionada con linfoma. Se manifiesta como una erupción aguda o subaguda en niños y adultos jóvenes que se caracteriza por placas eritematosas, infiltradas, con lesiones de aspecto papular foliculares o prominencias foliculares, con escama fina en su superficie. Cuando las lesiones afectan piel cubierta por pelo terminal provocan alopecia. Un síntoma principal es el prurito de intensidad variable. Esta dermatosis puede tener involución espontánea en un periodo de dos meses a dos años.[5,7]

De acuerdo con la extensión, evolución y morfología de las lesiones la mucinosis folicular puede dividirse en:[5]

a. Forma aguda localizada: cuando hay una o dos lesiones, localizadas en la cabeza y el cuello, en adultos jóvenes y ocasionalmente en niños, con alivio espontáneo antes de los dos años. Deben diferenciarse de pitiriasis alba asociada con queratosis pilar, lepra, dermatitis seborreica y lupus eritematoso.
b. Forma crónica diseminada: son lesiones en la cara, el tronco y las extremidades, en adultos mayores, con tendencia a persistir o recurrir. Forma cuestionable, con riesgo de evolucionar a micosis fungoide.
c. Mucinosis folicular acneiforme: es crónica, afecta la cara y el cuello con lesiones de aspecto papular en mujeres de mediana edad.
d. Mucinosis folicular urticariana: afecta la mitad superior del cuerpo, con placas eritematoedematosas, pruriginosas, que no producen alopecia; es más común en hombres, con brotes recurrentes.[5]

Otras formas descritas en la bibliografía son las localizadas persistentes, diseminadas, de alivio espontáneo, fotoinducidas y eritrodérmicas.[5,7]

La forma secundaria se caracteriza por ser concomitante con dermatitis atópica o procesos linfoproliferativos, principalmente linfoma cutáneo de células T; hasta en 28 a 30% de los casos es concomitante con micosis fungoide.[5] Es diseminada, con topografía en la cara, el cuello, el tronco y las extremidades, constituida por placas más grandes y numerosas; con evolución crónica y es más frecuente en adultos mayores de 40 años, sobre todo en hombres.[5,8,9]

También se han mencionado asociaciones con foliculitis eosinofílica en pacientes con VIH, hiperplasia angiolinfoide, lupus eritematoso, leishmaniasis, liquen simple, nevo melanocítico, reticulosis pagetoide o enfermedad de Woringer-Kolopp.[10,11]

En términos histopatológicos se encuentran depósitos de mucina dentro del epitelio folicular y las glándulas sebáceas, que provoca separación de los queratinocitos. En lesiones más avanzadas los folículos son convertidos en espacios quísticos que contienen mucina, hay células inflamatorias y los queratinocitos están alterados. Hay infiltrado inflamatorio perifolicular y periglandular constituido por linfocitos, histiocitos y algunos eosinófilos,[5,12] datos reportados en la biopsia del paciente del caso comunicado.

El diagnóstico se basa en los datos clínicos e histopatológicos, por lo que debe hacerse biopsia de piel. Además, existen otros estudios como PCR, con rearreglo clonal del gen del receptor de células T γ, que pueden ser de utilidad para su confirmación.[5,13]

Para el diagnóstico diferencial es importante tener presente la posibilidad de micosis fungoide, por la similitud de las lesiones y porque en ocasiones puede relacionarse con esta enfermedad, como ocurre en la forma secundaria, aunque también la forma primaria de mucinosis folicular ha sido cuestionada por algunos autores, quienes la consideran una forma localizada e "indolente" de linfoma cutáneo de células T.[13] En el caso comunicado se consideró la posibilidad de micosis fungoide porque clínicamente son similares; sin embargo, en este caso fue muy importante la toma de biopsia de piel para la realización de la adecuada correlación clínico-patológica y así llegar a una conclusión diagnóstica de forma oportuna.

El tratamiento no es específico y hasta el momento no existen guías para el manejo de estos pacientes, por lo que el tratamiento debe individualizarse de acuerdo con cada caso. Se recomienda un método de seguimiento de las características clínicas de la mucinosis folicular primaria porque muchas veces suele aliviarse espontáneamente en 2 a 24 meses. Este seguimiento debe realizarse con biopsias repetidas, con un periodo máximo de cinco años,[4,5] por lo que en el paciente ya se realizó una biopsia de seguimiento a los cinco meses de diagnóstico e inicio del tratamiento.

Con base en una serie de casos y reportes se recomiendan los esteroides tópicos, intralesionales y sistémicos, dapsona, hidroxicloroquina, indometacina, minociclina, pimecrolimus, isotretinoína oral, metotrexato, mostaza nitrogenada, interferón alfa-2b, irradiación con ortovoltaje y fototerapia con PUVA y UVA 1, que se han reportado como benéficos, pero con resultados variables.[4,5,14] En el caso comunicado se decidió iniciar tratamiento con esteroide tópico de alta potencia dos veces al día, con obtención de buenos resultados, de manera similar al caso comunicado de una paciente de 14 años de edad con mucinosis folicular primaria.[7]

Existen reportes de caso de administración tópica de imiquimod a 5%, diariamente durante ocho semanas, con buenos resultados, con base en que este fármaco actúa como agonista de receptores tipo Toll (TLRs), regulando la síntesis de citocinas proinflamatorias, como interferón (IFN) α y γ.[15]

De igual manera, se ha propuesto la administración de IFN α y γ intralesional porque actúa como inmunomodulador.[16]

En otro estudio, realizado en seis pacientes con mucinosis folicular primaria, se dio tratamiento con hidroxicloroquina 200 mg tres veces al día durante 10 días, seguidos de 200 mg dos veces al día. Todos los pacientes mostraron alivio

a las seis semanas y remisión completa con repoblación de pelo después de dos a cinco meses de tratamiento con hidroxicloroquina. Su utilidad en esta enfermedad radica en que inhibe la presentación de antígenos, disminuye la liberación de citocinas, quimiotaxis, fagocitosis y producción de superóxido de neutrófilos, bloqueando la interacción TLRs con ligando de ácido nucleico.[17]

Con la administración de minociclina, 100 mg vía oral dos veces al día, se ha logrado curación clínica después de tres meses de tratamiento, con reducción de la dosis a 100 mg una vez al día. Un año después se realizó biopsia de piel a los pacientes que recibieron ese tratamiento y no se observaron cambios histológicos, con seguimiento durante cinco años.[18]

Otra alternativa al tratamiento en casos resistentes es la administración de inhibidores de calcineurina, que incluyen tacrolimus a 0.1% y pimecrolimus a 1%, con aplicación tópica durante cuatro semanas, con resultados satisfactorios, con alivio de las lesiones, sin recaídas durante el año de seguimiento.[19]

La terapia fotodinámica también ha sido de utilidad para tratar esta enfermedad. Se sugiere una sola sesión, con aplicación de ácido metilaminolevulínico, con oclusión de tres horas y posteriormente aplicación de luz roja con espectro de 630 nm, 37 J/cm^2, durante 7.5 minutos. En los casos en los que se probó este tratamiento desaparecieron las lesiones en seis a siete días. Además, se realizó biopsia de piel dos meses después, que evidenció piel con características normales.[20]

En las formas secundarias hay que tratar la enfermedad subyacente. Se recomienda evaluación con biopsia de piel a largo plazo en caso de linfoma cutáneo de células T, con insistencia en los pacientes con mucinosis folicular primaria que es persistente o que se hace más extensa.[13]

REFERENCIAS

1. Passos P, Zuchi M, Fabre A, Martins L. Follicular mucinosis-Case report. An Bras Dermatol 2014;89(2):337-9.
2. Alikhan A, Griffin J, Nguyen N, Davis D, et al. Pediatric follicular mucinosis: Presentation, histopathology, molecular genetics, treatment, and outcomes over an 11-year period at the Mayo Clinic. Pediatr Dermatol 2013;30(2):192-198.
3. Ishida M, Iwai M, Yoshida K, Kagotani A, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma accompanying follicular mucinosis: a case report with review of the literature. Int J Clin Exp Pathol 2013;6(12):3014-3018.
4. Lewars M, Levis J, Purcell S. Follicular mucinosis. Indian Dermatol Online J 2013;4(4):333-335.
5. Mir-Bonafé JM, Cañueto J, Santos-Briz A, Fernández-López E. Revisión mucinosis folicular. Piel 2013;28(6):332-339.
6. García-Almagro D, Pérez-Hortet C, Cervigón-González I. Mucinosis folicular. Piel 2006;21(10):493-498.
7. Bohórquez L, Ruíz AC, Vázquez LA, Arredondo MI, Molina V, et al. Reporte de caso: mucinosis folicular primaria. Rev Asoc Colomb Dermatol 2010;18:239-241.
8. Apisarnthanarax N, Ha CS, Duvic M. Mycosis fungoides with follicular mucinosis displaying aggressive tumor-stage transformation. Am J Clin Dermatol 2003;4(6):429-433.
9. Gutte RM. Adult onset atopic dermatitis with secondary follicular mucinosis with cyclosporine induced spiny follicular hyperkeratosis and hair casts. Indian J Dermatol 2013;58:243.
10. Tadini G, Boldrini M, Brena M, Pezzani L, Marchesi L, Rongioletti F. Nevoid follicular mucinosis: a new type of hair follicle nevus. J Cutan Pathol 2013;40(9):844-847.
11. Reig I, Monteagudo C, Gámez L, Martí N, Martín JM, Jorda E. Follicular mucinosis with loss of ephelides. Int J Dermatol 2012;51(3):332-334.
12. Zvulunov A, Shkalim V, Ben-Amitai D, Feinmesser M. Clinical and histopathologic spectrum of alopecia mucinosa/follicular mucinosis and its natural history in children. J Am Acad Dermatol 2012;67:1174-1181.
13. Camp B, Horwitz S, Pulitzer M. Adult T-cell leukemia/lymphoma with follicular mucinosis: an unusual histopathological finding and a commentary. J Cutan Pathol 2012;39:861-865.
14. Arca E, Kose O, Tastan HB, Gur AR, Safali M. Follicular mucinosis responding to isotretinoin treatment. J Dermatolog Treat 2004;15(6):391-395.
15. Alonso R, Feito M, Noguera L, Beato MJ, et al. Treatment of primary follicular mucinosis with imiquimod 5% cream. Pediatr Dermatol 2014;31(3):406-408.

16. Kim KR, Lee JY, Kim MK, Yoon TY. Successful treatment of recalcitrant primary follicular mucinosis with indomethacin and low-dose intralesional interferon alpha. Ann Dermatol 2009;21(3):285-287.
17. Schneider SW, Metze D, Bonsmann G. Treatment of so-called idiopathic follicular mucinosis with hydroxychloroquine. Br J Dermatol 2010;163(2):420-423.
18. Parker S, Murad E. Follicular mucinosis: clinical, histologic, and molecular remission with minocycline. J Am Acad Dermatol 2010;62:139-141.
19. Kluk J, Krassilnik N, McBride S. Follicular mucinosis treated with topical 0.1% tacrolimus ointment. Clin Exp Dermatol 2014;39:227.
20. Fernández-Guarino M, Harto-Castaño A, Carrillo R, Jaén P. Primary follicular mucinosis: excellent response to treatment with photodynamic therapy. JEADV 2008;22:393-394.

