

Dermatología

Revista mexicana

ISSN-0185-4038



CMDNL

Colegio de Médicos Dermatólogos de Nuevo León, AC

EDITORIAL

- 459 Con más de 50 años: una Dermatología “madura” en Nuevo León**
Héctor Guillermo Leal-Silva

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 461 Crioterapia en acné inflamatorio**
Héctor Leal-Silva, Esther Carmona-Hernández, Mariana Grijalva-Vázquez, Blanca Padilla-Ascencio
- 469 Correlación de las concentraciones séricas de dímero D con la severidad clínica de la urticaria crónica**
Diana Gabriela García-Ramírez, Alicia Lara-Becerra, Josefina Navarrete-Solís, Gerardo del Carmen Palacios-Saucedo
- 475 Características clínicas y epidemiológicas de esclerosis tuberosa en un centro de referencia dermatológico del noreste de México**
Emmanuel Sánchez-Meza, Jesús Ancer-Arellano, César Daniel Villarreal-Villarreal, Jesús Alberto Cárdenas-de la Garza, Adrián Bernardo Cuellar-Barboza, Jorge Ocampo-Candiani
- 486 Eficacia de gabapentina comparada con hidroxizina en el tratamiento del prurito crónico**
Circe Ancona-Castro, Josefina Navarrete-Solís, Gerardo del Carmen Palacios-Saucedo
- 497 Terapia combinada con propranolol y láser de colorante pulsado (585-595 nm) en el tratamiento del hemangioma infantil**
Verónica Garza-Rodríguez, Ana Daniela Castrejón-Pérez, Yuri Igor López-Carrera, Osvaldo Tomás Vázquez-Martínez, Jorge Ocampo-Candiani

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 506 Terapia esteroidea en pacientes con acné***
Adrián Bernardo Cuellar-Barboza, Jesús Alberto Cárdenas-de la Garza, Adrián Martínez-Moreno, Irving Llibran Reyna-Rodríguez, César Daniel Villarreal-Villarreal, Jesús Ancer-Arellano, Jorge Ocampo-Candiani, Osvaldo Tomás Vázquez-Martínez

CASOS CLÍNICOS

- 516 Hemangioendotelio epitelioide resecaado con láser de CO₂**
Héctor Leal-Silva, Esther Carmona-Hernández, Mariana Grijalva-Vázquez, Blanca Padilla-Ascencio
- 522 Síndrome DRESS**
María Mercedes Fernández-Reyes, Arturo Ramírez-Rosales, Israel Guerrero-Izaguirre, Alicia López-Romo
- 529 Carcinoma basocelular inducido por radioterapia para prevención de cicatrices queloides**
Nelly Alejandra Espinoza-González, Andrés Remigio González-González, Remigio Francisco González-Soto
- 533 Hipertrichosis por absorción de minoxidil en paciente pediátrico**
Jesús Ancer-Arellano, César Daniel Villarreal-Villarreal, Jesús Alberto Cárdenas-de la Garza, Estefanía Boland-Rodríguez, Minerva Gómez-Flores, Jorge Ocampo-Candiani
- 538 Sarcoma de Kaposi clásico**
Cipactli Ariel Navarro-Hernández, Abril Sandoval-Contreras, María de las Mercedes Hernández-Torres, Remigio Francisco González-Soto, Conrado Romo-Sánchez
- 543 NOTICIAS**
- 547 FE DE ERRATAS**

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

6

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 62 • Noviembre-Diciembre 2018

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

Dermatología

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

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

6

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 62

NOVIEMBRE-DICIEMBRE 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
Tesorerera 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

Comisión de Aavales

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

COMITÉ EDITORIAL

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

CONSEJO EDITORIAL

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

CONSEJO EDITORIAL EXTRANJERO

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 6, noviembre-diciembre 2018

CONTENIDO

EDITORIAL

- 459 **Con más de 50 años: una Dermatología “madura” en Nuevo León**
Héctor Guillermo Leal-Silva

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 461 **Crioterapia en acné inflamatorio**
Héctor Leal-Silva, Esther Carmona-Hernández, Mariana Grijalva-Vázquez, Blanca Padilla-Ascencio
- 469 **Correlación de las concentraciones séricas de dímero D con la severidad clínica de la urticaria crónica**
Diana Gabriela García-Ramírez, Alicia Lara-Becerra, Josefina Navarrete-Solís, Gerardo del Carmen Palacios-Saucedo
- 475 **Características clínicas y epidemiológicas de esclerosis tuberosa en un centro de referencia dermatológico del noreste de México**
Emmanuel Sánchez-Meza, Jesús Ancer-Arellano, César Daniel Villarreal-Villarreal, Jesús Alberto Cárdenas-de la Garza, Adrián Bernardo Cuellar-Barboza, Jorge Ocampo-Candiani
- 486 **Eficacia de gabapentina comparada con hidroxizina en el tratamiento del prurito crónico**
Circe Ancona-Castro, Josefina Navarrete-Solís, Gerardo del Carmen Palacios-Saucedo
- 497 **Terapia combinada con propranolol y láser de colorante pulsado (585-595 nm) en el tratamiento del hemangioma infantil**
Verónica Garza-Rodríguez, Ana Daniela Castrejón-Pérez, Yuri Igor López-Carrera, Osvaldo Tomás Vázquez-Martínez, Jorge Ocampo-Candiani

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 506 **Terapia esteroidea en pacientes con acné**
Adrián Bernardo Cuellar-Barboza, Jesús Alberto Cárdenas-de la Garza, Adrián Martínez-Moreno, Irving Llibran Reyna-Rodríguez, César Daniel Villarreal-Villarreal, Jesús Ancer-Arellano, Jorge Ocampo-Candiani, Osvaldo Tomás Vázquez-Martínez

CONTENTS

EDITORIAL

- 459 **With more than 50 years: a “mature” Dermatology in Nuevo León**
Héctor Guillermo Leal-Silva

ORIGINAL ARTICLES

- 461 **Cryotherapy for inflammatory acne**
Héctor Leal-Silva, Esther Carmona-Hernández, Mariana Grijalva-Vázquez, Blanca Padilla-Ascencio
- 469 **Correlation between plasma D-dimer levels and the clinical severity of chronic urticaria**
Diana Gabriela García-Ramírez, Alicia Lara-Becerra, Josefina Navarrete-Solís, Gerardo del Carmen Palacios-Saucedo
- 475 **Clinical and epidemiological characteristics of tuberous sclerosis in a dermatological center in the northeast of Mexico**
Emmanuel Sánchez-Meza, Jesús Ancer-Arellano, César Daniel Villarreal-Villarreal, Jesús Alberto Cárdenas-de la Garza, Adrián Bernardo Cuellar-Barboza, Jorge Ocampo-Candiani
- 486 **Efficacy of gabapentin compared to hydroxyzine in the treatment of chronic pruritus**
Circe Ancona-Castro, Josefina Navarrete-Solís, Gerardo del Carmen Palacios-Saucedo
- 497 **Combined therapy with propranolol and pulsed dye laser (585-595 nm) in the treatment of infantile hemangioma**
Verónica Garza-Rodríguez, Ana Daniela Castrejón-Pérez, Yuri Igor López-Carrera, Osvaldo Tomás Vázquez-Martínez, Jorge Ocampo-Candiani

REVIEW ARTICLE

- 506 **Corticosteroid therapy in patients with acne**
Adrián Bernardo Cuellar-Barboza, Jesús Alberto Cárdenas-de la Garza, Adrián Martínez-Moreno, Irving Llibran Reyna-Rodríguez, César Daniel Villarreal-Villarreal, Jesús Ancer-Arellano, Jorge Ocampo-Candiani, Osvaldo Tomás Vázquez-Martínez

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

CASOS CLÍNICOS

- 516 **Hemangioendotelioma epiteloide reseado con láser de CO₂**
Héctor Leal-Silva, Esther Carmona-Hernández, Mariana Grijalva-Vázquez, Blanca Padilla-Ascencio
- 522 **Síndrome DRESS**
María Mercedes Fernández-Reyes, Arturo Ramírez-Rosales, Israel Guerrero-Izaguirre, Alicia López-Romo
- 529 **Carcinoma basocelular inducido por radioterapia para prevención de cicatrices queloides**
Nelly Alejandra Espinoza-González, Andrés Remigio González-González, Remigio Francisco González-Soto
- 533 **Hipertrichosis por absorción de minoxidil en paciente pediátrico**
Jesús Ancer-Arellano, César Daniel Villarreal-Villarreal, Jesús Alberto Cárdenas-de la Garza, Estefanía Boland-Rodríguez, Minerva Gómez-Flores, Jorge Ocampo-Candiani
- 538 **Sarcoma de Kaposi clásico**
Cipactli Ariel Navarro-Hernández, Abril Sandoval-Contreras, María de las Mercedes Hernández-Torres, Remigio Francisco González-Soto, Conrado Romo-Sánchez
- 543 **NOTICIAS**
- 547 **FE DE ERRATAS**

CLINICAL CASES

- 516 **Epithelioid hemangioendothelioma resected with CO₂ laser**
Héctor Leal-Silva, Esther Carmona-Hernández, Mariana Grijalva-Vázquez, Blanca Padilla-Ascencio
- 522 **DRESS syndrome**
María Mercedes Fernández-Reyes, Arturo Ramírez-Rosales, Israel Guerrero-Izaguirre, Alicia López-Romo
- 529 **Basal cell carcinoma induced by radiotherapy for preventing keloids**
Nelly Alejandra Espinoza-González, Andrés Remigio González-González, Remigio Francisco González-Soto
- 533 **Hypertrichosis due to absorption of minoxidil in a pediatric patient**
Jesús Ancer-Arellano, César Daniel Villarreal-Villarreal, Jesús Alberto Cárdenas-de la Garza, Estefanía Boland-Rodríguez, Minerva Gómez-Flores, Jorge Ocampo-Candiani
- 538 **Classic Kaposi's sarcoma**
Cipactli Ariel Navarro-Hernández, Abril Sandoval-Contreras, María de las Mercedes Hernández-Torres, Remigio Francisco González-Soto, Conrado Romo-Sánchez
- 543 **NEWS**
- 547 **ERRATA**

Con más de 50 años: una Dermatología “madura” en Nuevo León

With more than 50 years: a “mature” Dermatology in Nuevo Leon.

Héctor Guillermo Leal-Silva

En la sesión académica mensual del pasado 12 de abril de este año 2018, ante una asistencia récord de 126 dermatólogos, celebramos el 50 aniversario de nuestra Asociación Médica estatal, la que en su creación, justamente el día 12 de abril de 1968, por los doctores Juventino González Benavides, Adriano O Garza Cantú, Adelaido Chapa Tijerina, Genaro Peña Dávila, Leticia Pérez Suárez, Artemio Santos Menchaca, Carlos Zermeño Frías, Francisco Javier Olivares Hernández y Jaime Mancillas Escamilla (orden como aparecen en el acta constitutiva), fuera denominada Sociedad de Dermatología de Nuevo León, AC.

A nuestra celebración acudieron como invitados de honor los presidentes de la Sociedad Mexicana de Dermatología, de la Academia Mexicana de Dermatología, de la Sociedad Mexicana de Cirugía Dermatológica y Oncológica y del Colegio Médico de Dermatólogos de Jalisco, Sociedad de Dermatología, la vicepresidenta de la Sociedad Mexicana de Dermatología, los doctores Roberto Arenas Guzmán, Linda García Hidalgo, Ricardo Quiñones Venegas, Luis Sánchez Dueñas y Angélica Beirana Palencia, los profesores titulares de las dos escuelas de posgrado en Dermatología en el estado de Nuevo León: el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González y la UMAE núm. 25 del IMSS, doctores Jorge Ocampo Candiani y Josefina Navarrete Solís, respectivamente, así como el vicerrector de Ciencias de la Salud de la Universidad de Monterrey Dr. Eduardo García Luna y el Dr. Noé Pérez Anguiano en representación del Dr. Manuel de la O Cavazos, Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud de Nuevo León.

Además de los 50 años de nuestra Asociación Médica, celebramos coincidentemente la cristalización de una meta largamente ambicionada: la transformación legal a Colegio Profesional Médico, con represen-

Presidente, Consejo Directivo 2017-2019. Colegio de Médicos Dermatólogos de Nuevo León, AC.

Correspondencia

Héctor Guillermo Leal Silva
hleal@iderma.org

Este artículo debe citarse como

Leal-Silva HG. Con más de 50 años: una Dermatología “madura” en Nuevo León. Dermatol Rev Mex. 2018 noviembre-diciembre;62(6):459-460.

tatividad y reconocimiento oficial por parte del estado y de la Secretaría de Educación Pública a través de la Dirección General de Profesiones. Esto pudo ser posible, toda vez que en sesión ordinaria y extraordinaria el 9 de noviembre de 2017, la asamblea general de asociados tomó por unanimidad la decisión de aprobar la modificación de los estatutos vigentes, cuyo primer punto consistió en el cambio de denominación a Colegio de Médicos Dermatólogos de Nuevo León, Asociación Civil.

En esta magna celebración del 50 aniversario, presentes la mayoría de los 143 miembros numéricos de nuestro Colegio, de forma protocolar, pronunciamos de manera emotiva y en voz alta nuestra misión: “Promover y facilitar la profundización del conocimiento, la investigación, la enseñanza y el aprendizaje continuo en todos los campos de la Dermatología en Nuevo León y sus áreas de influencia, buscando que repercuta en el mejoramiento de la salud dermatológica de la sociedad en general”.

Este año han ingresado otros cuatro dermatólogos a nuestro colegio y se esperan al menos siete ingresos más en las sesiones conjuntas con la Sociedad Mexicana de Dermatología y la Academia Mexicana de Dermatología en las sesiones académicas de mayo y agosto de 2018, respectivamente. La moción de que todos los fundadores de la Sociedad de Dermatología de Nuevo León de 1968 pasaran a ser los primeros miembros honorarios de nuestro Colegio fue aceptada también por unanimidad.

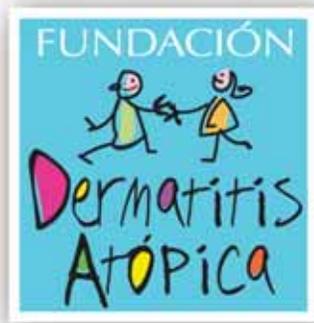
Es precisamente esa unanimidad, esa unión, la que nos caracteriza y enorgullece, la que hace



que nuestra asociación sea reconocida nacional e internacionalmente, la que hace que sea tan sencillo que los grandes maestros de la dermatología nacional e internacional acepten nuestras invitaciones y nos acompañen a compartir sus conocimientos en nuestras sencillas sesiones académicas, donde mes a mes nos reunimos un promedio de 80 dermatólogos a intercambiar puntos de vista, relacionarnos fraternalmente y seguirnos preparando para nuestro desarrollo profesional y el beneficio de nuestros pacientes.

De esta gran unión ha surgido la iniciativa de retomar en Nuevo León los grandes eventos que ya hemos organizado en el pasado, para los que tenemos antecedentes y grandes experiencias, instituyendo como parte fundamental del Colegio de Médicos Dermatólogos de Nuevo León, un gran evento regional bienal: RegioDerma, Congreso Internacional de Dermatología (www.regioderma.mx). El primero de estos congresos se llevará a cabo del 14 al 17 de marzo próximo: RegioDerma2019 “Vanguardia en Dermatología”. Evento que estamos seguros contribuirá de forma relevante al desarrollo de la Dermatología regional y nacional.

Con las puertas abiertas de nuestro corazón y nuestra casa: ¡Los esperamos en Monterrey!



Fundación para la Dermatitits Atópica

- Una fundación para los profesionales de la salud y para los pacientes con **Dermatitits 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 Dermatitits Atópica
- Consulte centros participantes en la República Mexicana y fechas de los talleres en :

www.fundacion-dermatitits-atopica.com.mx



www.fondation-dermatite-atopique.org



Crioterapia en acné inflamatorio

Cryotherapy for inflammatory acne.

Héctor Leal-Silva, Esther Carmona-Hernández, Mariana Grijalva-Vázquez, Blanca Padilla-Ascencio

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la seguridad y eficacia de la crioterapia como tratamiento potencial del acné inflamatorio.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio clínico controlado efectuado de noviembre de 2016 a abril de 2017, en el que se trataron sujetos con acné inflamatorio facial activo, utilizando un dispositivo de enfriamiento controlado no invasivo (sistema CoolSculpting) por un periodo máximo de 5 minutos a -15°C en un lado de la cara, el otro lado fue el control. Se realizaron dos tratamientos con intervalo de cuatro semanas. Se vigilaron eventos adversos para valorar la seguridad. El área tratada se evaluó usando fotografía digital y VISIA antes y a las semanas 1, 4, 8 y 12 posteriores al primer tratamiento. Se valoró también la satisfacción de los pacientes e investigadores mediante cuestionarios.

RESULTADOS: Se incluyeron 10 pacientes en los que se obtuvo reducción significativa incremental de las lesiones inflamatorias del acné a la semana y al mes después del primer tratamiento, e incluso mayor mejoría un mes después del segundo tratamiento. Aunque el número de lesiones aumentó en la visita de seguimiento del tercer mes, todos los sujetos exhibieron menos lesiones inflamatorias en comparación con el inicio. No se observaron eventos adversos significativos.

CONCLUSIÓN: La reducción significativa observada sugiere que la crioterapia debe estudiarse más a fondo y considerarse tratamiento alternativo no invasivo del acné inflamatorio.

PALABRAS CLAVE: Acné; acné inflamatorio; crioterapia.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate safety and efficacy of cryotherapy as a potential treatment in inflammatory acne.

MATERIAL AND METHOD: A clinical controlled study was done from November 2016 to April 2017 in subjects with inflammatory acne in the face, using a noninvasive cooling device (CoolSculpting System) during a maximum period of 5 minutes at -15°C in one side of the face, the other side was used as control. Two treatments with an interval of 4 weeks were performed. Adverse events were monitored to assess safety. Treated area was evaluated using digital photography and VISIA pre and 1, 4, 8 and 12 weeks after first treatment. All patients and investigators were assessed for satisfaction questionnaires.

RESULTS: Incremental significant reduction of the inflammatory lesions of acne was measured in all the subjects one week and one month after the first treatment, and even better improvement was recorded one month after the second treatment. Although the number of lesions increased by the third month follow up visit, all subjects exhibited less inflammatory lesions than at the beginning of the study. No significant adverse events were observed.

CONCLUSION: The significant reduction observed in the number of lesions suggests that cryotherapy should be further studied and considered a non-invasive, alternative treatment of inflammatory acne.

KEYWORDS: Acne, Inflammatory Acne; Cryotherapy.

Universidad de Monterrey. Hospital UltraLaser, SA de CV, Monterrey, Nuevo León.

Recibido: febrero 2018

Aceptado: mayo 2018

Correspondencia

Héctor Leal Silva
hleal@ultralaser.com.mx

Este artículo debe citarse como

Leal-Silva H, Carmona-Hernández E, Grijalva-Vázquez M, Padilla-Ascencio B. Crioterapia en acné inflamatorio. Dermatol Rev Mex. 2018 noviembre-diciembre;62(6):461-468.

ANTECEDENTES

Uno de los factores directamente relacionados con el acné es la producción excesiva de sebo por parte de las glándulas sebáceas. Existen múltiples tratamientos para reducir la producción de sebo por afectación directa a las glándulas sebáceas, entre los que destacan la isotretinoína oral,¹ los antiandrógenos² y la terapia fotodinámica,³ que se han relacionado con reducción significativa de la producción de sebo y alivio clínico del acné, aunque generan considerables efectos secundarios.

La crioterapia se ha utilizado por décadas en dermatología para la destrucción selectiva de lesiones superficiales, como queratosis seborreicas y actínicas, entre muchas otras lesiones cutáneas. Recientemente la criolipólisis se ha utilizado de forma no invasiva y con gran éxito para la reducción significativa y duradera de adiposidades localizadas, por eliminación selectiva de adipocitos afectados por la exposición a frío controlado (-10 a -15°C), por un tiempo determinado (30 a 60 minutos)⁴ mediante apoptosis,⁵ presumiblemente causada por la cristalización de lípidos citoplasmáticos a temperaturas mayores que la del congelamiento del agua tisular.⁶

El efecto de la criolipólisis en las glándulas sebáceas se estudió recientemente en modelos animales y posteriormente en un estudio piloto en seres humanos voluntarios sanos.⁷ La reducción significativa temporal y posiblemente incremental de la producción de sebo por parte de las glándulas sebáceas como efecto de la criolipólisis también se ha estudiado y corroborado en estudios *in vivo* en modelos animales utilizando microscopia CARS (*Coherent Anti-Stokes Raman Scattering*).⁸

Nuestro estudio piloto de factibilidad es el primero en realizarse en individuos con diagnóstico de acné inflamatorio activo. Comunicamos la res-

puesta y comportamiento del número de lesiones inflamatorias de acné a dos procedimientos de crioterapia realizados con intervalo de un mes, con seguimiento total de tres meses.

El objetivo de este estudio fue investigar los efectos del enfriamiento controlado y localizado en el acné vulgar utilizando el sistema ZELTIQ™.