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."

Dermatol Rev Mex 2018 julio-agosto;62(4):347-366.

Dermatología
Revista mexicana

Memorias del simposio: avances en el diagnóstico de la candidosis y otras micosis invasivas*

El Simposio **Avances en el Diagnóstico de la Candidosis y Otras Micosis Invasivas**, que se realizó el 27 y 28 de febrero en el Auditorio Dr. Fernando Ocaranza de la Facultad de Medicina, se realizó en el marco del Proyecto "Desarrollo de un método de amplificación multiplex (MPA) de alta tecnología para el diagnóstico rápido, sensible y específico de candidosis invasiva, en colaboración Reino Unido-México". Este proyecto se desarrolla en colaboración entre la Royal Holloway University of London, Genefirst Ltd y la Facultad de Medicina, UNAM.

Agradecemos al CONACyT-FONCICyT (Proyecto 277846) y al British Council-Newton Fund el apoyo económico otorgado para el desarrollo del Proyecto y de este evento.

Agradecemos todas las facilidades que la Facultad de Medicina, UNAM, y la Asociación Mexicana de Micología Médica AC otorgaron para la realización de este Simposio.

ANTECEDENTES

Las micosis invasivas son infecciones que se desarrollan en los pacientes que cursan con patologías o tratamientos que inducen, directa o indirectamente, un estado de inmunosupresión severa. La importancia de estas patologías se basa en la alta mortalidad que causan.

En la casi totalidad de trabajos publicados en países desarrollados, se hace referencia al aumento progresivo de la incidencia de las infecciones, representando entre el cuarto y décimo lugar como causa de muerte, particularmente en las Unidades de Cuidado Intensivo.

En Latinoamérica, particularmente en México, el número de estudios reportados sobre este tema es muy limitado. Como consecuencia del desconocimiento del estado epidemiológico de estas infecciones en la población, es muy difícil abordarlas con la finalidad de aplicar medidas que ayuden a controlar, o en el mejor de los casos, a evitar que se desarrollen, y así contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Con el objetivo de propiciar un acercamiento entre los profesionales de la Micología Médica en México, invitamos a médicos de diferentes especialidades, químicos e investigadores para compartir sus experiencias sobre diferentes micosis oportunistas en sus instituciones laborales. Esta invitación fue ampliamente aceptada por ellos y concretada los días 27 y 28 de febrero de 2018, en el Auditorio Dr. Fernando Ocaranza de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Consideramos necesario difundir entre la comunidad médica los conocimientos ahí expuestos, por lo que agradecemos al Comité Editorial de la Revista Mexicana de Dermatología, el espacio que nos otorga para lograr este objetivo.

Atentamente

Organizadores del Simposio

Organizadores del Simposio

Dra. Francisca Hernández Hernández. Facultad de Medicina, UNAM, México.
Dr. Jorge Tovar Torres. Royal Holloway University of London, United Kingdom.
Dra. Edith Sánchez Paredes. Facultad de Medicina, UNAM, México.
M en C Consuelo Tovar Torres. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN, México.
MC Magnolia Martínez Aguilar. Facultad de Medicina, UNAM, México.

* El contenido de estas memorias se transcribe tal como se recibió por parte de sus autores, razón por la que *Dermatología Revista Mexicana* no es responsable de las fallas u omisiones de ningún tipo.

Las micosis invasivas en países desarrollados

Dra. Francisca Hernández Hernández
Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM

Las micosis invasivas, o infecciones fúngicas invasivas, son enfermedades causadas por hongos microscópicos, que se presentan en pacientes graves, y son causa de una alta tasa de morbilidad y mortalidad.

Durante la década pasada, organismos europeos y estadounidenses discutieron su clasificación tomando en cuenta factores propios del hospedero como sus factores de riesgo, manifestaciones clínicas, así como los resultados del estudio microbiológico, particularmente el micológico. Como resultado de esta reunión se estableció que las infecciones fúngicas invasivas debían ser clasificadas como probadas, probables o posibles.

De acuerdo con reportes recientes, la candidosis encabeza la prevalencia o incidencia anual global y multinacional, seguida por la aspergilosis, la neumocistosis, la criptococosis y la histoplasmosis, infecciones asociadas a pacientes inmunocomprometidos, particularmente con VIH/SIDA.

Otros estudios revelan que las especies de *Candida,* causantes de la candidosis invasiva, ocupan entre el 3° y 4° lugar de la lista de microorganismos más frecuentemente aislados en Estados Unidos. En Europa, estas levaduras ocupan entre el 6° y el 10° lugar.

Mundialmente se reportan entre 1 y 10 casos por cada 1,000 admisiones hospitalarias, además de ser responsable del 10-40% de los casos de infección generalizada, con una alta mortalidad que oscila entre el 60-80%. *Candida albicans* es la especie más frecuente, seguida de *Candida glabrata, C. tropicalis, C. krusei* y *C. parapsilosis*. Los principales factores de riesgo incluyen neutropenia, quimioterapia para cáncer, antibióticos de amplio espectro, instalación de catéter venoso central, ventilación mecánica, cirugía abdominal…

Con respecto a su diagnóstico, el gran reto reside en la aplicación de métodos que tengan altos niveles de sensibilidad y especificidad, de costo accesible y que sean rápidos, de tal forma que permitan la implementación de un tratamiento oportuno y adecuado, favoreciendo así la supervivencia del paciente.

Las micosis invasivas en países en vías de desarrollo

Dr. Luis Alfredo Ponce De León.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán, Secretaría de Salud, Ciudad de México

A nivel global, incluida América Latina, el papel patogénico de las infecciones fúngicas invasivas ha aumentado en las últimas décadas al igual que el número de pacientes en riesgo.

Tanto los hábitos de empleo como las actividades recreativas se han mantenido en el foco de atención por parte de las autoridades de Salud Pública, ya que las micosis endémicas han provocado un número creciente de brotes.

En este sentido, interesa prestar atención al desarrollo de las distintas micosis prevalentes en países en vías de desarrollo, dado su impacto en la salud pública.

Si bien la candidosis y la aspergilosis son responsables del casi 90% de todas la infecciones fúngicas invasivas en el mundo, no hay que desestimar los impactos de otras micosis invasivas.

La histoplasmosis, por ejemplo, es la micosis diseminada más prevalente en el conteniente

americano y africano. El hongo *Histoplasma capsulatum* es propio de tierras con condiciones alcalinas y de temperaturas altas, con presencia de heces de murciélagos y aves, cuya infección se da por inhalación de partículas infectantes. La evidencia en México era bastante baja, pero actualmente se ha podido ver que la prevalencia no es tan baja, ya que va del 25 al 50% dependiendo de la región.

La criptococosis es otra infección oportunista que casi nadie toma en cuenta, pero que no se debe descartar, particularmente en pacientes con inmunidad alterada. De hecho, se estima que la padecen entre el 6-50% de los pacientes con SIDA, razón por la cual se considera una causa importante de infección en pacientes de este tipo. Asimismo, es importante mantener una alerta permanente con respecto a la resistencia a azoles y antimicrobianos; si bien aún no se ha observado una cepa que sea resistente a la anfotericina B, no hay que dar por sentado que no sucederá en el futuro.

Guías de diagnóstico de la candidosis invasiva

Dra. Liliana Marisol Santos Aguilar
Hospital General de Zona 57, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México

Las estadísticas han revelado que la candidosis invasiva tiene una mortalidad de entre el 20-49% en México, razón por la cual es necesario enfocar los esfuerzos en la supervivencia de los pacientes con el apoyo de un diagnóstico adecuado. En una revisión de las guías de diagnóstico existentes, fue posible identificar tres puntos principales: *a)* factores de riesgo ligados al huésped; *b)* datos de microbiología con respecto a los cultivos y biomarcadores; y *c)* la situación clínica del paciente.

Asimismo, existe una segmentación de acuerdo con dos tipos particulares de pacientes: aquellos que permanecen en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), ya sean pediátricos y/o adultos; y los de tipo hemato-oncológico (pacientes con neutropenia, en muchos de los casos).

En este sentido, es importante conocer los factores de riesgo ante una probable infección fúngica invasiva en estos pacientes, destacando: la colonización por *Candida* spp, toma de antibióticos de amplio espectro (cefalosporinas, vancomicina), pancreatitis, nutrición parenteral, hemodiálisis, diálisis peritoneal y toma de inmunosupresores, entre otros.

Las guías se apoyan en el cálculo de diferentes índices como *APACHE II* (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), *Score de Sevilla,* y *Candida Score* para establecer una valoración del riesgo de infección por *Candida* spp; un diagnóstico de tipo probable, posible, o corroborado y un posible tratamiento a seguir.

Micología médica en el Reino Unido: infecciones y brotes nosocomiales por *Candida*

Dr. Jorge Tovar Torres
Royal Holloway University of London, Reino Unido (UK)

En el Reino Unido (Escocia, Gales e Irlanda del Norte) el impacto de la candidiosis invasiva es significativo, sin embargo, no es obligatorio para los hospitales reportar cualquier infección fúngica. Lo que se sabe hasta ahora ha sido a partir de reportes voluntarios de una red activa de monitoreo en hospitales públicos estatales y laboratorios de referencia micológica.

No obstante, la Agencia Ejecutiva de la Secretaría de Salud en el Reino Unido ha hecho un esfuerzo por recabar información y realizar informes epidemiológicos.

El último reporte (2016) de este organismo reveló que la prevalencia de candidosis invasiva es

de 3.4% por cada 100 mil individuos, con una variación regional significativa.

De manera particular, el informe advierte, por primera vez, sobre la presencia de infecciones provocadas por *Candida auris*, lo que puede representar una amenaza de salud emergente, ya que puede avanzar hacia una Infección Invasiva (candidemia, pericarditis, neumonía).

Según diversos estudios, este hongo ha presentado dificultad para ser identificado en el laboratorio debido a que es morfológicamente indistinguible de otras especies de *Candida*, además de que datos sobre brotes nosocomiales en Estados Unidos sugieren que sus aislados fueron altamente resistentes a fluconazol, en menor media a voriconazol, anfotericina B y a algunas equinocandinas.

Hasta la fecha, ya se ha reportado en los cinco continentes y ha sido aislada de piel, tracto urogenital y tracto respiratorio en pacientes pediátricos y adultos.

Tan sólo en julio del 2017 se registraron más de 200 pacientes portadores del hongo en 20 distintos hospitales británicos. Debido a que la resistencia a los antifúngicos evoluciona rápidamente en *Candida auris*, se recomienda vigilancia constante de pacientes colonizados o infectados.

Candidemias en el Hospital General Dr. Manuel Gea González. Datos epidemiológicos y factores de riesgo

Dr. Roberto Arenas Guzmán
Hospital General Dr. Manuel Gea González, Secretaría de Salud, Ciudad de México

Las candidosis son un grupo de manifestaciones clínicas causadas por levaduras del género *Candida* spp. Hay formas superficiales y profundas. Entre estas últimas las candidemias son infecciones del torrente sanguíneo con una mortalidad elevada (10-49%).

La incidencia varía desde 0.24-34.3 pacientes/1000 admisiones en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Las especies de *Candida* responsables son principalmente: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* y *Candida krusei*.