Objetivo primario

El objetivo primario de este estudio fue evaluar la eficacia de usar enfriamiento controlado para el tratamiento del acné inflamatorio facial.

- Reducción del número (conteo) de las lesiones de acné posterior al tratamiento vs las contadas al inicio (referencia) comparadas con el área control. Se contaron las lesiones inflamatorias. Las lesiones se contaron por parte del investigador y de la persona designada en las visitas de inicio, a la semana, a las 4 (segundo tratamiento), 8 y 20 semanas.
- Reducción de la severidad del acné postratamiento vs inicio (referencia) comparada con el área control en 10%. La severidad del acné se evaluó con base en la Escala de Valoración Global del Acné (*Investigator's Global Assessment [IGA] scale*; **Cuadro 1**). La escala IGA se valoró por el investigador o personal designado en las visitas de inicio y al final.

Objetivo secundario

El objetivo secundario de este estudio consistió en valorar la seguridad del procedimiento:

- La seguridad se define por la incidencia de eventos adversos o efectos adversos relacionados con el dispositivo, procedimiento o ambos.

Cuadro 1. Escala IGA de acné vulgar

Grado	Descripción
0	Piel limpia sin lesiones inflamatorias ni no inflamatorias
1	Casi limpia (clara); raras o muy pocas lesiones no inflamatorias y con no más de una lesión inflamatoria
2	Severidad leve; mayor que el grado 1; algunas lesiones no inflamatorias con no más de unas cuantas lesiones inflamatorias (sólo pápulas-pústulas, sin lesiones nodulares)
3	Severidad moderada; mayor que el grado 2; puede tener muchas lesiones no inflamatorias y algunas lesiones inflamatorias, pero no más de una lesión nodular pequeña
4*	Severo; mayor que el grado 3; hasta muchas lesiones no inflamatorias e inflamatorias pero no más de pocas lesiones nodulares

*La escala puede aumentarse un grado, a grado 5, en caso de que el paciente inicialmente sea grado 4 y empeore después del tratamiento.

- Los eventos adversos se valoraron continuamente a través del estudio. Un evento adverso se define como un evento o afección médica en un sujeto, independientemente si éste se relaciona con el dispositivo o con el tratamiento.
- Los efectos adversos potenciales considerados en este estudio fueron: hematomas prolongados, infección, molestia o dolor durante o posterior al tratamiento, alteración de la sensibilidad prolongada (posterior al procedimiento), alteraciones sensoriales que requieran intervención médica, síntomas vasovagales, induración subcutánea, irregularidades del contorno, dermatitis alérgica o de contacto, ampollas, eritema prolongado, hinchazón prolongada, cambios pigmentarios, ulceración, otros.

MATERIAL Y MÉTODO

Ensayo clínico controlado, piloto de factibilidad, de un solo centro, aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Centro de Dermatología de Monterrey; se llevó a cabo cumpliendo con los principios de derechos humanos de la declaración de Helsinki y los criterios de las Buenas Prácticas Clínicas. Todos los sujetos participantes leyeron cuidadosamente y firmaron

un formato de consentimiento bajo información antes de iniciar los tratamientos. Tuvo una duración aproximada de seis meses (de noviembre de 2016 a abril de 2017) desde el reclutamiento hasta la última visita de seguimiento.

Protocolo

De la población general se reclutaron pacientes con acné inflamatorio facial con nivel 2 a 4 en la escala IGA. Se trató la mitad de la cara y la otra mitad fue el sitio designado control. El tamaño de la muestra fue de 10 sujetos. Para ser elegible a participar, los sujetos debieron cumplir con todos los criterios de inclusión y con ninguno de los criterios de exclusión, entre los que destacan: antecedente de crioglobulinemia, urticaria al frío, enfermedad por crioaglutininas o crioheemoglobinuria paroxística, antecedente de síndrome de Raynaud, o cualquier condición que limite la circulación de la sangre al exponerse al frío, antecedente de vitíligo, haber recibido retinoides tópicos en las últimas cuatro semanas previas al tratamiento, ya sea en el área a tratar o en el área de control, o que hubiera infección u otra condición dermatológica (aparte del acné) en el área a tratar o en el área control.

El equipo utilizado para producir el enfriamiento externo localizado en los sujetos de estudio

fue el sistema ZELTIQ™ (Allergan plc, Dublín, Irlanda). Es un dispositivo termoeléctrico que aplica enfriamiento controlado a la piel de hasta -15°C. Se compone de una unidad de control (que alberga el controlador del sistema y la fuente de poder) y un aplicador desmontable que es utilizado para aplicar frío en el área a tratar. Un gel acoplador se posicionó entre la piel y la superficie del aplicador de frío para mejorar el acoplamiento térmico y el confort del paciente. Un operador mantuvo en posición el aplicador durante el tratamiento.

Métodos

Después de firmar el consentimiento informado, se valoró a los sujetos, para determinar si cumplían con todos los criterios de selección. Se completó la historia clínica dermatológica y se revaloró al sujeto para confirmar la elegibilidad para este estudio. Se estableció el diagnóstico de acné inflamatorio facial por un dermatólogo y fue corroborado por otro dermatólogo, se documentó la escala IGA en la que inició y se realizó el conteo de lesiones y fotografías clínicas en un ambiente controlado de iluminación, distancia y equipo, para asegurar la reproducibilidad de las mismas. A todos los pacientes se les comunicó que se realizaría el tratamiento en la mitad de la cara y la otra mitad sería el control.

Visita de tratamiento

Después del primer procedimiento, se realizó un segundo procedimiento cuatro semanas después (± 2 días) en el que se trató el mismo lado de la cara que se trató inicialmente, siempre y cuando el investigador lo considerara adecuado. Los procedimientos descritos a continuación se realizaron en la primera visita de tratamiento y durante la visita de procedimiento adicional, si así lo consideró adecuado el investigador:

1. Marcaje del área de tratamiento y el área de control contralateral en la cara. Rasurado de ser necesario.
2. Estas áreas fueron fotografiadas de manera estandarizada (las de la visita del procedimiento inicial se consideraron las fotografías iniciales de referencia).
3. Se contaron las lesiones inflamatorias en las áreas control y de tratamiento y se registraron.
4. Se registró la severidad del acné en el área control y de tratamiento.
5. Para realizar un ciclo de tratamiento:
 - a. Se posicionó al sujeto adecuadamente.
 - b. Se limpió el área de tratamiento (con alcohol etílico de 96°).
 - c. Se aplicó gel de acoplamiento en el área a tratar.
 - d. Se observó al sujeto para asegurarse que el aplicador se mantuviera en contacto total con el área a tratar durante todo el tiempo que duró el ciclo de tratamiento.
 - e. El área de tratamiento se enfrió hasta por 5 minutos con temperatura no menor a -15°C. En el área frontal la duración máxima fue de 2 minutos. Se registró la temperatura y la duración del tratamiento.
 - f. Al final del tratamiento, se removió el aplicador y se limpió el gel acoplador.
 - g. Se examinó el área de tratamiento para buscar alguna reacción (por ejemplo, blanqueamiento, eritema, moretones, inflamación, ampollas, descamación, cambios en la pigmentación); o alteraciones en la sensibilidad (por ejemplo, adormecimiento, hormigueo).

- h. Se repitieron los pasos c-g para el resto del área a tratar. Se realizaron varios ciclos de tratamiento hasta cubrir la mitad de la cara.

En el área cercana a los dientes se puso un protector espumoso para evitar alguna sensación desagradable por el frío.

Se pidió a los pacientes que se comunicaran al centro del estudio en caso de experimentar algún efecto inusual (por ejemplo, dolor importante, eritema severo o prolongado, moretones, hinchazón, ampollas, etc.) que pudiera estar relacionado con el estudio.

Las visitas de seguimiento se realizaron antes del primer procedimiento (visita inicial), para el primer procedimiento, una semana después, 4 semanas (evaluación y segundo procedimiento), 8 semanas y 20 semanas posteriores al primer tratamiento (visita final).

Análisis

Se realizó conteo de lesiones inflamatorias y evaluación del nivel de la escala IGA en cada una de las visitas durante todo el estudio, en ambos lados del rostro de todos los sujetos. Se tomaron fotografías representativas en todas las visitas.

Análisis estadístico: se realizó un análisis comparativo entre el número de lesiones iniciales y finales en ambos lados del rostro de cada uno de los sujetos, así como en cada una de las visitas. Análisis de dos variables en el que $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativa.

Registro en imágenes

Todas las fotografías se tomaron utilizando el mismo método. La serie de fotografías de las áreas de tratamiento y control al inicio (referencia) y las fotografías de seguimiento se tomaron

de manera estandarizada, asegurando la consistencia de la luz, programación de la cámara y método. Cada sujeto estuvo de acuerdo –y así lo hicieron constar por escrito– en que se tomaran sus fotografías de modo que la cara fuera visible en las imágenes. Todas las fotografías se cegaron eliminando datos de identificación y fechas. Las fotografías las evaluó un panel de cuatro médicos (cegado) con base en el conteo de lesiones.

RESULTADOS

Se incluyeron 10 pacientes. Una reducción significativa ($p = 0.002$) del total de lesiones inflamatorias en el universo de pacientes estudiado se observó en todos los sujetos tratados, al comparar el número de lesiones al inicio (133 lesiones) y al final del estudio (40 lesiones) que fue la reducción más significativa. El efecto de la crioterapia en el número de lesiones inflamatorias fue consistentemente incremental, con reducción progresiva y sistemática en el número total de lesiones en cada seguimiento: $p = 0.073$ en la semana 1, $p = 0.009$ en la semana 4 y $p = 0.009$ en la semana 8 (**Figura 1**).

La reducción del número de lesiones ocurrió en ambos lados del rostro, sin importar y sin relación significativa con qué lado fue tratado: $p = 0.87$ en la semana 8 y $p = 1$ en la semana 20 (valoración final). **Figuras 2 y 3**

No hubo eventos ni efectos adversos de ningún tipo durante todo el seguimiento de los pacientes en el estudio.

DISCUSIÓN

El beneficio potencial de este estudio es encontrar un tratamiento alternativo contra el acné inflamatorio con mínimos efectos secundarios.

El acné vulgar permanece como una de las enfermedades más comunes tratadas por los der-

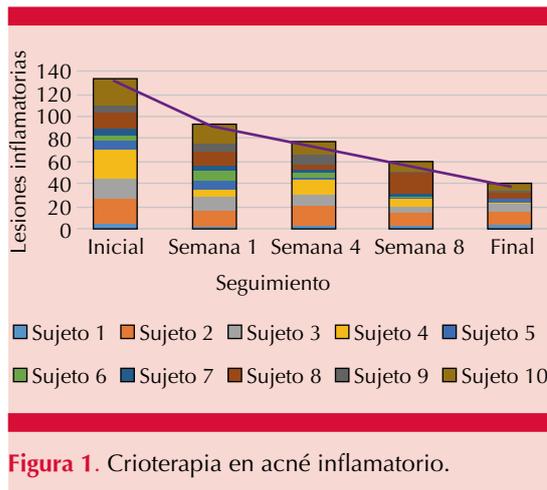


Figura 1. Crioterapia en acné inflamatorio.



Figura 2. Paciente con acné antes (A) y después (B) del tratamiento.



Figura 3. Paciente con acné antes (A) y después (B) del tratamiento.

matólogos. Es un padecimiento que, aunque no pone en riesgo la vida, la severidad de su efecto psicológico, así como la posibilidad de cicatrices permanentes, puede afectar la calidad de vida de quien la padece. Aunque hay numerosas estrategias de tratamiento, la mayor parte no son óptimas y tienen efectos secundarios. Este estudio busca plantear las bases para potencialmente desarrollar un tratamiento nuevo, no invasivo y de bajo riesgo contra el acné.

La destrucción selectiva de tejido graso por congelamiento y eliminación de adipocitos vía apoptosis, que implica mecanismos de cristali-

zación de lípidos citoplasmáticos a temperaturas mayores que la de congelamiento del agua tisular, fue descrita por Manstein y colaboradores en 2008, este proceso se conoce como criolipólisis.⁶

Jalilian y su grupo (2015) hipotetizaron que debido al alto contenido de lípidos de las glándulas sebáceas, la criolipólisis también podría utilizarse para provocar daño selectivo de las mismas, con la consiguiente reducción de la producción de sebo, lo que posteriormente pudiera ser utilizado para el tratamiento de enfermedades ligadas con la sobreproducción de sebo, como el acné y la rosácea.⁷

Se ha demostrado que el congelamiento externo rápido, selectivo y controlado de la piel provoca disrupción de las membranas celulares de los sebocitos, actividad de fosfatasa alcalina y reducción del contenido lipídico de los sebocitos por un lapso de dos semanas, con mínimo daño a los tejidos circundantes y total recuperación de la producción de sebo a las cuatro semanas.⁷

Al variar los parámetros de temperatura, tiempo de exposición, rango de enfriamiento y número de ciclos se logró establecer una combinación (-7°C por 10 minutos) que evidenció daño histológico en más de 60% de las glándulas, contra 5% en sitios control. Además, se encontró afectación permanente estadísticamente significativa en algunas de las glándulas sebáceas, lo que sugiere que esto pudiera entenderse como la posibilidad de daño irreversible provocado por múltiples sesiones de congelamiento. Aunque refieren que el daño producido por el procedimiento en las glándulas sebáceas durante el estudio parece tener un efecto meramente temporal.^{6,7,9}

El estudio previo efectuado en seres humanos sanos sin acné activo, para analizar la reducción de sebo ante la criolipólisis se realizó en sujetos con piel clara, fototipos I a III de Fitzpatrick

para minimizar el riesgo de posible hipopigmentación residual como efecto adverso del congelamiento.³ Nuestro estudio incluyó sujetos con acné activo y pieles tipo IV y V, en los que no se observó ningún efecto adverso relativo a la pigmentación.

Aunque algunos autores^{7,8} han denominado a este procedimiento criolipólisis para reducción de la producción de sebo, consideramos que debe denominarse crioterapia, porque por la breve exposición al frío en cada ciclo (5 o menos minutos) no se produjo lipólisis en ningún caso, ni afectación evidente de los tejidos, más allá de la respuesta en las lesiones de acné, que presumiblemente se debe a la afectación temporal de los sebocitos. La duración máxima de los tratamientos fue de 5 minutos; sin embargo, en el área frontal fue necesario ajustar los tiempos a no más de 2 minutos porque los pacientes padecían cefalea por frío (*brain freeze*) si sobrepasaban ese tiempo de exposición.

La reducción en el número total de lesiones inflamatorias al final del estudio sugiere un efecto incremental y probablemente duradero en la producción de sebo por parte de las glándulas sebáceas, tal vez relacionado con reducción del número de sebocitos, como sugiere el análisis realizado *in vivo* por microscopia CARS.⁸

La falta de correlación entre el lado tratado y la respuesta al procedimiento indica un comportamiento sistémico reflejo con posible participación de factores orgánicos, más allá del efecto local provocado por el enfriamiento súbito y controlado. En artritis reumatoide se ha relacionado la crioterapia con reducción de la producción de interleucinas 6 y 17, lo que podría tener relación con el efecto sistémico de la criolipólisis localizada.¹⁰

La reducción en el número de lesiones inflamatorias en la primera semana con incremento

en el número de éstas en la visita al mes del procedimiento coincide con la reducción de la producción de sebo de aproximadamente dos semanas de duración posterior a la criolipólisis observada por Jalian y colaboradores.⁷

Conflicto de intereses

El estudio clínico fue parcialmente financiado por Zeltiq Aesthetics (Pleasanton, CA, Estados Unidos).

REFERENCIAS

1. Nelson AM, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid-induced apoptosis of human sebaceous gland cells. *J Clin Invest* 2008;118:1468-78.
2. Katsambas AD, et al. Hormonal therapy for acne: why not as first line therapy? Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:17-23.
3. Sakamoto FH, et al. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a critical review from basics to clinical practice: part 1. *Acne vulgaris: when and why consider photodynamic therapy?* *J Am Acad Dermatol* 2010;63(2):183-93.
4. Leal Silva H, et al. Noninvasive submental fat reduction using colder cryolipolysis. *J Cosmet Dermatol* 2017 Dec;16(4):460-465.
5. Kilmer SL. Prototype CoolCup cryolipolysis applicator with over 40% reduced treatment time demonstrates equivalent safety and efficacy with greater patient preference. *Lasers Surg Med* 2017 Jan;49(1):63-68.
6. Manstein D, et al. Selective cryolysis: a novel method of non-invasive fat removal. *Lasers Surg Med* 2008 Nov;40(9):595-604.
7. Jalian HR, et al. Selective cryolysis of sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 2015;135(9):2173-80.
8. Jung Y, et al. Longitudinal, 3D in vivo imaging of sebaceous glands by coherent anti-stokes Raman scattering microscopy: normal function and response to cryotherapy. *J Invest Dermatol* 2015 Jan;135(1):39-44.
9. Paithankar DY, et al. Acne treatment based on selective photothermolysis of sebaceous follicles with topically delivered light-absorbing gold microparticles. *J Invest Dermatol* 2015 Jul;135(7):1727-1734.
10. Guillot X, et al. Local cryotherapy improves adjuvant-induced arthritis through down-regulation of IL-6/IL-17 pathway but independently of TNF α . *PLoS One* 2017 Jul 31;12(7):e0178668.

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.”



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

www.wcd2023guadalajara.com



*You've
got to be here*



CANDIDATE CITY TO HOST THE 25th WORLD CONGRESS OF DERMATOLOGY

Guadalajara, Mexico, 2023

www.wcd2023guadalajara.com

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

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

 [wdc2023gdl](https://www.instagram.com/wdc2023gdl)



*You've
got to be here*

Correlación de las concentraciones séricas de dímero D con la severidad clínica de la urticaria crónica

Correlation between plasma D-dimer levels and the clinical severity of chronic urticaria.

Diana Gabriela García-Ramírez,¹ Alicia Lara-Becerra,² Josefina Navarrete-Solís,³ Gerardo del Carmen Palacios-Saucedo⁴

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la correlación entre las concentraciones séricas de dímero D y la severidad clínica en pacientes con urticaria crónica.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional, prospectivo, transversal y analítico. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad con urticaria crónica, de enero a diciembre de 2015. Se excluyeron pacientes con enfermedades o tratamientos que interfirieran en la coagulación. Se midió el dímero D y se clasificó a los pacientes con base en la escala de severidad de la urticaria. La correlación entre el dímero D y la severidad de la urticaria se calculó con el coeficiente de correlación de Spearman y se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para medir la diferencia de dímero D en los tres grupos de severidad.

RESULTADOS: De 48 pacientes diagnosticados con urticaria, se encontró 16.7% de anomalía en las concentraciones séricas de dímero D. La significación estadística entre el dímero D y la severidad de la enfermedad fue: $\rho = 0.204$, $p < 0.05$. La medición de las concentraciones séricas de dímero D en los tres grupos de severidad reportó significación estadística ($\chi^2 = 3.2$, $p = 0.2$).

CONCLUSIONES: No existe correlación significativa entre las concentraciones séricas de dímero D y el puntaje en la escala de urticaria. No obstante, existe mayor elevación del dímero D en el grupo correspondiente a la mayor severidad clínica.

PALABRAS CLAVE: Dímero D; urticaria crónica.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the correlation of serum levels of D-dimer with clinical severity of chronic urticaria.

MATERIAL AND METHOD: An observational, prospective, transversal and analytical study was done from January to December 2015 in patients aged at least 18 years with chronic urticaria; excluding those with underlying diseases or treatments that interfere with clotting pathway. D-dimer was measured and patients were classified based on the urticaria activity score. Correlation between D-dimer level and disease severity score was calculated by Spearman's rank correlation. Kruskal-Wallis test was employed to test the difference in D-dimer level between three severity groups.

RESULTS: Forty-eight patients were diagnosed with chronic urticaria, 16.7% of abnormalities in serum levels of D-dimer were reported. Statistical significance between D-dimer and severity of disease was $\rho = 0.204$, $p < 0.05$. There was not a statistically significant difference in D-dimer levels among the three groups with different disease activities ($\chi^2 = 3.2$, $p = 0.2$).

CONCLUSIONS: There is no significant correlation between serum levels of D-dimer and severity of disease activity; however, there was a greater D-dimer value corresponding to the greater clinical severity group.

KEYWORDS: D-dimer; Chronic urticaria.

¹ Residente de tercer año de Dermatología.

² Médico adscrito al Departamento de Inmunología y Alergia.

³ Dermatóloga.

⁴ Infectólogo y pediatra.

Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25, IMSS, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: febrero 2018

Aceptado: abril 2018

Correspondencia

Diana Gabriela García Ramírez
diana.garcia.rmz@gmail.com

Este artículo debe citarse como

García-Ramírez DG, Lara-Becerra A, Navarrete-Solís J, Palacios-Saucedo GC. Correlación de las concentraciones séricas de dímero D con la severidad clínica de la urticaria crónica. Dermatol Rev Mex. 2018 noviembre-diciembre;62(6):469-474.