En el Hospital General Dr. Manuel Gea González se realizó un estudio observacional, retrospectivo, de datos contenidos en los expedientes de los pacientes con hemocultivos positivos para *Candida* en el laboratorio de microbiología.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad, de ambos sexos, con un primer hemocultivo positivo para *Candida*, de cualquiera de los servicios de hospitalización del Hospital.

De 904 hemocultivos positivos a bacterias u hongos, 47 fueron positivos a *Candida* spp. Las especies más frecuentes fueron *Candida albicans* y *Candida parapsilosis* en la misma proporción (35%) y el porcentaje de especies no-*albicans* es mayor (65%). Los factores de riesgo asociados a candidemia fueron estancia en la UCI, con una estancia hospitalaria mayor a 9 días en 71%, además del uso de antimicrobianos de amplio espectro y uso de nutrición parenteral total.

Epidemiología y diagnóstico de las infecciones diseminadas por *Candida*

Dr. José Sifuentes Osornio
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán, Secretaría de Salud, Ciudad de México

El incremento de las infecciones por hongos, especialmente por *Candida* en todas sus variedades, ha incrementado de manera significativa en todo el mundo, particularmente en hospitales de tercer nivel. Las estadísticas

señalan que de cada 10 episodios de infección hematógena, 1 de cada 5 ocurre por un hongo, y especialmente por *Candida*, alcanzando una tasa de mortalidad hasta del 45%; pero no solo es *Candida,* en este escenario participan otros factores como el hospedero, el agente infeccioso y las condiciones que dominan en este ambiente.

Un estudio realizado por miembros del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán (INCMNSZ), se dio a la tarea de conocer lo que sucedía en dos instituciones de tercer nivel en México: el Instituto Nacional de Cancerología y el propio INCMNSZ, dada la similitud en la complejidad de los pacientes que reciben.

Durante un periodo de siete años (julio del 2008-junio del 2015) se analizaron los factores de riesgo para entender de mejor manera qué ocurría en pacientes con *Candida* no *albicans* y su mortalidad en 149 episodios de candidemia.

El choque séptico fue el estado más grave, con prácticamente un 30% en instituciones de tercer nivel en México. Cuando el paciente permanece en la Unidad de Terapia Intensiva el riesgo de que esté colonizado va en aumento en cuestión de tiempo, así como el riesgo progresivo de que desarrolle candidemia.

La sepsis grave y la cirrosis fueron los principales factores de riesgo negativos que amenazaron la supervivencia del paciente. No obstante, también se encontraron dos factores positivos que previene el riesgo de morir: la extracción temprana del catéter y una terapia antifúngica previa (aunque no fuera la óptima). Así, las infecciones diseminadas por *Candida* constituyeron el 2% de las infecciones hematógenas en ambos Institutos Nacionales de Salud.

Candidosis gastrointestinal

Dr. Juan Fernando González Galán
Hospital General de Zona 24, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México

Candida albicans es un hongo que se ha encontrado en el 50.4% de los pacientes que acuden al hospital, con una presencia frecuente en el tubo digestivo. *Candida* es parte de la microbiota bucal, pero puede tener una variante patógena después de la medicación prolongada con fármacos, lo que podría desarrollar lesiones membranosas blancas con un efecto adherente a la mucosa, sobre todo del tubo esofágico.

Esta persistencia, con el tiempo, puede llegar a establecer lesiones sangrantes con un patrón ulceroso, convirtiéndose en la primera barrera que dificultará el tránsito del bolo alimenticio.

Es común que el grupo de pacientes con inmunosupresión por el VIH sea uno de los más afectados por este problema, pues el desarrollo de una leucopenia asociada al virus es frecuente. Asimismo, la esofagitis candidósica es más prevalente en sujetos con un estado nutricional deteriorado, el cual puede complicarse con un problema diabético y sobre todo en pacientes de edad avanzada.

Una vez que se ve inhibida o alterada la vía oral, los procedimientos invasivos como colocación de sondas o gastrostomía van a ir complicando el desarrollo y el buen pronóstico de estos pacientes. *Candida albicans* constituye el agente etiológico más frecuente de las esofagitis fúngicas. En cuanto a la experiencia de candidosis gástrica, la presencia de *Candida* asociada a patologías primarias del estómago tiene una ocurrencia de hasta 54.2%. A diferencia de la oral, la gástrica raramente se va a manifestar y generalmente son hallazgos que se van a encontrar en las biopsias. *Candida albicans*, en el

tracto digestivo, tiene una prevalencia de hasta 50.4%, sus factores de riesgo son múltiples, destacando la inmunosupresión.

El desarrollo de las lesiones a lo largo del tracto es un efecto que va a alterar la deglución y el aporte alimentario, lo que puede causar desordenes de la motilidad esofágica, como pude ser la acalasia y, en los casos severos, se favorece la Estenosis del tracto esofágico.

Diagnóstico de laboratorio. Experiencia en el Hospital General Dr. Manuel Gea González

QFB Sara Arroyo Escalante
Laboratorio de Microbiología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Secretaría de Salud, Ciudad de México

El hemocultivo es una prueba esencial que permite diagnosticar la presencia de *Candida* en una muestra de sangre. El proceso de identificación de este microorganismo debe considerar, desde un inicio, el apego a las normas de higiene (asepsia) durante el proceso de recolección de la muestra, ya que de lo contrario la muestra corre el peligro de contaminarse y mostrar resultados erróneos.

El Hospital General Dr. Manuel Gea González emplea esta prueba, la cual puede tardar de 24 a 48 horas en arrojar resultados. Posterior a la obtención de un resultado positivo se realiza una identificación directa del hemocultivo con la ayuda de la tecnología MALDI-TOF o VITEK MS-*Biomériux,* que a pesar de mostrar algunas fallas, se ha podido mantener un control de calidad, además de buscar apoyo de los medios cromogénicos y otros sistemas de espectrometría.

Al emplear la técnica de identificación directa del frasco de hemocultivo se ha logrado ganar un poco más de tiempo para tener un resultado más certero.

El laboratorio del hospital ha implementado el informe de los "valores alerta" en tiempo real, así como las visitas regulares de infectólogos, lo cual implica un canal efectivo de comunicación entre el laboratorio y los médicos.

Asimismo, el laboratorio ha ido desarrollando año con año distintos informes que muestran la prevalencia de ciertas cepas. De acuerdo con estos informes, el microorganismo con mayor presencia es *Candida albicans,* y últimamente *Candida parapsilosis*.

El diagnóstico de la candidosis invasiva debe ser rápido, oportuno y confiable, sin embargo, para realizarlo, no sólo es necesaria la tecnología, sino que es fundamental también generar un apego a la higiene de manos y a las buenas prácticas en el área de toma de muestras.

Diagnóstico de laboratorio. Experiencia en el Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez

QFB Jesús Reséndiz Sánchez
Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez. Secretaría de Salud, Ciudad de México

Existen diversos métodos para realizar un diagnóstico de candidosis invasiva. Algunos de ellos son la biología molecular, así como la determinación de anticuerpos y antígenos. No obstante, la determinación de anticuerpos no ha probado ser tan efectiva, ya que los pacientes inmunocomprometidos son incapaces de formar anticuerpos, por lo que las pruebas pueden salir negativas. En cuanto a la determinación de antígenos, los resultados tampoco han sido efectivos, ya que los mananos y β-glucanos han mostrado falsos negativos, falsos positivos, y poca reproducibilidad. La biología molecular, por ejemplo, puede aplicarse no sólo al diagnóstico, también puede ser útil en la búsqueda de antígenos responsables de la virulencia o la prevalencia clonal durante infecciones por hongos.

En el caso de los hemocultivos (el método de diagnóstico más común) tienen una recuperación de *Candida* de solamente el 80%. A partir del hemocultivo se realiza una siembra en medios cromogénicos, aunque es necesario considerar que algunos pacientes pueden tener de dos a tres especies diferentes, y si no se puede hacer esta distinción, puede tener implicaciones importantes.

Es necesario señalar que recurrentemente se piensa que un hemocultivo es una candidosis invasiva, pero no es así, ya que muchos de los pacientes no presentan hemocultivos positivos; por tal razón, es necesario tener pruebas diagnósticas rápidas.

Asimismo, se hace uso de la tecnología MALDI-TOF, la cual basa su mecanismo en la exposición de las macromoléculas de los microorganismos, aunque en el país hay escasez de la plataforma para detectar *Candida auris*. Con el hemocultivo hecho, el médico está obligado a hacer estudios de extensión, los cuales incluyen "un fondo de ojo" donde se puedan ver lesiones que son causadas por *Candida*. También se piden tomografías bronco-abdominales en las que se buscarán lesiones, así como ecocardiogramas en busca de trombos. Estas pruebas complementarias permiten que el médico decida el tipo y la duración del tratamiento, el cual puede ir de los 14 días a los 8 meses.

Diagnóstico de laboratorio. Experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. Rosa Areli Martínez Gamboa
Laboratorio de Microbiología Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán, Secretaría de Salud. Ciudad de México

La identificación y susceptibilidad temprana de las especies del hongo *Candida* es crucial para asegurar el buen manejo de los pacientes. Actualmente en los laboratorios de microbiología clínica a nivel mundial se ha reportado el uso de sistemas que permiten la identificación de estas especies de *Candida*, e inclusive la diferenciación de ellas, directamente a través de la amplificación de ácidos nucleicos. La realidad de nuestro país es que se sigue dependiendo del cultivo de la sangre, y dada la baja disponibilidad en el país de tecnologías que involucren la espectrometría de masa es necesario recurrir al cultivo y subcultivo para poder contar con las colonias aisladas y poder llegar a la identificación y determinación de susceptibilidad. En el mejor de los casos, se recurre a los sistemas automatizados como el *VITEK 2*, un sistema que se ha utilizado desde hace varios años para la identificación y la determinación de susceptibilidad (sobre todo en gramnegativos) con buenos resultados.

En un estudio realizado por médicos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán se analizó el desempeño del *VITEK 2* en términos de identificación y susceptibilidad de las especies de *Candida* a partir del frasco de hemocultivo positivo, en comparación con el método convencional (cultivo). El estudio se realizó de julio del 2015 a marzo del 2017 y se incluyeron todos los hemocultivos positivos, además de aquellos en los que se observaron sólo levaduras en la tinción de Gram.

Los resultados mostraron que 31 casos fueron identificados correctamente por ambos métodos; no obstante, se comprobó que el método directo no puede sustituir el método convencional, por lo que se debe seguir realizando este método (cultivo). Si bien esto podría generar costos adi-

cionales, hay que considerar que la salud del paciente lo justifica.

Genefirst Ltd: MPA technology in the diagnosis of human infections

Dr. Guoliang Fu
Genefirst Ltd. Reino Unido (UK)

Genefirst Ltd es una compañía que ofrece tecnologías y productos de diagnóstico molecular en el campo de las enfermedades infecciosas, el diagnóstico de Cáncer y la medicina personalizada. Cuenta con una amplia cartera de tecnologías patentadas, entre éstas destaca la amplificación de sonda múltiplex o MPA, por sus siglas en inglés.

Si bien el uso de la PCR en tiempo real sigue siendo una herramienta se suma importancia en la detección y cuantificación de secuencias específicas de ARN o ADN, los métodos actuales basados en sondas permiten la detección de solo una secuencia por canal de fluorescencia, lo que limita la detección simultánea de varios objetivos.

La tecnología MPA busca resolver este problema, superando el límite de la multiplexación (combinación de dos o más canales de información en un solo medio de transmisión) PCR en tiempo real, permitiendo la diferenciación de hasta seis objetivos diferentes por canal de fluorescencia.

Esta tecnología se ha empleado en el campo de las infecciones humanas, permitiendo la detección y diferenciación del virus del dengue, del zika y del chikungunya en una sola reacción. Estos resultados remarcan los beneficios de esta tecnología, heredados de la PCR tradicional basada en las sondas TaqMan, pero con elementos adicionales para multiplexar con la ayuda de sondas marcadas con el mismo fluoróforo y la detección en un solo canal fluorescente. Además, ofrece gran velocidad de análisis a un costo reducido.

Fronteras y perspectivas del diagnóstico molecular de las micosis

Dr. Eduardo López Orduña
Amplibio Seegene Diagnostics

Las ventajas de ocupar un diagnóstico molecular pueden agruparse de la siguiente manera: menor tiempo, mayor sensibilidad y especificidad, y uso como diagnóstico confirmatorio.

En este sentido, *Amplibio Seegene Diagnostic* es una compañía que surge a partir de la alianza entre México y Corea del Sur en busca de mejorar la técnica de PCR. Un ejemplo de ello es la técnica TOCE™ (*Tagging Oligonucleotide Cleavage and Extension),* la cual permite la detección de múltiples objetivos en un solo canal de fluorescencia a través del análisis de temperatura de fusión de una serie de plantillas artificiales.

A su vez, esta técnica está basada en una tecnología DPO™ (*Dual Priming Oligonucleotide*) que utiliza *primers* duales que permiten aumentar la especificidad y sensibilidad para lograr una PCR múltiplex.

TOCE™, más allá de la utilidad del serodiagnóstico, también encuentra un fuerte aliado en la tecnología ADN, ya que por sus características (doble cadena antiparalela y su naturaleza de ácido) va a permitir una extracción eficiente no importando el tipo de matriz de la cual se esté partiendo.

Además, la tecnología ADN tiene la capacidad de sufrir una desnaturalización de su doble cadena por dos factores principales: el pH, y la temperatura. El perfil de información generado por esta tecnología puede acelerar sustancialmente el diagnóstico y mejorar la precisión de los datos requeridos para un tratamiento más eficaz.

Es importante señalar que, si bien es fundamental contar con buenas tecnologías, también es

necesario enfrentarse de la mejor manera a la parte clínica, pues de ello va a depender un buen resultado. En este sentido, la toma de la muestra es un paso crucial, ya que, si el transporte y el manejo de la misma se realizan de forma incorrecta y descuidada, esto afectará gravemente el desempeño de cualquier tecnología, por más avanzada que ésta sea.

5Plex Candida: a novel molecular diagnostic tool for the fast identification of drug-resistant and drug-sensitive *Candida* species

Dra. Ambalika Batra
Royal Holloway University of London, Reino Unido

El desarrollo de pruebas moleculares de diagnóstico, particularmente en el terreno micológico, son de particular interés dado el aumento de la prevalencia de las infecciones fúngicas, muchas de ellas con tasas importantes de mortalidad.

Las pruebas están diseñadas para identificar la especie, realizar un diagnóstico clínico, detectar los mecanismos de resistencia, e inclusive proveer tipificaciones muy específicas de cepas clínicas.

El kit PCR *5Plex Candida* es una novedosa herramienta enfocada en la detección de especies fúngicas y, en particular, especies del hongo *Candida*, una iniciativa que surge como respuesta al comportamiento de las levaduras de este género, las cuales pueden evolucionar en infecciones de evolución aguda o crónica y que han mostrado resistencia a ciertos tratamientos, poniendo en peligro la supervivencia del paciente.

5Plex Candida se enfoca en optimizar los procesos de identificación específica del género *Candida*, así como el análisis de sensibilidad y resistencia de ciertas especies ante determinados fármacos, todo ello utilizando la tecnología Genefirst MPA. Su objetivo es la detección de infecciones por *Candida* en laboratorios de patología o en estudios epidemiológicos en entornos de investigación. Actualmente, el ensayo está disponible como reactivo de uso exclusivo de investigación (RUO).

Esta investigación se desarrolla en conjunto con la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, como parte de los programas bilaterales financiados por el programa Newton Fund a través del British Council.

Validación del kit 5Plex *Candida* en muestras de sangre de pacientes con candidosis invasiva

Dra. Edith Sánchez Paredes
Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM, México

5 Plex Candida es una prueba de diagnóstico molecular, que pretende realizarse directamente a partir de sangre, enfocada en la detección del hongo *Candida* y sus distintas especies. En la Facultad de Medicina de la UNAM se trabaja en su validación, la cual hasta ahora, ya ha pasado dos procesos: la validación técnica (prueba de diagnóstico) y la de mercado. En la validación técnica se trabajaron cepas de referencia, a partir de la validación *in vitro*, para posteriormente probar muestras de sangre de pacientes, controles sanos y con sangre inoculada de manera artificial con *Candida*.

En complemento, se realizó una validación de mercado, en la que la Coordinación de Innovación y Desarrollo de la UNAM tuvo un participación fundamental para apoyar el proyecto y su inscripción al Programa de Nodos Binacionales de Innovación Universitarios, una iniciativa del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología cuyo objetivo busca propiciar el desarrollo tecnológico, conocer su cadena y propuesta de valor para poder llevarla a diferentes instituciones, obtener colaboraciones e incluso fondos. Considerando este escenario, se realizaron 100 entrevistas con personal de

laboratorio, empresas, micólogos, y universidades. Los participantes mostraron interés en el desarrollo de pruebas rápidas, sencillas y específicas para identificar casos de micosis, aunque no precisamente para *Candida,* ya que aparentemente el diagnóstico de la candidosis ya lo tienen resuelto. No obstante, también remarcaron la importancia de obtener un método más rápido a partir de las muestras del paciente. Así, se descubrió que los clientes finales o potenciales podrían ser los jefes de laboratorio, mientras que los aliados serían los médicos especialistas, internistas o los infectólogos, por lo menos en el caso de las candidosis invasivas y de las micosis Invasivas. Es importante señalar que le "entrada" del producto en instituciones públicas (IMSS, ISSSTE) se visualiza como poco probable, dada la regulación necesaria, además de que no cuentan con los recursos necesarios para su compra; razón por la cual, las instituciones privadas parecen ser unos buenos aliados.

Tratamiento de la candidosis invasiva

Dr. Gabriel Israel Soto Nieto
Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, Secretaría de Salud, Ciudad de México

En el Instituto Nacional de Cardiología (INC) las dos causas más frecuentes de infecciones por *Candida* son en pacientes con endocarditis (infección del revestimiento interior del corazón) y mediastinitis (inflamación de cavidad mediastínica).

El 80% de los casos de candidemia se desarrolla en presencia de un absceso vascular como entrada. En Estados Unidos, *Candida* es la 4° causa más común de infecciones en el torrente sanguíneo, en el INC es la 5° causa.

Del 30 al 50% de las infecciones se producen en la terapia intensiva. La mortalidad se ubica entre hasta en un 71%. Si bien, la infección no pareciera ser la más prevalente ni la de mayor incidencia, sí En relación al tratamiento, es importante señalar que la especie con mayor prevalencia ha sido *Candida albicans,* para la cual está recomendada la anfotericina B, pero dada su escasez en el país, se han tenido que buscar otras alternativas.

El fluconazol es la opción más barata y accesible, ya que pocas instituciones tienen acceso a equinocandinas, cuyos precios también son una limitación que refleja la realidad de nuestro país.

Dentro de este escenario, es necesario considerar la parte práctica y real de los tratamientos antifúngicos en nuestro país, ya que las recomendaciones en la mayoría de las guías o artículos están diseñadas para países de primer mundo.

Es fundamental "eficientizar" los gastos, y también adaptarnos a la realidad de cada país. Es decir, no podemos llevar a cabo recomendaciones con tratamientos que no están disponibles físicamente, y que no es posible costear; tómese como ejemplo el posaconazol con un precio que rebasa los 30 mil pesos semanales.

Tratamiento de la candidosis invasiva

Dr. Hiram Villanueva Lozano
Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León

El Hospital Universitario de Monterrey cuenta con un programa de vigilancia microbiológica, el cual ha permitido monitorear las tendencias epidemiológicas durante los últimos años. Los últimos resultados mostraron que *Candida tropicalis* es la especie con mayor presencia (52.8%), seguida por *Candida albicans* con 30.4%, haciendo más notoria la prevalencia en la región de las cepas *Candida* no *albicans*.

Al igual que en otros hospitales, una gran parte de los aislamientos se obtuvieron en el área de

terapia intensiva, la cual se ocupa de pacientes que presentan diversos factores de riesgo (catéter venoso central, tratamiento con antibióticos de amplio espectro, etc.), asimismo la mayoría de los casos fueron reportados en adultos de género masculino.

De acuerdo con un estudio elaborado por el hospital, hasta un 50% de los pacientes (para el momento en el que ya eran diagnosticados) ya se les había iniciado alguna forma de tratamiento empírico, la mayoría de las veces fluconazol. La mortalidad general asociada, tomando en cuenta todas las cepas, fue de un 36% y sólo un 29% atribuible a las cepas de *Candida no albicans*.

En la mayoría de estos pacientes se registró al menos un factor de riesgo, principalmente la instalación de catéter venoso central, el uso de nutrición parenteral total, uso previo de antibióticos o de antifúngicos, y ser pacientes inmunosuprimidos, con trasplante de órganos sólidos o de orden hematopoyético.

Con respecto al tratamiento, se sigue la recomendación de las guías internacionales sobre susceptibilidad local, lo que ha ayudado a moderar la terapia y dirigirla adecuadamente. El fluconazol ha sido el medicamento más usado para tratar las candidemias, aunque ante los casos que muestran resistencia o cepas del tipo *Candidad glabatra* o *Candida krusei* se ha recurrido al uso de anfotericina B desoxicolato.

Finalmente, se recomienda mantener una estrecha relación con el laboratorio a fin de mantener un proceso de retroalimentación que ayude a decidir lo que es mejor para el paciente.

Falla terapéutica en candidosis invasiva y candidemia

Dra. Patricia Cornejo Juárez
Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, Ciudad de México

Para disminuir la falla terapéutica en el tratamiento de las candidemias y de las candidosis invasivas, es necesario considerar varios aspectos: la selección apropiada del antifúngico; la monitorización estrecha de pacientes de alto riesgo; el diagnóstico oportuno; y el tratamiento temprano.