ANTECEDENTES

La urticaria crónica afecta a 1% de la población general y se caracteriza por la existencia de habones o pápulas eritematosas, pruriginosas con inflamación superficial de la dermis.¹ Persiste durante más de seis semanas, con síntomas la mayor parte de éstas.² El 20% se vincula con factores físicos, mientras que 80% corresponde a urticaria espontánea crónica.³

En la actualidad no existen pruebas de laboratorio rutinarias para identificar la causa específica de la urticaria, porque tiene variabilidad diagnóstica de 1 a 84% sin relación con el número de pruebas solicitadas,⁴ por lo que no se recomiendan como parte del protocolo inicial.

En cuanto a la patogénesis de la urticaria se describen diferentes mecanismos implicados que actúan sinérgicamente para la activación de mastocitos y liberación de moléculas vasoactivas.⁵ Además de la autoinmunidad que explica la patogénesis de la urticaria crónica espontánea, la cascada de coagulación participa en la enfermedad de forma activa; en algunos estudios se reporta la elevación de dímero D en 48.3% de los pacientes.⁶

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina de 180 kDa formado durante la lisis de trombos. Su detección en plasma ocurre al inicio de la formación del trombo y su elevación persiste incluso una semana. Es un marcador inespecífico porque se eleva en casos de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, entre otros.⁷ Las concentraciones normales de dímero D son menores a 500 µg/L. Un valor positivo se considera mayor a 200 ng/mL, en caso de valores inferiores a éste se considera negativo.

Asero y su grupo correlacionaron la existencia de mayor actividad en la cascada de coagulación con respecto a exacerbación en las lesiones de

urticaria crónica.⁸ Observaron concentraciones elevadas de PCR y de IL-6 en comparación con pacientes sanos, lo que correlaciona significativamente con las concentraciones de productos de degradación de la fibrina y del dímero D. Lo anterior sugiere la interrelación entre inflamación y coagulación en la patogénesis de la urticaria.⁹

Takeda y colaboradores demostraron patrones de hipercoagulabilidad en análisis de coágulos activados con el tiempo parcial de tromboplastina, lo que sugiere la potencial participación de la vía intrínseca en la patogénesis de la urticaria.¹⁰

Asimismo, la vía extrínseca de la coagulación influida por el factor VII activado se une para atenuar grandes cantidades de factor inhibidor tisular. La coactivación de la vía intrínseca de la coagulación precedida por los factores VIII y IX se considera un requisito para sobreinhibir el factor tisular y completar la coagulación a partir de la generación de trombina y potenciar el aumento en la permeabilidad vascular (a través de PAR-1).¹⁰ La generación de trombina activa mastocitos a través de la vía PAR-1 y el complejo TF + FVIIa y FVa + FXa con la subsecuente activación de PAR-2, amplificando la activación continua de mastocitos en la urticaria crónica.⁸

Al tomar en cuenta los complejos sistemas de coagulación que participan en la patogénesis de la urticaria crónica, es importante valorar la existencia de nuevos biomarcadores; en particular, las concentraciones plasmáticas de dímero D, que se han correlacionado con la severidad de la enfermedad, normalizándose durante la remisión.¹¹ Por lo que la trascendencia de este estudio radica en encontrar la utilidad de este posible marcador y su relación con el pronóstico del padecimiento, a fin de establecer la pauta para iniciar estudios de investigación de la terapia anticoagulante en pacientes con urticaria crónica resistente a tratamientos convencionales. En

México no existen estudios que hayan valorado esta relación.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, prospectivo, transversal, analítico, realizado de acuerdo con las consideraciones formuladas en la Declaración de Helsinki y en materia de investigación de la Ley General de Salud, así como los comités locales de investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social y previo consentimiento informado.

Se reclutaron pacientes mayores de 18 años de edad, del departamento de Dermatología/Alergología del Centro Médico Nacional del Noreste, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25 del IMSS, en Monterrey, Nuevo León, en el periodo comprendido de enero a diciembre de 2015 con diagnóstico clínico de urticaria crónica. Se excluyeron pacientes con vasculitis urticariana y con enfermedades que incluyeran alteraciones de la coagulación o en tratamiento con fármacos que intervinieran en la vía de la coagulación. Se realizó historia clínica completa con exploración física, misma que fue complementada con una escala de valoración de urticaria (UAS-7), a fin de determinar la severidad clínica de la enfermedad actual en la última semana. Esta herramienta consistió en la realización de cinco preguntas: respecto del número de lesiones, número de episodios de ronchas en la última semana, tamaño de las lesiones actuales, promedio de duración en horas de las lesiones y prurito concomitante. Con lo anterior se obtuvo un puntaje de severidad, clasificado como: 0 puntos = sin síntomas; 1-4 puntos: urticaria leve; 5-9 puntos: urticaria moderada, 10 puntos o más: urticaria severa. Posteriormente se solicitó la batería inicial de estudios de laboratorio para protocolo de urticaria crónica, que consistió en la toma de las siguientes pruebas: perfil tiroideo, biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, perfil inmunológico, velocidad de sedimentación

globular y proteína C reactiva, examen general de orina, inmunoglobulinas séricas, prueba de aliento de *H. pylori*, coproparasitoscópico seriado, exudado faríngeo, serología de hepatitis B, C y VIH y dímero D. La muestra plasmática para toma de las concentraciones de dímero D se procesó mediante inmunoensayo de partículas de látex automatizado, tomándose como valor de referencia 0-260 ng/mL.

Se realizó estadística descriptiva para medición de media, mediana, máxima, mínima y porcentajes utilizados para describir los datos demográficos y las concentraciones plasmáticas de dímero D. La correlación entre las concentraciones de dímero D y el índice de severidad de la enfermedad (0-10) se calculó por correlación con el rango de Spearman. La prueba de Kruskal-Wallis se usó para medir la diferencia entre valores de dímero D de los tres grupos de acuerdo con la severidad clínica: leve, moderada, severa. Se consideró significativo un valor $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 17.0.

RESULTADOS

Se analizaron 48 pacientes valorados en la consulta externa del Departamento de Dermatología/Alergología de la UMAE 25 en el periodo comprendido de marzo a octubre de 2015, de los que 39 (81.2%) correspondieron al sexo femenino. La edad poblacional varió de 18 a 67 años, con media de 42. De acuerdo con la escala de severidad de la urticaria UAS-7, los pacientes se clasificaron de la siguiente forma: urticaria severa en 69%, moderada en 27% y leve en 4%, de los que 81% correspondió a pacientes del sexo femenino con mayor severidad clínica.

La variable principal a analizar, que fue el dímero D, se hizo presente en 16.7% de los pacientes, que correspondió a 87% de los pa-

cientes clasificados con urticaria crónica severa de acuerdo con la escala UAS-7, y el 13% restante correspondió a severidad moderada. De los reactantes de fase aguda se observó aumento en la velocidad de sedimentación globular en 85% de los participantes, a diferencia de la proteína C reactiva que se mantuvo sin cambios.

En 52% de los pacientes se encontró alteración en la prueba del aliento, con reporte positivo de *H. pilory*. Asimismo, los anticuerpos antiperoxidasa estaban elevados en 18.8% de los pacientes evaluados en el protocolo inicial de urticaria crónica. En el examen general de orina y en el coproparasitoscópico se detectaron organismos patógenos; en 18 y 4%, respectivamente, destacaron como causa infecciosa vinculada con la urticaria (**Cuadro 1**).

El coeficiente de correlación entre la severidad de la urticaria y las concentraciones séricas de dímero D fue $\rho = 0.204$, $p = 0.05$ (**Figura 1**). El análisis de las concentraciones séricas de dímero D en los tres grupos de severidad de acuerdo con la escala de actividad de la urticaria reportó predominio de mayores concentraciones de dímero D en el grupo con mayor actividad clínica ($\chi^2 = 3.2$, $p = 0.2$). **Figura 2**

DISCUSIÓN

Durante el análisis de este estudio fue viable identificar variables relacionadas con las posibles causas de la urticaria crónica. El 52% de los pacientes tuvo elevación de *Helicobacter pylori*, lo que sugiere la asociación controvertida ya planteada por otros autores en estudios previos de urticaria.¹² Asimismo, pudo observarse la relación con infecciones de diversos géneros, en este caso 20% de los pacientes mostraron examen general de orina alterado, 12% bacterias patológicas en el exudado faríngeo y sólo 4% mostró asociación con parásitos en el intestino.

Cuadro 1. Características demográficas, severidad de la urticaria y resultados de laboratorio de 48 pacientes con urticaria crónica

Edad (años)	42 (18-67)
Género	
Masculino	9 (18.8%)
Femenino	39 (81.2%)
Escala de severidad	
Leve	2 (4.1%)
Moderada	13 (27.1%)
Severa	33 (68.7%)
VSG (mg/dL)	
Normal	7 (14.5%)
Anormal	41 (85.4%)
Dímero D (ng/mL)	
Normal	40 (83.3%)
Anormal	8 (16.7%)
Anticuerpos antiperoxidasa (UI/mL)	
Normal	39 (81.3%)
Anormal	9 (18.8%)
<i>Helicobacter pylori</i> (DOB %)	
Normal	23 (47.9%)
Anormal	25 (52.1%)
Examen general de orina	
Normal	39 (81.3%)
Anormal	9 (18.8%)
PCR	
Normal	47 (97.9%)
Anormal	1 (2.1%)
Coproparasitoscópico	
Normal	46 (95.8%)
Anormal	2 (4.1%)

UAS-7: Índice de actividad de la urticaria -7 días.

En cuanto a reactantes de fase aguda se observó que 85% de los participantes mostró elevación de la velocidad de sedimentación globular, en contraste con proteína C reactiva y factor reumatoide, donde sólo 2 y 4% de los pacientes mostró alteraciones, respectivamente.

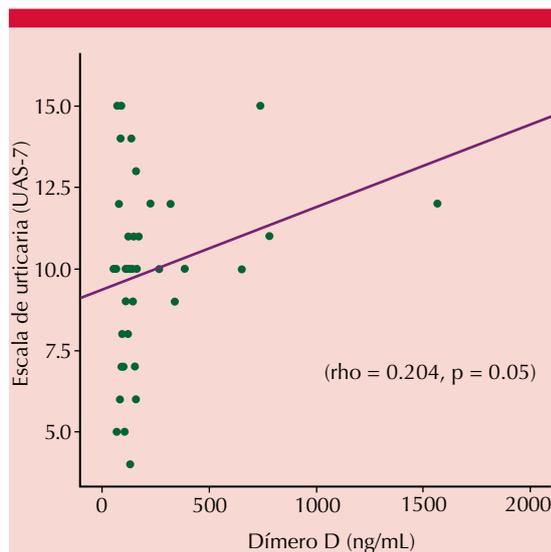


Figura 1. Correlación de las concentraciones séricas de dímero D con la severidad de la urticaria crónica evaluada con la escala UAS-7 en 48 pacientes con urticaria crónica.