No obstante, existen otros factores a considerar que también requieren gran atención, como:

a) La resistencia intrínseca, ya que existen especies de *Candida* (*krusei, glabrata, parapsilosis, auris*) que presentan mayor resistencia a determinados antifúngicos.

b) Exposición previa a antifúngicos y profilaxis. Un estudio evaluó diferentes especies de *Candida* y se observó que la resistencia a fármacos como el fluconazol se incrementaba después de una exposición previa. Por ejemplo, en casos como *Candida parapsilosis* se registró un incremento de hasta el 100% de resistencia.

c) Resistencia asociada a mutaciones. De forma específica, preocupan las mutaciones en los genes FKS, ya que representa un factor de riesgo en la falla al tratamiento con equinocandinas, particularmente en pacientes con candidemia ocasionada por la especie *Candida glabrata*.

d) Los biofilms condicionan que algunas especies como *Candida albicans* sean entre 30 a 2000 veces más resistente a fármacos como fluconazol, itraconazol, ketoconazol, flucitosina y anfotericina B.

e) Por último, la epidemiología local también representa un factor muy importante para conocer las especies que predominan en nuestra área geográfica, y particularmente en nuestros hospitales. El estudio SENTRY (2008-2009) analizó cepas de Latinoamérica y mostró que 44% de las especies eran del tipo *Candida albicans,* seguido de 25% de *Candida parapsilosis* y 17% de *Can-*

dida tropicalis. Se observó que el porcentaje de resistencia de *Candida albicans, Candida glabrata* y *Candida krusei* era prácticamente de cero para equinocandinas e imidazoles; mientras que para *Candida glabrata* era de 5.7% para fluconazol y para *Candida tropicalis* de 1.7%. En México hay pocos estudios epidemiológicos y de resistencia.

Resistencia de *Candida* spp *in vitro*

Dra. Patricia Manzano Gayosso
Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM

Realizar pruebas *in vitro* es necesario cuando surgen una serie de eventos como: infecciones por especies de hongos poco frecuentes, falla inesperada a la terapia antifúngica, pacientes que son multitratados y que ya han recibido alguna profilaxis antifúngica, aparición de brotes epidémicos hospitalarios, micosis recurrente o crónica, y prueba de nuevas drogas antifúngicas.

Todos estos eventos pueden generar modificaciones en el perfil de la sensibilidad antifúngica, lo que puede propiciar la resistencia y disminuir la efectividad del fármaco; por lo tanto, las pruebas *in vitro* permiten seleccionar el antifúngico más adecuado para el tratamiento de las Micosis. En este sentido, el método de microdilución en caldo ha detectado la resistencia desarrollada a las equinocandinas (casponfungina), que se calcula es menor al 3%; en el caso de *Candida glabatra* se ha demostrado el incremento de la resistencia a este fármaco. Actualmente existe una alarma que advierte una resistencia cruzada en la que ya no sólo se ha presentado resistencia a las equinocandinas, sino también al grupo de los fármacos azoles.

La resistencia a los antifúngicos es un problema real en México que parece ir en aumento, razón por la cual se lleva a cabo una investigación titulada: "Estudio de sensibilidad y resistencia en hongos levaduriformes y filamentosos", cuya finalidad es detectar los aislados clínicos resistentes a diversos antifúngicos de dos hospitales públicos. El estudio ha revelado que las especies que predominan son *Candida albicans* (57%), seguida de *Candida tropicalis* (13.5%), y en tercer lugar *Candida parapsilosis* (12.6%). En cuanto al estudio de resistencia de estas especies, se ha observado que el 18% muestra este comportamiento. Los mejores fármacos han sido la anfotericina B y la caspofungina, en comparación con la poca efectividad que han mostrado el fluconazol, posaconazol, y el voriconazol. No obstante, es necesario particularizar cada caso de candidosis o cualquier otra Micosis Invasiva, ya que se debe tomar en cuenta la correlación entre lo que se observa *in vitro* y la respuesta del paciente ante el tratamiento.

Del laboratorio al mercado

Dra. Candy Flores Gracia
Parque de innovación Agrobioteg, Irapuato, Guanajuato, México

Las evidencias de los últimos años han mostrado resultados positivos derivados de la relación entre la generación del conocimiento y el desarrollo económico de los países, razón por la cual el concepto de innovación, comprendido como la "introducción de un nuevo, o significativamente mejorado, producto (bien o servicio), de un proceso, de un método de comercialización o de un nuevo método organizativo", ha ido adquiriendo gran fuerza.

Si bien existe intención suficiente para adentrarse en la innovación, es necesario también pensar en su materialización y concretamente en su comercialización. Durante este proceso ya no es suficiente la creación de un producto o servicio, ya que éste debe estar pensado en función de las necesidades del mercado, del consumidor final.

Para ello es necesario preguntarse ¿es lo que la industria necesita?, ¿qué problema estoy

resolviendo?, ¿cuánta gente está interesada en mi tecnología? Ya no basta con tener afinidad y pasión por la ciencia y la tecnología, ahora es necesario identificar un problema y crear un producto o servicio para su resolución, además de considerar los beneficios que le pueden otorgar al usuario (valor agregado del producto).

Agrobioteg es un parque de innovación inaugurado en el 2014 en Irapuato, Guanajuato, el cual cuenta con personal capacitado para apoyar ideas y proyectos con aspiraciones de convertirse en una empresa de base tecnológica. Hasta la fecha, ha desarrollado más de 60 proyectos de emprendedores y empresas, de las cuales han constituido 11 empresas de base tecnológica, han validado 18 nuevos productos en el mercado meta y han canalizado $16.5 mdp de recursos públicos para proyectos de innovación.

Uno de los pasos fundamentales dentro de su "*business model*" es la realización de entrevistas para validar que su problema es del interés de los usuarios y asegurarse de que se está resolviendo. Paulatinamente, se busca la patente y el registro de las marcas.

Criptococosis. Experiencia en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Dra. Graciela Cárdenas Hernández
Departamento de Neuroinfectología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Secretaría de Salud, Ciudad de México

Cuando el hongo *Cryptococcus* ataca el sistema nervioso central, produce una enfermedad conocida como Meningitis Criptococócica, una patología bastante severa, ya que está relacionada con secuelas neurológicas graves y alta mortalidad. En México existen pocas encuestas epidemiológicas sobre la criptococosis, razón por la cual se hace necesario el desarrollo de más estudios.

En el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNyN) se realizó un estudio, tomando como base una revisión retrospectiva de 76 casos ingresados en un período de diez años. Durante el período de estudio, un total de 7 mil 255 pacientes fueron hospitalizados en el Departamento de Neurología del INNyN; de estos, 130 (1.8%) fueron diagnosticados con enfermedad criptococócica del sistema nervioso central, pero solo 76 tenían registros clínico-radiológicos completos.

De éstos, 58 casos correspondieron a la especie *neoformans var. neoformans* y 15 a *neorformans var. gatti*. Los pacientes inmunosuprimidos, portadores del VIH/SIDA, representaron un gran número de casos, mientras que otros factores de riesgo frecuentes fueron la Diabetes Mellitus y la exposición laboral a las aves de corral.

Las manifestaciones clínicas predominantes fueron la cefalea subaguda, las alteraciones cognitivas y la fotofobia, particularmente en pacientes con VIH. La hidrocefalia con hipertensión intracraneal fue la complicación más frecuente.

De la población estudiada, la mitad falleció y el resto tuvo secuelas neurológicas (principalmente cefalea neuropsiquiátrica y secundaria), que limitaron su capacidad para realizar actividades diarias de forma independiente.

Si bien este estudio tuvo varias limitaciones (principalmente debido a la falta de información y al tamaño de la muestra), los datos arrojan información relevante que paulatinamente deberá ser profundizada y confirmada por amplios estudios prospectivos.

Criptococosis. Experiencia en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga

M en A Javier Araiza Santibáñez
Dermatología. Laboratorio de Micología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Secretaría de Salud, Ciudad de México

En el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, la afección pulmonar es la que se ve con mayor frecuencia en pacientes con criptococosis; no obstante, el diagnóstico subclínico es bastante frecuente. Esta infección está fuertemente asociada a pacientes con VIH/SIDA, sobre todo en estados avanzados de la enfermedad.

La respuesta inmunológica varía dependiendo del paciente y también se han observado cambios en los factores de virulencia de las levaduras, como es el caso de la reducción del grosor de la cápsula, e incluso en algunas ocasiones, se detecta la desaparición de la misma.

En los últimos años se ha encontrado una mayor resistencia frente a la mayoría de los antifúngicos disponibles, y por lo tanto el manejo terapéutico puede estar condicionado por dosis elevadas o tiempo prolongado.

Las pruebas de laboratorio más habituales en el hospital son los exámenes directos, sobre todo el análisis con tinta china, o bien, la tinción de Hematoxilina de Mayer.

Epidemiológicamente los datos de 2013 a 2017 muestran que se recibieron mil 365 casos con sospecha de criptococosis, de los cuales en 12.45% (170) se comprobó la infección por *Cryptococcus,* y cuyo factor de base más importante fue el VIH.

Una vez detectada la presencia de la levadura se les informa a los infectólogos, ya que puede ser orientador para ellos con respecto al manejo terapéutico más eficiente.

Las mejores opciones terapéuticas que han mostrado buenos resultados han sido la anfotericina B, fluconazol e itraconazol a dosis altas.

Entre el 2014 y 2016 se ha ido informando de una cantidad considerable de cepas resistentes, y sin embargo los tratamientos antes mencionados siguen siendo de elección.

Epidemiología de las infecciones fúngicas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Dr. Eduardo Becerril Vargas
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Secretaría de Salud, Ciudad de México

Estudios recientes han demostrado que la histoplasmosis está mucho más extendida de lo que se pensaba, por lo que el conocimiento actual de su distribución es poco preciso. La pandemia del SIDA, el uso de nuevas terapias inmunosupresoras y el incremento del número de personas con trasplantes de órganos sólidos han incrementado el riesgo mundial de histoplasmosis.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratoria (INER) se realizó un estudio retrospectivo-observacional de personas infectadas por *Histoplasma capsolatum*. El estudio reunió a 61 pacientes con sospecha de histoplasmosis pulmonar e histoplasmosis diseminada.

Los resultados mostraron que el mayor número de casos de histoplasmosis, tanto diseminada como pulmonar, se presentó en personas que tenían entre 30 y 40 años. La principal comorbilidad que presentaron estos pacientes fue el VIH.

La histoplasmosis diseminada (31 de 61 casos) fue la forma más común de presentación, mientras que el síntoma pivote más común fue la disnea, seguida de la fiebre; estos datos son muy importantes ya que permiten tener la sospecha diagnóstica de que pudiera tratarse de una histoplasmosis.

Por otro lado, es importante resaltar que la mayoría de los pacientes (38-40%) eran residentes de la Ciudad de México, y de estos solo el 23% habían tenido un viaje fuera de la ciudad. Estos

cambios en cuanto a la endemicidad son muy similares a lo que se ha reportado en otras partes del mundo.

Es necesario mantener una alta sospecha clínica con respecto al diagnóstico diferencial de la Histoplasmosis para evitar diagnósticos erróneos, especialmente en pacientes de alto riesgo, e iniciar una terapia antimicótica temprana. Esto requiere la notificación de casos con histoplasmosis diseminada a fin de crear conciencia entre los médicos.

Resistencia de *Aspergillus* spp a los antifúngicos

Dra. Gloria González González
Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León

Actualmente, los estudios sobre la resistencia a los antifúngicos proporcionan información útil para ofrecer el mejor tratamiento para un paciente, la búsqueda de nuevos antifúngicos, así como la planeación de pequeños, medianos y grandes programas de vigilancia epidemiológica.

Aspergillus es una causa importante de mortalidad en pacientes inmunocomprometidos al no recibir el tratamiento adecuado; e inclusive cuando éste es adecuado, el índice de mortalidad se mantiene en 50%.

Se trata de un hongo que está constituido por varias especies, y que actualmente están contenidas en complejos, en donde se tienen especies que son intrínsecamente resistentes a alguno de los antifúngicos o han adquirido un mecanismo secundario de resistencia.

En las últimas décadas, el uso de azoles se consolidó como recomendación para la profilaxis y el tratamiento más adecuado para la aspergilosis pulmonar invasiva. Sin embargo, varios estudios han revelado casos de resistencia a este grupo de fármacos. Uno de los mecanismos más estudiado de la resistencia está relacionado con las mutaciones en el Gen CYP51A, lo que confiere cambios en el sitio de unión del fármaco.

Las estrategias para disminuir o evitar la resistencia son complejas, pero se sugiere la prevención desde distintos frentes: epidemiológica, de diagnóstico, profiláctico y terapéutico.

Identificación molecular de *Aspergillus* spp

Dra. María del Rocío Reyes-Montes
Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM

Las especies de *Aspergillus* causan un amplio espectro de formas clínicas que pueden ir desde las aspergilosis alérgicas hasta la aspergilosis invasiva crónica. Aunque no se cuenta con los datos exactos, algunos reportes han sugerido el aumento de la presencia de este hongo.

Las especies más reportadas han sido *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus terreus*. Sin embargo, en la última década ha habido un cambio en la etiología de la Aspergilosis debido a la aparición de especies crípticas en el género *Aspergillus*.

Debido a ello, y para identificar correctamente las especies, Samson y colaboradores proponen llevar a cabo una identificación polifásica que consiste en diferentes pruebas con la ayuda de la genómica, la genética, la ecología, la fisiología, la macro y micromorfología.

Para lidiar con este amplio espectro de especies de *Aspergillus*, con la ayuda de métodos moleculares, se recomienda llevar a cabo la PCR, utilizando los genes de actina, β tubulina; posterior a la secuenciación, se hace la emisión de las secuencias, y una vez con las secuencias editadas se hace un alineamiento con el algoritmo BLAST.

El resultado arrojará una identificación presuntiva del agente etiológico para ver cuál es la especie. Este paso es importante, ya que permite saber si la secuenciación es correcta, esto permite mejorar el análisis, bajar las secuencias que existen de esos genes y compararlo con las especies problema. Posteriormente se realiza un alineamiento múltiple, que llevará a los análisis filogenéticos. No obstante, la identificación polifásica consume mucho tiempo, por lo que es necesario usar otro tipo de marcadores.

La identificación de la especie del género *Aspergillus* requiere un examen molecular porque fenotípicamente no se puede identificar. Esta identificación es importante para estudios epidemiológicos, además de ser clínicamente relevante. En los últimos años se han diseñado varios marcadores moleculares (sondas de ADN), para utilizarse a través de la PCR. El uso de estos marcadores permite detectar el hongo en las primeras fases de la enfermedad. En el laboratorio de la Facultad de Medicina de la UNAM ya se trabaja en el diseño de estas sondas, a partir de marcadores polimórficos.

Aspergilosis invasiva probada y probable en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Características clínicas y desenlaces

Dr. José Arturo Martínez Orozco
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Secretaría de Salud, Ciudad de México

Hoy en día las infecciones fúngicas invasivas representan un costo importante para el sector salud, además de tener una tasa de mortalidad considerable; la Aspergilosis es uno de estos casos. En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), del 2013 al 2017 se presentaron infecciones tanto invasivas como no invasivas por *Aspergillus,* destacando la presencia de las especies *fumigatus* y *flavus*.

En el INER los pacientes provenientes del pabellón de tuberculosis son los que presentan más casos de aspergilosis invasiva. Es importante recordar que dependiendo de la deficiencia inmunológica se va a encontrar una mayor predisposición a esta patología.

Los factores de riesgo a considerar son: el inmunocompromiso, el trasplante de órganos sólidos (renal, pulmonar e hígado) y la neutropenia: más de 10 días con menos de 500 neutrófilos, abre la posibilidad en un 70% de contraer aspergilosis pulmonar invasiva. Los cuadros característicos incluyen dolor, fiebre, hemoptisis (expectoración de sangre) lo que puede indicar: cáncer, tuberculosis, aspergilosis o la presencia de otros organismos fúngicos.

Asimismo, se ha observado que factores como las secuelas de tuberculosis y diabetes mellitus tipo 2 están fuertemente asociados con una aspergilosis invasiva probada. En el INER e instituciones similares se debe de considerar mayor sospecha clínica particularmente en los pacientes en estado de choque, además de revisar los marcadores y apoyarse en estudios de imagen TAC para establecer un tratamiento de forma temprana que pueda disminuir el riesgo de muerte.

Mucormicosis

Alexandro Bonifaz
Laboratorio de Micología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Secretaría de Salud, Ciudad de México

La mucormicosis es una infección micótica producida por hongos del orden *Mucorales,* el cual produce infecciones oportunistas, invasivas, graves y de evolución rápida. Las variedades clínicas van desde lesiones del tipo rinocerebral (más frecuente), invasión pulmonar, digestiva y cutánea. La principal vía de infección es la respiratoria, pues las esporas de los hongos se encuentran en el ambiente, aunque también

se han registrado casos de transmisión por vía percutánea a través de sitios de inserción de catéteres, quemaduras, inyección de drogas e inclusive picaduras de insecto. Tiene una tasa considerable de morbilidad, pero sobre todo de mortalidad. Entre los principales factores de riesgo se encuentran la diabetes mellitus descompensada, la leucemia, cáncer, estados de desnutrición avanzada, SIDA, y otro tipo de condiciones que lleven a estados de inmunocompromiso.

En el caso particular de nuestro país, la Diabetes Mellitus Tipo I y II descompensada o con descontrol crónico representa un factor de riesgo muy importante, ya que provoca alteraciones en el sistema inmunológico, predisponiendo a los pacientes a distintos procesos infecciosos.

Las infecciones por *Mucorales* suelen presentarse en enfermos con complicaciones metabólicas (cetoacidosis diabética), ya que estos hongos presentan un crecimiento óptimo a 39°C, en un pH ácido y con un alto contenido de glucosa.

En estos pacientes, la mucormicosis se presenta como un proceso agudo, progresivo y letal, caracterizado por la obstrucción de los vasos sanguíneos, derivando en una isquemia y necrosis tisular adyacente.

Su tratamiento consiste en el control de la ceto-acidosis y/o inmunosupresión, así como la administración altamente recomendada de anfotericina B, aunque también pueden servir otros fármacos como fluconazol, itraconazol, posaconazol y casponfungina. El voriconazol debe evitarse a toda costa, ya que se trata de un inductor.

Mucormicosis en pacientes pediátricos

Dr. Pedro Antonio Martínez Arce
Hospital Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco

Los mucorales no causan mayor complicación en pacientes inmunocompetentes; sin embargo, en aquellos inmunocomprometidos se pueden presentar infecciones bastante agresivas. Entre las consecuencias que la mucormicosis genera están la trombosis, los infartos y la necrosis en los tejidos que son los receptores de este agente. Se ha descrito que tiene mayor incidencia particularmente en la estación de otoño. En coincidencia con lo mencionado en otras investigaciones, se ha visto que la diabetes mellitus, descontrolada o no, es un factor de riesgo que también afecta a los pacientes pediátricos. En estos pacientes, los estados de acidosis ocasionan que algunos mecanismos de defensa sean atenuados. Un dato relevante es que el segundo grupo más afectado en el hospital son los pacientes con enfermedades hemato-oncológicas.

Si bien la vía de infección es la respiratoria, la ingestión de estos agentes o incluso la inoculación directa a través del tracto digestivo ha sido documentada. En lo que se refiere a la modalidad gastrointestinal, en el hospital se ha identificado recientemente en dos pacientes prematuros que tuvieron hospitalizaciones muy prolongadas y que suelen presentarse como un cuadro de enterocolitis necrotizante. Con respecto a la cutánea, es necesario insistir en las escaras necróticas que pueden tener edemas circundantes y que pueden incluso tener sangrado al interior de las lesiones.

Con respecto al tratamiento, la anfotericina B es ampliamente recomendada, aunque el hospital ha enfrentado escasez de este fármaco durante el último año. En algunos casos se ha mencionado que la caspofungina puede llegar a utilizarse como un tratamiento de salvamento, pero en realidad no se han visto diferencias muy significativas hasta este momento; en todo caso es recomendable la combinación de cirugía con terapia antimicótica. La buena evolución está íntimamente ligada al diagnóstico temprano y a un tratamiento adecuado.

Coccidioidomicosis. Clínica y diagnóstico de laboratorio

Dr. Rafael Laniado-Laborín
Hospital General de Tijuana, ISESALUD, Baja California, México

De 100 enfermos que tienen coccidioidomicosis, entre el 60-65 % ni siquiera lo sabe, ya que es asintomática y en ocasiones se resuelve en forma espontánea. Un 35% desarrolla neumonía y los médicos suelen pensar que con la administración de antibióticos es suficiente; sin embargo, en algunos casos se convierte en una neumonía por hongos del género *Coccidioides*. De estos, un 5% se convierten en casos pulmonares crónicos con un pronóstico bastante complicado.

¿Cuándo se puede pensar que se trata de coccidioidomicosis? Primero hay que pensar si se trata de una zona endémica, después hay que considerar una serie de signos como la hemoptisis (expectoración de sangre), por ejemplo.

La coccidioidomicosis primaria frecuentemente cursa con manifestaciones dermatológicas. Por lo tanto, si se presenta una neumonía en una zona endémica y además tiene adenopatía y ronchas, o tiene las articulaciones hinchadas, es necesario pensar en este agente. Las formas secundarias (malignas) suelen diseminarse a partir del pulmón; hay casos raros en que el paciente se inoculó el hongo con algún traumatismo y desarrolló un coccidioidoma en ese lugar; por lo tanto, la vía principal de entrada es la pulmonar.

En cuanto a los métodos de diagnóstico, la piedra angular sigue siendo el cultivo y la histología. Con la ayuda de las tinciones habituales se puede identificar al hongo en el tejido obtenido por biopsia.

En lo referente al tratamiento, las guías de referencia en realidad no ofrecen suficiente evidencia para nada de lo que recomiendan, por lo que es necesario hacer más investigación al respecto.

Coccidioidomicosis. Epidemiología en México

Dra. Laura Rosio Castañón-Olivares
Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM

La coccidioidomicosis es causada por dos especies de hongos: *Coccidioides immitis* y *Coccidioides posadasii*. Estos hongos son fenotípicamente indistinguibles; por lo tanto, para tener certeza es necesario recurrir a la biología molecular.

Según diversos estudios la principal zona endémica de la coccidiodomicosis en el mundo está concentrada en el sur de Estados Unidos y el norte de México, si bien algunas zonas de Centroamérica y Sudamérica también son consideradas zonas endémicas, su número de casos reportados es menor. Uno de los principales estudios sobre zonas endémicas fue el realizado por González Ochoa en la década de los cuarenta, en el que relata que aproximadamente un millón de habitantes fueron encuestados en 30, de los 32 estados de la República Mexicana.