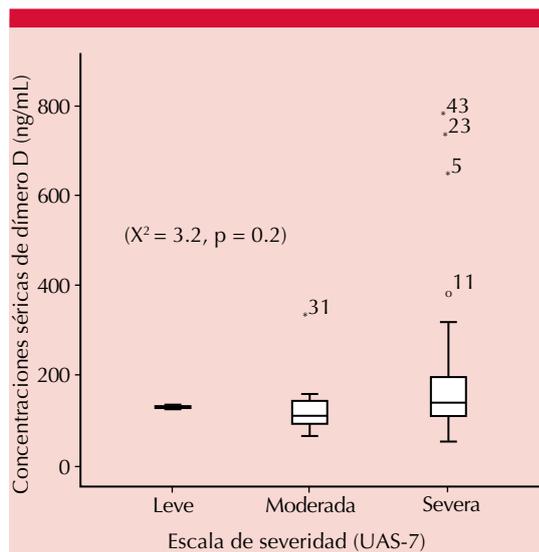


Figura 2. Concentraciones séricas de dímero D distribuidas con base en la severidad de la urticaria.

En cuanto a inmunidad, se reportó 8% de pacientes con alteraciones tiroideas relacionadas y 14% con anticuerpos antiperoxidasa positivos, lo que posiciona esta variable como factor de riesgo de enfermedad de larga duración, según lo reportado en la bibliografía.³ El complemento y las inmunoglobulinas permanecieron sin alteraciones. En cuanto a los grupos de severidad clasificados de acuerdo con la escala UAS-7, la actividad de la enfermedad se mostró similar en este trabajo con respecto a estudios previos; por ejemplo, Triwongwanat y colaboradores reportaron 52% de urticaria severa, 30% moderada y 16% leve.⁶

La variable principal a analizar, que fue el dímero D, se hizo presente en 16% de los pacientes. Esta información se cotejó con otros estudios que reportaron aumento de este factor en 10, 20 y 35%.⁶ Las variables analizadas en el modelo matemático se eligieron según los reportes de la bibliografía mundial y en respuesta a la intención

inicial del autor de estudiar la posible correlación del valor de dímero D respecto a la severidad de la urticaria medida por UAS-7. Sin embargo, no se observó diferencia significativa entre los grupos de severidad, las concentraciones más altas de dímero D se encontraron en pacientes pertenecientes al grupo con mayor puntuación en la escala. Este resultado lo reportaron con anterioridad Farres y colaboradores en 10% de los pacientes con urticaria severa.¹¹

Cuando se buscó alguna diferencia entre los grupos de severidad, resultó evidente que los valores más altos de dímero D se encontraron entre los grupos de mayor severidad, como lo reportaron Farres y colaboradores incluso en 40%;¹¹ sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, con valores de tendencia central similares.

Respecto a la participación de moléculas inflamatorias de respuesta aguda como parte

de la fisiopatogenia de la urticaria, la VSG fue prevalente en 85% de los pacientes de este protocolo, no así la PCR, que en otros estudios sí se correlacionó con mayor actividad de la enfermedad ($p = 0.004$, $p = 0.042$).⁹ Además de la autoinmunidad que explica la patogénesis de la urticaria crónica espontánea, la cascada de coagulación está implicada en la enfermedad; en algunos estudios se reporta la elevación de dímero D en 48.3% de los pacientes.⁶ Como parte del planteamiento de análisis buscamos identificar alguna correlación entre el cambio de concentraciones de dímero D y el cambio en el puntaje de severidad del cuestionario realizado. Sin embargo, este análisis mostró correlación positiva de aproximadamente 20% ($\rho = 0.2$) sin lograr identificar una franca significación estadística, obteniendo el valor límite de $p = 0.05$. Lo anterior es secundario a fenómenos generados por causas analíticas, como la existencia de pacientes con valores séricos extremos o, incluso, el tamaño de la muestra.

Este protocolo abre las puertas a la generación de mejores métodos de investigación que permitan identificar si los cambios en la cantidad de dímero D que forman parte de la activación de la cascada de coagulación y fibrinólisis, son la causa de exacerbaciones o simplemente juegan un papel en el sistema amplificador de la respuesta inflamatoria inmunológica. Se sugieren otros estudios prospectivos en nuestra población que midan las concentraciones de trombina y fragmento C5a, que también se han visto implicados en el incremento de la permeabilidad vascular y la activación de la urticaria. Se requieren también estudios con distribución al azar,

doble ciego, para determinar si el tratamiento anticoagulante puede ser efectivo en la enfermedad resistente al manejo convencional.

REFERENCIAS

1. Bernstein JA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.036>
2. Sussman G, et al. Insights and advances in chronic urticaria: a Canadian perspective. <https://doi.org/10.1186/s13223-015-0072-2>
3. Sarbjit S. Chronic spontaneous urticaria. Etiology and pathogenesis. <https://doi.org/10.1016/j.jac.2013.09.012>
4. Hide M, Hiragun M, Hiragun. Diagnostic tests for urticaria. *Immunol Allergy* <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2013.09.009>
5. Jain, Sanjiv. Pathogenesis of chronic urticaria: An overview. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/674709>
6. Triwongwanat D, et al. Correlation between plasma D-dimer levels and the severity of patients with chronic urticaria. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2013.3.2.100>
7. Criado PR, et al. Evaluation of D-dimer serum levels among patients with chronic urticaria, psoriasis and urticarial vasculitis. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20131532>
8. Asero R, et al. Severe chronic urticarial is associated with elevated plasma levels of D-dimer. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01514.x>
9. Ucmak D, et al. Determination of dermatology life quality index, and serum C-reactive protein and plasma interleukin-6 level in patients with chronic urticaria. <https://doi.org/10.5114/pdia.2013.35615>
10. Takeda T, et al. Increase of coagulation potential in chronic spontaneous urticaria. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02506.x>
11. Farres MN, et al. Activation of coagulation in chronic urticaria in relation to disease severity and activity. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2014.04.002>
12. Criado PR, et al. Chronic urticaria in adults: state-of-the-art in the new millennium. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153>

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. J. Alfredo Soto Ortiz

Con ponencias del Dr. Daniel Alcalá Pérez y la

Dra. Amelia Peniche Castellanos

Sesión Especial, jueves 1 de marzo

Auditorio COMEGO, Torre WTC, piso 29, oficina 19, 16:00 h

Líderes en dermatología.

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 de la Dra. Fabiola Jiménez Hernández, jefa del servicio de úlceras del Centro Dermatológico Dr. Ladislao De La Pascua

Sesiones suspendidas por el XXVIII Congreso Mexicano de Dermatología

Querétaro Centro de Congresos (QCC) 22 al 26 de mayo de 2018

Sesión Cultural, jueves 7 de junio

Auditorio COMEGO, Torre WTC, piso 29, oficina 19, 16:00 h

Trabajo de ingreso.

Dra. Ana Laura Ramírez Terón

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

Casos clínicos a cargo del Dr. Miguel Ángel Cardona Hernández, médico adscrito a la consulta del Centro Dermatológico Dr. Ladislao De La Pascua

Sesión Ordinaria, jueves 5 de julio

Auditorio COMEGO, Torre WTC, piso 29 Oficina 19, 16:00 h

Trabajo de ingreso. *Dra. Lourdes Ramírez Hobak*

Reseña del XXVIII Congreso Mexicano de Dermatología. *Mesa Directiva.*

Sesión Clínica, jueves 19 de julio

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

Casos clínicos a cargo de la Dra. Martha Morales Sánchez, jefa de enseñanza e investigación del Centro Dermatológico Dr. Ladislao De La Pascua

Sesión Ordinaria, jueves 2 de agosto

Palacio de la Escuela de Medicina de la UNAM, Brasil 33, Centro Histórico, Ciudad de México, 16:00 h

Programa del 2º Congreso Internacional de Dermatopatología "Del microscopio a la terapéutica"

Envejecimiento cutáneo: cambiando el status quo.

Sesión Clínica, jueves 16 de agosto

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

Casos clínicos de la Dra. Sara Pérez Cortés, jefa del servicio de ITS del Centro Dermatológico Dr. Ladislao De La Pascua

Sesión Ordinaria, jueves 6 de septiembre

Auditorio COMEGO, Torre WTC, piso 29, oficina 19, 16:00 h

La importancia de perfilar al paciente con psoriasis.

Dra. Gladys León Dorantes

El Tratamiento de la psoriasis, nuevos paradigmas.

Dr. Jorge Ocampo Garza

Sesión Clínica, jueves 20 de septiembre

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

Casos clínicos a cargo de la Dra. Josefina de Peña, jefa del servicio de enfermedades ampollosas autoinmunes del Centro Dermatológico Dr. Ladislao De La Pascua

Sesión Ordinaria, jueves 4 de octubre

Auditorio COMEGO, Torre WTC, piso 29, oficina 19, 16:00 h

Belleza postmortem.

Dr. Heriberto Vázquez

Sesión Clínica, jueves 18 de octubre

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

Casos clínicos a cargo de la Dra. Virginia Martínez Estrada, jefa del servicio de enfermedades colagenovasculares del Centro Dermatológico Dr. Ladislao De La Pascua

Sesión Clínica, jueves 15 de noviembre

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

Casos clínicos a cargo de la Dra. Laura Fernández Cuevas, jefa del servicio de patología bucal del Centro Dermatológico Dr. Ladislao De La Pascua

Informe del Bienio 2017-2018, cambio

de Mesa Directiva y concierto de fin de año.

jueves 6 de diciembre

Auditorio COMEGO, Torre WTC, piso 29, oficina 19, 16:00 h

Mesa directiva saliente y entrante

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

Características clínicas y epidemiológicas de esclerosis tuberosa en un centro de referencia dermatológico del noreste de México

Clinical and epidemiological characteristics of tuberous sclerosis in a dermatological center in the northeast of Mexico.

Emmanuel Sánchez-Meza, Jesús Ancer-Arellano, César Daniel Villarreal-Villarreal, Jesús Alberto Cárdenas-de la Garza, Adrián Bernardo Cuellar-Barboza, Jorge Ocampo-Candiani

Resumen

ANTECEDENTES: La esclerosis tuberosa es una enfermedad poco común cuyas principales manifestaciones son dermatológicas y neurológicas. En nuestra región, no existen estudios descriptivos de esclerosis tuberosa en un centro de referencia dermatológico que se comparen con lo reportado internacionalmente.