Según sus resultados, México consta de cuatro zonas endémicas: Sonora, Sinaloa, y extrañamente Jalisco y Michoacán. No obstante, años después se pondría en duda la endemicidad de estos últimos estados, señalando que existe gran movilidad de los humanos, sugiriendo que las personas pudieron haberse infectado en otros estados del norte.

Posteriormente, para poder corroborar que efectivamente México es una zona endémica, se realizaron estudios de epidemiología para conocer los índices de prevalencia, movilidad y mortalidad. Los resultados, en un periodo de seis años, mostraron que en gran parte del país existió al menos un caso de coccidioidomicosis.

1994, fue el último año en que se tienen datos; posterior a esa fecha los casos siguen sin ser notificados oficialmente.

Actualmente se cuenta con una herramienta denominada como "cubos dinámicos", la cual permite consultar y construir información, y que ofrece la propia Secretaría de Salud Federal.

Así, se cuenta con un registro desde el año 2000 al 2014, periodo en el que la epidemiología ha cambiado. Ahora, el primer estado con el mayor número de casos es Sonora, seguido por Baja California. Durante ese periodo se registraron solamente 307 defunciones debido a esta infección. De todos los estudios epidemiológicos que se han hecho hasta el momento en México, la conclusión ha sido que los únicos estados endémicos son Sonora y Baja california, en los demás estados falta hacer estudios para corroborar su estado endémico.

Endocarditis micótica

Dr. Luis Javier Méndez-Tovar
Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México

La endocarditis es una inflamación del endocardio y de las válvulas que regulan el flujo sanguíneo, con una epidemiología que va de 1- 6 casos por cada 100 mil habitantes. Por su etiología se puede clasificar en infecciosa y no infecciosa. En cualquiera de ellas se presentan vegetaciones, que son masas formadas de fibrina, células inflamatorias, y plaquetas; y cuando existe infección el agente biológico se encuentra en el interior de estas masas.

Las fallas endocárdicas en los tejidos o en las válvulas, la trombosis, las cardiopatías reumáticas, o las enfermedades autoinmunes pueden ser factores predisponentes importantes para desarrollar esta condición. La aplicación de catéteres es una constante, y en pacientes que tiene problemas de tipo renal es cada vez más frecuente, ya que a mayor prevalencia del catéter mayor posibilidad de endocarditis.

Cuando se habla de endocarditis infecciosa las estadísticas mundiales hacen referencia a los géneros *Candida* y *Aspergillus*. Clínicamente, al inicio de la endocarditis es difícil especificar un diagnóstico; sin embargo, éste usualmente surge cuando ya se está en etapas avanzadas con la presencia de soplos cardiacos y esplenomegalia; este será el momento de solicitar estudios de imagen como ecocardiogramas, radiografías, tomografías y electrocardiogramas.

Si ya se tiene una sospecha clínica es necesario pedir una serologia intencionada, orientada hacia el patógeno bajo sospecha. Se ha registrado una baja tasa de micosis en endocarditis, no obstante, se debe prestar atención a su identificación y diagnóstico, ya que pese a su baja frecuencia su mortalidad es alta debido al diagnóstico y tratamiento tardíos.

En México los estudios epidemiológicos son insuficientes y se debería de luchar para que las micosis, particularmente las de tipo invasivo, fueran de reporte obligatorio.

Plataformas diagnósticas en el siglo XXI: perspectivas

Dr. Octavio García González
T4 Oligo

Existe una gran necesidad de diagnósticos certeros, y no solamente de las Micosis, sino de cualquier tipo de infección que se presente en la práctica diaria.

T4 Oligo es una empresa creada por científicos y para científicos, productora de oligonucleótidos, ácidos nucleicos, sondas, genes sintéticos (primera en México y América Latina) y todo lo relacionado a la síntesis de ácidos nucleicos.

Las aplicaciones de esta tecnología pueden aprovecharse en centros de investigación, universidades, la práctica clínica, el sector salud, agropecuario y veterinario.

La empresa ha desarrollado distintas líneas. Una de ellas está enfocada en el desarrollo de kits para diagnostico genético del tipo "*point of care*", el cual busca hacer dispositivos prácticos que permitan el "traslado" de los sistemas de diagnóstico. *LUCi* es un ejemplo de ello, ya que se trata de una plataforma integral (procesar, tejido, mucosa, suero, sangre, semillas, menos huesos) que permite procesar una muestra biológica y hacer el análisis por ADN en unos 60 minutos.

El ADN tiene una pureza bastante alta y permite saber si algo es positivo o negativo, incluidas las Micosis. La sensibilidad es este método es aproximadamente del 97%, es decir que tiene una gran capacidad para poder determinar con exactitud que microorganismo existe, además de hacerlo de forma portátil y recargable. El objetivo es poner un equipo en los consultorios para que el médico pueda determinar si la infección es viral, bacteriana, además de su resistencia y sensibilidad a determinados antibióticos.

Oportunidades de financiamiento para proyectos entre México y el Reino Unido

Lic. Sarahí Panecatl
British Council

British Council es una agencia y la única organización británica con base en 145 países, haciéndolos competitivos comparativamente con otras agencias que también financian proyectos. En este sentido, la Newton Fund se conforma como la parte esencial del Programa Oficial de Asistencia para el Desarrollo del Reino Unido, y cuyo objetivo consiste en promover la creación y desarrollo de sociedades en el ámbito científico y de innovación, al mismo tiempo que busca incentivar el crecimiento económico y el bienestar social.

A través de esta iniciativa Reino Unido busca construir relaciones en términos de investigación e innovación con México a través de programas bilaterales y multilaterales. El fondo cubre una amplia variedad de actividades vinculadas con la investigación, la ciencia y la innovación, como: movilidad de investigadores, desarrollo de habilidades y capacidades a través de capacitación e intercambios de investigadores; colaboración en investigaciones conjuntas sobre temas de desarrollo; programas de innovación para comercializar la ciencia, así como investigación y desarrollo para ciencia aplicada.

Uno de los programas que destaca dentro de la Newton Fund es el llamado *Institutional Links,* el cual permite brindar un financiamiento enfocado en el desarrollo de colaboraciones en investigación e innovación entre instituciones del Reino Unido y México a distintos niveles: grupal, departamental, o institucional, con el objetivo de incentivar la vinculación con el sector comercial y organizaciones sin fines de lucro.

En este sentido, la Newton Fund es el primer fondo enfocado en el desarrollo económico y social, lo que permite enfocar los esfuerzos en el apoyo a proyectos que demuestren una mejora en la calidad de vida de las personas, más que en la generación de dinero.

Dermatol Rev Mex 2018 julio-agosto;62(4):367-370.

Dermatología
Revista mexicana

La vacunación de un niño. La vacuna de la viruela. Parte 1

Vaccination of a child. The smallpox vaccine. Part 1

Pablo Campos-Macías,[1] Arturo Vargas-Origel[2]

[1] Dermatólogo.
[2] Pediatra neonatólogo.
Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato.

Recibido: abril 2018

Aceptado: mayo 2018

Correspondencia
Pablo Campos Macías
camposdoctor@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Campos-Macías P, Vargas-Origel A. La vacunación de un niño. La vacuna de la viruela. Parte 1. Dermatol Rev Mex. 2018 julio-agosto;62(4):367-370.

Figura 1. Constant-Joseph Desbordes (1761-1827). *El Barón Jean Louis Alibert practicando la vacunación contra la viruela en el Castillo de Liancourt* (1820). Óleo en tela. Museo de Asistencia Pública. Hospital de París, Francia.

ANTECEDENTES

El cuadro de Constant Desbordes es un documento gráfico de la aplicación de la vacuna contra la viruela, a comienzos del siglo XIX, después de su descubrimiento por Jenner en 1796. La pintura pone de relieve cómo, ante la atenta mirada del personal y familiares de la casa, los niños son el objeto de la inmunización, ya que todavía no han estado en contacto con el virus de la viruela y, en consecuencia, no han desarrollado la enfermedad. El pintor no sólo nos muestra este hecho, sino que complementa la escena principal a través del paisaje que se observa a la izquierda de la pintura, donde hay unas vacas que indicarían el origen del suero preparado para la obtención de la vacuna. La pintura es una gran belleza pictórica, los rostros, la vestimenta, los accesorios de la habitación.

La viruela

Enfermedad infecciosa causada por el variola virus. Durante varios siglos, sucesivas epidemias diezmaron a la población. Su tasa de letalidad llegó a ser hasta de 30%, por lo que en algunas culturas antiguas estaba prohibido dar nombre a los niños hasta que contrajesen la enfermedad y sobreviviesen a ella. La viruela fue una enfermedad devastadora que se extendía en forma de epidemias matando y desfigurando a millones de personas. Después de afectar durante milenios al Viejo Mundo, durante la Conquista de América los indígenas fueron contagiados por los recién llegados; como carecían totalmente de defensas ante esa enfermedad desconocida para ellos, ocasionó un colapso demográfico en las poblaciones nativas.[4] En 1520, apareció entre los aztecas durante el sitio de Tenochtitlán, lo que contribuyó a su caída, además de provocar la muerte del líder azteca Cuitláhuac.

Variolización

El antecedente más antiguo de la vacunación es la variolización, que consistía en inocular a un individuo sano con material infeccioso procedente de las pústulas de un enfermo de viruela (se buscaba que fuera un enfermo con la forma leve de la enfermedad); se intentaba que la enfermedad, al manifestarse, tuviera un curso menos agresivo. La variolización se practicaba en la India desde antes del siglo VIII; en China se usó en el siglo X, donde se utilizaban restos de pústulas secas de formas leves de la enfermedad y las molían hasta conseguir un polvo que se aspiraba por la nariz con intención de que eso les inmunizase. Su práctica se introdujo a occidente en el siglo XVIII.

Mary Montagu (1689-1762), que en su propia piel mostraba las cicatrices de la viruela y había visto morir a su hermano por ella, durante una estancia en Turquía observó cómo las mujeres del noroeste del Cáucaso que se pinchaban con agujas impregnadas en pus de viruela de las vacas no contraían nunca la enfermedad. Entonces inoculó a sus hijos y, a su regreso a Inglaterra, repitió y divulgó el procedimiento entre otras personas, siendo éste uno de los mayores aportes a la introducción de la inoculación en occidente.

La vacuna

Su descubrimiento se atribuye a Edward Anthony Jenner (1749-1823), investigador, médico rural y poeta, nacido en Berkeley, condado de Gloucestershire, Inglaterra. Al observar el hecho, de conocimiento común, de que las lecheras eran generalmente inmunes a la viruela, Jenner postuló que ellas estaban protegidas porque estaban en contacto, durante la ordeña, con el pus de las ampollas de las vacas, que contenía el virus de la viruela bovina, enfermedad

similar a la viruela, pero mucho menos agresiva. Jenner realizó varias observaciones en algunos habitantes del condado, con el antecedente de haber sido contagiados de la viruela de las vacas, a quienes les inoculó la secreción de una lesión de viruela humana, sin que padecieran la enfermedad. Una interrogante surgió en su mente: *"¿puede la vacuna inocularse a nuestro arbitrio como la viruela? y ¿el humor contenido en un grano producido por la vacuna ocasionará esta misma enfermedad, si una mano inteligente lo deposita dentro de la epidermis de una persona que no haya tenido viruelas?"*. Con el fin de solucionar esta interrogante, Jenner realizó nuevos experimentos, valoró a Sara Nelme, una lechera que había adquirido la viruela de las vacas y tenía una lesión característica en la mano. El 14 de mayo de 1796 inoculó a un niño de 14 años, que en varias referencias es señalado como James Phipps, hijo de su jardinero; James manifestó el cuadro clínico que comúnmente se observaba en las ordeñadoras y que remitió espontáneamente; el 1 de julio del año siguiente inocularon a este niño con el virus varioloso, sin consecuencias, lo mismo que aconteció cuando varios meses después fue inoculado. Este experimento, publicado por Jenner en 1798, confirmó la acción benéfica y preventiva de la vacuna, fecha histórica para la medicina.

Del autor, Constant Desbordes (1761-1827), pintor francés, poco se conoce su vida, excepto que estuvo activo a principios del siglo XIX. Su estilo se dispone entre el neoclasicismo de finales del siglo XVIII y el romanticismo académico subsecuente. A este último estilo pertenece el cuadro; la escena se ubica en el interior de un hogar de familia económicamente pudiente (se señala el castillo de Liancourt) a donde un médico ha ido a realizar la vacunación de los niños de la casa. El personaje central del cuadro, a diferencia de otras pinturas referentes a la vacunación, es Jean Louis Alibert, no Edward Jenner. Alibert es considerado el Padre de la dermatología francesa y en cierto modo, universal. Iniciador de la práctica de la dermatología como disciplina hospitalaria una vez que fue nombrado médico en el Hospital Saint-Louis en 1801, sitio donde realizó sus cursos en enfermedades cutáneas y escribió dos grandes obras, la primera de las dermatosis observadas en su práctica hospitalaria, bellamente ilustrada, y la segunda en la que planteó una de las primeras clasificaciones de las enfermedades cutáneas *(El Árbol de las Dermatosis)*.

Hay otras pinturas que ilustran a Edward Jenner efectuando la inoculación al niño James Phipps en 1796 (**Figuras 2 a 5**).

Figura 2. Gaston Mélingue (1840-1914). *Jenner inoculant la vaccine (*1879). Colección de la Biblioteca de la Academia Nacional de Medicina, París, Francia.

Figura 3. Eugéne Ernest Hillemacher (1818-1887). *Edward Jenner vacunando a un niño* (1884). Crédito: Wellcome Library, Londres, Inglaterra.

Figura 4. Ernest Board (1877-1934). *El Dr. Jenner realizando su primera vacunación a James Phipps, un niño de 8 años. 14 de mayo de 1796*. Crédito: Wellcome Library, Londres, Inglaterra.

Figura 5. Robert A Thom (1915-1979). *Edward Jenner inyectando la primera vacuna contra la viruela al niño James Phipps en 1796*. La imagen forma parte de la serie *A History of Medicine in Pictures*, que el autor realizó por encargo de la compañía farmacéutica Parke Davis y hoy día propiedad de Pfizer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jenner E. An inquiry into causes and effects of variolae vaccinae, a disease, discovered in some of the Western counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of cow pox, printed for the author by Sampson Low, London, 1798.
2. Moreau JL. Tratado histórico y práctico de la vacuna. Madrid: Imprenta Real; 1803.
3. Tuells J. El proceso de revisión a la traducción de Francisco Xavier Balmis del Tratado histórico y práctico de la vacuna, de Moreau de la Sarthe. Gac Sanit 2012;26(4): http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2011.11.016
4. http://fundacionio.org/art/pictures/july08.html. Pintura e infección. Dr. Alberto Ortiz. Página consultada en abril de 2018.

Dermatol Rev Mex 2018 julio-agosto;62(4):371-373.

Dermatología
Revista mexicana

Úlcera palatina de progreso rápido en paciente neutropénico. ¿Aspergilosis *vs* mucormicosis?

Palatine ulcer of rapid progress in a neutropenic patient. Aspergillosis vs *mucormycosis?*

Berenice Córdova-García,[2] Italia López-Bueno,[1] Javier Araiza,[3] Alexandro Bonifaz[3]

Estimado editor:

Las úlceras palatinas que se manifiestan en forma aguda en pacientes con estados de inmunosupresión concomitantes con neutropenia son un gran reto porque el diagnóstico temprano e inicio de tratamiento inmediato determinan el pronóstico del paciente. Los principales diagnósticos diferenciales de las úlceras palatinas de progreso rápido son: mucormicosis y aspergilosis. El problema ocurre cuando no hay una causa definida y se inicia tratamiento empírico porque el tratamiento de elección contra un hongo acelera la reproducción del otro, es decir, es necesario tener la confirmación del mismo.[1,2]

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 27 años de edad, hospitalizado por leucemia linfoblástica aguda tipo L-2 (LAL-L2) con infiltración al sistema nervioso central, que padeció una úlcera de base necrótica en el paladar duro de dos semanas de evolución, posterior a la administración de quimioterapia (Hyper-Cvad). **Figura 1**

Se reportaron 200 leucocitos/mm^3 y neutropenia severa de 100 leucocitos/mm^3. Con ayuda de una cureta estéril se tomaron fragmentos de tejido del borde de la úlcera, el material obtenido se utilizó para examen directo con hidróxido de potasio a 10%, en el que se observaron abundantes hifas hialinas dicotomizadas (angulaciones en 45 y 90°), con escasos tabiques y modalidades pectíneas (**Figura 2**), sugerentes de mucormicosis. Otra parte del material se cultivó en agar dextrosa de Sabouraud con y sin antibióticos. Posterior a cinco días de incubación a

[1] Internista y residente de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.
[2] Residente de Dermatología.
[3] Departamento de Micología. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: febrero 2018
Aceptado: marzo 2018

Correspondencia
Italia López Bueno
italiand8@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Córdova-García B, López-Bueno I, Araiza J, Bonifaz A. Úlcera palatina de progreso rápido en paciente neutropénico. ¿Aspergilosis *vs* mucormicosis? Dermatol Rev Mex. 2018 julio-agosto;62(4):371-373.

Figura 1. Úlcera en el paladar duro.

Figura 2. Múltiples hifas gruesas, con aparentes hifas y dicotómicas (KOH, 40x).

28°C se obtuvo el desarrollo de un hongo blanco, velloso amarillento con cleitotecios negros en su superficie, que en su micromorfología mostraba hifas tabicadas hialinas, con cabezas aspergilares. Se confirmó el diagnóstico de úlcera palatina por *Aspergillus* sp (**Figuras 3 y 4**).

La tomografía axial computada de senos paranasales evidenció enfermedad sinusoidal etmoidal bilateral, en el macizo facial proceso infiltrativo *vs* infeccioso. Inicialmente el paciente recibió tratamiento con anfotericina B desoxicolato a dosis de 0.5 mg/kg/día.

La aspergilosis representa una serie de enfermedades, la mayor parte de ellas causada por especies

Figura 3. Cultivo en medio Sabouraud de *Aspergillus* sp con cleistotecios.

patógenas oportunistas del género *Aspergillus*.[1,2] Se ha reportado a la aspergilosis como la segunda infección micótica oportunista más prevalente en pacientes con inmunodepresión.[3-5] La causa de la aspergilosis cutánea en el paladar es casi siempre *A. flavus* en 80% de los casos, pero también se han observado *A. niger* y *A. fumigatus*.[1,6]

La aspergilosis orofacial es relativamente común en niños, principalmente con leucemia y neutropenia profunda.[6-8] En el entorno hospitalario,

Figura 4. Cabezas aspergilares de *Aspergillus* sp (azul de algodón, 40x).

las actividades de construcción o la limpieza insuficiente del polvo pueden aumentar el riesgo de aspergilosis por la facilidad de transmisión de conidios en el polvo.[9] En pacientes inmunodeprimidos se caracteriza por ulceraciones necróticas, dolorosas, principalmente en el paladar blando y la parte posterior de la lengua, con migración posterior de la infección.[6,10] El diagnóstico diferencial de la úlcera palatina se hace con mucormicosis.

En este grupo de pacientes, las infecciones fúngicas invasivas que se manifiestan con mayor frecuencia son la aspergilosis y mucormicosis, que requieren el diagnóstico preciso y oportuno para prescribir la terapéutica adecuada. El tratamiento óptimo debe incluir la corrección del estado de inmunosupresión, terapia antifúngica apropiada y desbridamiento quirúrgico amplio del tejido afectado.

El voriconazol, un triazol de amplio espectro, es el tratamiento antifúngico primario recomendado por las guías IDSA en pacientes con aspergilosis invasiva[11] porque se han demostrado mayores tasas de curación y supervivencia, con menores efectos adversos en pacientes tratados con voriconazol en comparación con anfotericina B.[12] Lo contrario sucede en pacientes con mucormicosis, en los que voriconazol no tiene efecto antifúngico. En estudios experimentales se ha corroborado que la exposición a voriconazol de mucorales induce sobreexpresión de genes de factores de crecimiento, generando un fenotipo hipervirulento y con mayor supervivencia del hongo.[13]

REFERENCIAS

1. Bonifaz A. Aspergilosis. En: Micología médica básica. 5ª ed. Ciudad de México: McGraw-Hill, 2015;449-68.
2. Perusquía-Ortiz AM, Vázquez-González D, Bonifaz A. Opportunistic filamentous mycoses: aspergillosis, mucormycosis, phaeohyphomycosis and hyalohyphomycosis. J Dtsch Dermatol Ges 2012;10:611-21.
3. Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. Infect Dis Clin North Am 2006;20:545-61.
4. Bonifaz A, Macías B, Paredes-Farrera F, Arias P, Ponce RM, Araiza J. Palatal zygomycosis: Experience of 21 cases. Oral Dis 2008;14:94-100.
5. Krishnan PA. Fungal infections of the oral mucosa. Indian J Dent Res 2012;23:650-9.
6. Hartwick RW, Batsakis JG. Sinus aspergillosis and allergic fungal sinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1991;100:427-30.
7. Myoken Y, Sugata T, Kyo TI, Fujihara M. Pathological features of invasive oral aspergillosis in patients with hematologic malignancies. J Oral Maxillofac Surg 1996;54:263-70.
8. Chambers MS, Lyzak WA, Martin JW, Lyzak JS, Toth BB. Oral complications associated with aspergillosis in patients with a hematologic malignancy. Presentation and treatment. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995;79:559-63.
9. Marschmeyer G, Ruhnke M. Update on antifungal treatment of invasive *Candida* and *Aspergillus* infections. Mycoses 2004;47:263-6.
10. Trotter SC, Sammons DL. What is your diagnosis? Primary cutaneous sspergillosis. Cutis 2013;92:219, 223-4.
11. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, et al. Treatment of aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008;46(3):327-60.
12. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennet JE. Voriconazole *versus* amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002;347(6):408-15.
13. Lamaris GA, Ben-Ami R, Lewis RE, Chamilos G, Samonis G, Kontoyiannis DP. Virulence of Zygomycetes organisms following exposure to voriconazole: A study involving fly and murine models of zygomycosis. J Infect Dis 2009 199(9):1399-406.

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 incomprensión. 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: _____