OBJETIVO: Determinar las características clínicas y epidemiológicas en pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa y comparar nuestros hallazgos con los de la bibliografía mundial.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de los pacientes que cumplieran criterios diagnósticos de esclerosis tuberosa, que acudieron a la consulta de Dermatología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González entre abril de 2012 y noviembre de 2017. Se recabaron las características epidemiológicas, motivo de consulta, tipo de lesión, topografía y comorbilidades.

RESULTADOS: Se identificaron 11 pacientes. Las lesiones dermatológicas fueron en la mayoría de los casos la primera manifestación clínica. Las máculas hipomelanóticas aparecieron en el 100% de los casos; la presentación más frecuente fue en forma de hoja de fresno (63.6%). Las lesiones cutáneas menos comunes fueron los fibromas ungueales (18.2%). Las crisis convulsivas se refirieron en 36.4% y fue la primera manifestación neurológica.

CONCLUSIONES: Las máculas hipomelanóticas, por su alta prevalencia, tienen valor diagnóstico importante; sin embargo, no son específicas. Estas lesiones, junto con los angiofibromas, fueron los hallazgos más comunes. Los hallazgos de nuestro estudio son concordantes con los reportados en la bibliografía internacional.

PALABRAS CLAVE: Esclerosis tuberosa; angiofibroma; hamartoma.

Abstract

BACKGROUND: Tuberous sclerosis is a rare disease which main manifestations are dermatological and neurological. In our region, there are no descriptive studies of tuberous sclerosis.

OBJECTIVE: To determine the clinical and epidemiological characteristics in patients diagnosed with tuberous sclerosis and to compare our findings with the global literature.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective, descriptive and observational study of patients who met diagnostic criteria of tuberous sclerosis, who attended the Dermatology clinic of the University Hospital Dr. José Eleuterio González from April 2012 to November 2017. The epidemiological characteristics, chief complain, main clinical manifestation, topography and comorbidities were collected.

RESULTS: A total of 11 patients were identified. The dermatological lesions were the first clinical manifestation. Hypomelanotic macules appeared in 100% of the cases;

Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Hospital Universitario Dr. José E González, Servicio de Dermatología, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: marzo 2018

Aceptado: mayo 2018

Correspondencia

Jorge Ocampo Candiani
jocampo2000@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Sánchez-Meza E, Ancer-Arellano J, Villarreal-Villarreal CD, Cárdenas-de la Garza JA y col. Características clínicas y epidemiológicas de esclerosis tuberosa en un centro de referencia dermatológico del noreste de México. *Dermatol Rev Mex*. 2018 noviembre-diciembre;62(6):475-485.

the most frequent form was ash leaf (63.6%). The least common skin lesions were periungual fibromas (18.2%). Seizures were referred in 36.4% and were the first neurological manifestation.

CONCLUSIONS: Hypomelanotic macules, due to their high prevalence, have an important diagnostic value; however, they are not specific. These lesions together with angiofibromas were the most common findings reported. The findings within our study are similar to those reported in international literature.

KEYWORDS: Tuberous sclerosis; Angiofibroma; Hamartoma.

ANTECEDENTES

La esclerosis tuberosa, también conocida como complejo esclerosis tuberosa o enfermedad de Bourneville, es una enfermedad genética neurocutánea poco frecuente, lentamente progresiva que afecta 1 de cada 6000 a 10,000 individuos en todo el mundo.^{1,2} Esta entidad la describió en 1880 Bourneville, al observar crecimientos tipo tubérculos en el cerebro y la piel.³ Posteriormente, en 1908, Vogt describió la tríada clásica o tríada de Vogt, constituida por epilepsia, discapacidad intelectual y angiofibromas,⁴ años después Sherlock lo denominó "epiloia" por sus siglas en inglés.

Su herencia es autosómica dominante; sin embargo, más de 70% se debe a mutaciones *de novo*.⁵⁻⁷ Se han identificado mutaciones en dos genes: TSC1 y TSC2;^{8,9} sus productos son la hamartina y la tuberina,¹⁰⁻¹² que forman un complejo que se encarga de inhibir la vía de señalización mTOR. Por tanto, la patogénesis de la enfermedad radica en la falta de función de ese complejo, con posterior activación de la cascada mTOR, lo que resulta en una desorganizada proliferación celular y diferenciación anormal que culmina en crecimiento tumoral.^{13,14}

La existencia de anomalías en la pigmentación y la formación de tumores tipo hamartomas en múltiples órganos y sistemas, que incluyen la

piel, el cerebro, la retina, el corazón, los riñones y los pulmones, caracterizan a los pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa.^{15,16}

Los criterios diagnósticos son totalmente clínicos y fueron creados en 1998,¹⁷ recientemente se actualizaron (2012).¹ La importancia de los hallazgos cutáneos, oculares y orales como signos pivotes de la esclerosis tuberosa radica en el hecho de que 5 de los 11 criterios mayores y 4 de los 6 criterios menores implican la piel, la boca y los ojos.

En México actualmente no existen estudios descriptivos de este padecimiento en un centro de referencia dermatológico.

El objetivo de este estudio es determinar las características clínicas y epidemiológicas en pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa y comparar nuestros hallazgos con los de la bibliografía mundial.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de los pacientes con diagnóstico de esclerosis tuberosa, que acudieron a la consulta de Dermatología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de abril de 2012 a noviembre de 2017.

En el estudio se incluyeron únicamente los pacientes que cumplían con diagnóstico definitivo, según la actualización 2012 de los criterios diagnósticos de esclerosis tuberosa.¹

Las características epidemiológicas que se describen incluyen edad al diagnóstico, sexo, tiempo de evolución, antecedente familiar de esclerosis tuberosa, motivo de consulta, primera manifestación clínica, manifestaciones neurológicas, otras manifestaciones extracutáneas y tratamiento.

Las manifestaciones dermatológicas incluyeron: angiofibromas, placas fibrosas cefálicas, fibromas ungueales, placa de Shagreen y máculas hipomelanóticas. Cada una de estas manifestaciones cutáneas se estudiaron con mayor detalle:

1. Los angiofibromas se clasificaron según la localización en la región facial (mejillas, nariz, surco nasogeniano, frente, periocular, mentón), el cuello, el tronco u otra (ninguna de las anteriores); el patrón de distribución (aislado o empedrado) y la distribución (unilateral o bilateral). El patrón empedrado se define como el que forma un placa con múltiples lobulaciones en su superficie y el patrón aislado se refiere a lesiones aisladas.
2. Las placas fibrosas cefálicas se clasificaron de acuerdo con su localización, ya sea occipital o frontal.
3. Respecto a los fibromas ungueales y la placa de Shagreen se tomó en cuenta su localización, las manos o los pies para los primeros, y la región lumbar o el tórax posterior para los segundos.
4. Los pacientes con máculas hipomelanóticas se clasificaron en cuatro grupos de acuerdo con su forma (en hoja de Fresno o lanceolada, poligonales, en confeti y otras). También se evaluó su localización

en el tórax anterior, el tórax posterior, el abdomen, la región lumbar, los miembros superiores, los miembros inferiores u otra (mejilla o frente).

Para el análisis de los resultados se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central (media y porcentajes).

RESULTADOS

Se identificaron 11 pacientes, 5 (45.4%) mujeres y 6 (54.5%) hombres. La edad media al diagnóstico fue de 17 años (intervalo de 3 meses a 36 años). Al momento del diagnóstico, sólo un paciente (9%) fue menor de un año, un caso (9.1%) tenía entre 2 y 10 años, 8 pacientes (72.7%) entre 11 y 20 años y sólo un paciente (9.1%) entre 21 y 30 años. La media de los años de evolución desde la primera manifestación clínica fue de 11.2 años. El antecedente familiar positivo se observó en 6 pacientes (54.5%), que incluía dos series de tres casos en cada familia, caracterizada por la madre y dos hijos.

El motivo de consulta principal fueron las manifestaciones dermatológicas (63.6%) seguidas de las neurológicas (36.4%). A pesar de que todos los pacientes tenían máculas hipomelanóticas, el motivo de consulta dermatológica más frecuente fue la existencia de angiofibromas (36.4%), seguidos de las máculas hipomelanóticas (27.3%).

En general, las lesiones dermatológicas fueron en la mayoría de los casos la primera manifestación clínica. Específicamente, los angiofibromas fueron la primera manifestación en 4 pacientes (36.4%) y las máculas hipomelanóticas en 3 (27.3%).

En cuanto a las manifestaciones neurológicas, las crisis convulsivas se refirieron en 4 pacientes (36.4%), en 3 de éstos se clasificaron de tipo tónico-clónicas (27.3%) y en un paciente (9.1%)

no se especificó el tipo de crisis convulsiva. Además, las crisis convulsivas fueron la primera manifestación clínica de esclerosis tuberosa en estos pacientes (**Cuadro 1**).

Durante la exploración física, la manifestación cutánea más común en nuestro estudio fueron las máculas hipomelanóticas en los 11 pacientes (100%) y dentro de esta categoría, la más frecuente fue la forma en hoja de fresno en 7 pacientes (63.6%). **Figura 1**.

Cuadro 1. Características epidemiológicas de los pacientes del estudio

Característica	Núm. (%)
Sexo	
Hombre	6 (54.5)
Mujer	5 (45.4)
Edad al diagnóstico (años)	
0-1	1 (9.1)
2-10	1 (9.1)
11-20	8 (72.7)
21-30	1 (9.1)
Antecedente familiar	
Sí	6 (54.5)
No	5 (45.4)
Motivo de consulta	
Manifestaciones dermatológicas	7 (63.6)
Manifestaciones neurológicas	4 (36.4)
Motivo de consulta específico	
Angiofibromas	4 (36.4)
Máculas hipomelanóticas	3 (27.3)
Crisis convulsivas tónico-clónicas	3 (27.3)
Crisis convulsiva no especificada	1 (9.1)
Edad media al diagnóstico	17 años (intervalo: 3 meses-36 años)
Evolución promedio**	11.2 años

* Número de pacientes de un total de 11.

** Tiempo de evolución desde la primera manifestación clínica.



Figura 1. Mácula hipomelanótica en hoja de fresno o lanceolada.

En frecuencia de lesiones le siguieron los angiofibromas faciales, que se observaron en 9 pacientes (81.8%) y las placas de Shagreen en 6 pacientes (54.5%). Los fibromas ungueales fueron los menos comunes, hallados en 2 pacientes (18.2%).

Específicamente, las máculas hipomelanóticas se observaron en los 11 pacientes (100%), la forma más común fue en forma de hoja de fresno o lanceolada (63.6%), seguida de las poligonales (45.4%), con menos frecuencia se encontró la forma en confeti (18.2%). El 27.3% de estas máculas hipomelanóticas no pudieron clasificarse en ninguna de las anteriores. Se observó una localización más común en el tronco posterior (81.8%), los miembros superiores (45.4%) junto con la frente o las mejillas (36.3%); asimismo, en 18.2% se encontró en la región lumbar, seguida del tórax anterior, el abdomen y los miembros inferiores (9.1%), que fueron las últimas en frecuencia (**Cuadro 2**).

Los angiofibromas aparecieron en 9 (81.8%) pacientes y solamente se encontraron en pacientes mayores de 10 años de edad. La localización más frecuente fue en la región facial, específicamente las mejillas junto con la nariz (88.8%; **Figura 2**), le siguió la región periocular (75%),

Cuadro 2. Descripción de las manifestaciones cutáneas (continúa en la siguiente columna)

Tipo de manifestación	Característica	Núm.* (%)
Máculas hipomelanóticas 100% (n = 11)	Forma	
	En hoja de fresno	7 (63.6)
	Poligonales	5 (45.4)
	Confeti	2 (18.2)
	Otra	3 (27.3)
	Localización	
	Tórax posterior	9 (81.8)
	Extremidad superior	5 (45.4)
	Frente o mejillas	4 (36.6)
	Lumbar	2 (18.2)
	Tórax anterior	1 (9.1)
	Abdomen	1 (9.1)
	Extremidad inferior	1 (9.1)
Angiofibromas 81.8% (n = 9)	Localización	
	<i>Cara</i>	
	Nariz	8 (88.8)
	Mejillas	8 (88.8)
	Periocular	6 (75)
	Surco nasogeniano	4 (44.4)
	Mentón	4 (44.4)
	Frente	2 (22.2)
	Cuello	1 (11.1)
	Otra	1 (11.1)
	Distribución	
	Bilateral	11 (100)
	Unilateral	0
Patrón de manifestación		
Empedrado	5 (55.5)	
Aislado	4 (45.5)	
Placa de Shagreen 63.6% (n = 7)	Localización	
	Lumbar	6 (85.7)
	Tronco posterior	1 (11.1)

Cuadro 2. Descripción de las manifestaciones cutáneas (continuación)

Tipo de manifestación	Característica	Núm.* (%)
Placa fibrosa cefálica 44.4% (n = 4)	Localización	
	Frente	2 (50)
	Occipital	2 (50)
Fibromas ungueales 18.2% (n = 2)	Localización	
	Extremidad superior	1 (50)
	Extremidad inferior	1 (50)

* Número de pacientes que tuvieron la manifestación cutánea descrita.

Algunos pacientes tuvieron más de una manifestación.



Figura 2. Angiofibromas en la región facial.

el surco nasogeniano (44.4%) y el mentón (44.4%), la menos común fue la frente (22.2%). La región del cuello y el tronco sólo mostró 11.1% de prevalencia. El patrón más frecuente de manifestación fue el empedrado en 55.5% y 45.5% de los angiofibromas fueron en patrón aislado. Los angiofibromas siempre fueron de distribución bilateral.

Las placas de Shagreen aparecieron en 7 (63.6%) pacientes (**Figura 3**) y al igual que los angiofibromas sólo afectaron a pacientes mayores de 10 años de edad. El 85.7% se localizaba en la región lumbar y 14.2% en el tronco posterior.

Además, 4 pacientes (36.3%) tuvieron por lo menos una placa cefálica fibrosa; en 2 pacientes se localizaban en la frente y en los otros 2 en la región occipital.

Los fibromas ungueales afectaron únicamente a 2 pacientes (18.2%), uno localizado en la mano (**Figura 4**) y el otro en el pie. Se destaca que ésta fue la manifestación cutánea menos frecuente y afectó a pacientes mayores de 20 años de edad.

Asimismo, se registraron tumores extracutáneos en 4 pacientes (36.4%). En 2 pacientes se demostraron nódulos subependimarios (18.2%), en uno se encontró un astrocitoma ependimario (9.1%) y en otro se reportaron tuberosidades corticales (9.1%), todos estos casos se diagnosticaron con resonancia magnética de cerebro. Todos los pacientes con tumores en el sistema nervioso central refirieron antecedente de convulsiones. Además, el paciente con astrocitoma tuvo un rabdomioma cardíaco (9.1%) diagnosticado mediante imagen por resonancia magnética cardíaca.



Figura 3. Placa de Shagreen.



Figura 4. Fibroma ungueal o tumor de Koënen.

Como tratamiento dermatológico, se ofrecieron diferentes terapéuticas. En 6 (44.4%) de los casos los angiofibromas se retiraron mediante electrocirugía (HyFrecator 2000) y a 2 (22.2%) de estos pacientes se les agregó aplicación diaria de timolol tópico a 0.5%. En otros 2 pacientes (22.2%) se aplicó láser CO₂. Además, en sólo un paciente (9.1%) se realizó cirugía ungueal para tratamiento de fibromas ungueales.

DISCUSIÓN

La esclerosis tuberosa tiene un cuadro clínico muy diverso, incluso entre familiares, las manifestaciones varían en número, tamaño y localización.¹⁸ Esta variabilidad clínica provoca que las manifestaciones multisistémicas pasen inadvertidas o sean subdiagnosticadas, de allí la importancia de reconocer los hallazgos visibles y con valor diagnóstico, que se hacen presentes desde los primeros meses y años de vida.¹⁹

Según la bibliografía, las manifestaciones dermatológicas están presentes en más de 90% de los pacientes y representan el hallazgo más temprano y prevalente que orienta al diagnóstico.²⁰⁻²⁴ Cronológicamente, las primeras lesiones en aparecer son las máculas hipomelanóticas,

generalmente al nacimiento o durante los primeros meses de vida. Posteriormente, a los dos a cinco años de edad, inicia la aparición de los angiofibromas con un pico máximo de crecimiento durante la adolescencia en alrededor de 75% de los casos.^{20,25} La placa de Shagreen empieza a hacerse más evidente durante la primera década^{20,25,26} y los fibromas ungueales tienden a aparecer durante la pubertad.²⁷ La edad media de nuestra muestra fue de 17 años, lo que lleva a pensar que, de acuerdo con la cronología y temporalidad de las lesiones cutáneas antes descritas e incluidas en este estudio, han aparecido en nuestros pacientes.

En este estudio, el 100% de los pacientes tenían manifestaciones dermatológicas, por lo que en su mayor parte la exploración dermatológica fue el método más sencillo y accesible para establecer el diagnóstico. La existencia de una mácula hipomelanótica es común en la población, afecta a 2-4% de los infantes y 5% de los adultos.²⁸ Debard y Richardet examinaron la piel de 9737 lactantes entre 1 y 18 meses, encontraron que 0.7% de ellos tenía una o dos máculas hipomelanóticas mayores de 1 cm.²⁹ A pesar de esto, más de tres máculas hipomelanóticas mayores de 5 mm sólo se encuentran en 0.1%³⁰ de la población en general, por tanto, las máculas con esas características se eligieron como criterio mayor de esclerosis tuberosa.

El 100% de nuestros pacientes tenía máculas hipomelanóticas, parecido a lo registrado en la bibliografía, en la que se reportan en, incluso, más de 90%.^{21,23,25,31} La localización más común fue en el tronco posterior (81.8%) y la variedad más frecuente fue la mácula en hoja de fresno o lanceolada (63.6%). Esta serie de casos concuerda con lo reportado por Józwiak.²⁰ Las lesiones en confeti tuvieron prevalencia de 18.2%, porcentaje similar a lo comúnmente reportado de 2.8 a 28%.^{22,26,32}

Los adenomas sebáceos o angiofibromas son pápulas, nódulos y placas de superficie suave y brillante que se distribuyen de manera bilateral, casos excepcionales muestran daño unilateral, relacionado con un mosaicismo de esclerosis tuberosa.^{33,34} En términos histológicos, se distinguen por proliferación irregular de tejido fibroso y de vasos sanguíneos.²² La existencia de angiofibromas reportada es de 88 a 100%,^{20,22,23,25,35} este estudio reportó 81.8%, con predominio bilateral. En distintos estudios se demuestra que 80% se localiza en la región centroracial (nariz y mejillas),^{20,23} ligeramente mayor a la frecuencia hallada en este estudio (72.7%). La segunda localización más frecuente en nuestra población fue la región periocular con 54.5%, comparado con el 40% normalmente reportado.³⁶

En este estudio y en la bibliografía los angiofibromas se reportan como la segunda manifestación cutánea más frecuente^{22,25,37} porque al desarrollar crecimiento durante la adolescencia^{20,25} se esperaría que este grupo de edad sea el que más acuda a consultar por la deformidad facial provocada y el efecto negativo en la calidad de vida del paciente y de sus familiares.³⁸ Los angiofibromas fueron el motivo de consulta más frecuente en esta serie en 36.4%. Estas lesiones únicamente afectaron a individuos mayores de 10 años de edad. A pesar de que los angiofibromas son asintomáticos, el tratamiento cosmético está indicado si el paciente lo desea o si afecta su funcionalidad.²⁴

Las placas de Shagreen son nevos de tejido conectivo firmes o gomosos de bordes irregulares, del color de la piel, rosadas o parduzcas, con prevalencia de 40 a 54%, normalmente localizadas en la región lumbosacra o el tronco y que aparecen en la pubertad temprana.^{18,22,23,39-41} Este estudio reportó prevalencia ligeramente mayor, con 63.6% de casos. En 54.5% de los pacientes, estaban localizadas en la región lumbosacra y en 9.1% se localizaron en el tronco posterior.

Todas estas lesiones se encontraron en pacientes mayores de 10 años.

Los fibromas ungueales, también conocidos como tumores de Koënen, son hamartomas de tejido conectivo localizados cerca o debajo de las uñas.⁴² Hallet y colaboradores los describen como las manifestaciones dermatológicas menos comunes (15-20%),²⁴ similar a nuestra población (18.2%). La importancia de este infrecuente hallazgo clínico radica en que la existencia de más de dos fibromas ungueales es fuerte indicador para el diagnóstico de esclerosis tuberosa.²⁵

Las placas fibrosas cefálicas son placas elevadas de aspecto amarillento-marrón o rosado, con tamaños variables; algunos las denominan variantes más grandes de los angiofibromas⁴³ con prevalencia de 12 a 40%.^{27,32,37,44} Este estudio demostró prevalencia de estas lesiones en 36.3%. En términos histológicos se clasifican como angiofibromas a pesar de que la proliferación vascular no es tan evidente.²⁴

Los hallazgos de este estudio se compararon con los de siete estudios observacionales internacionales, uno en España, tres en India, uno en Estados Unidos, uno en Japón y el último en Irán.^{25,35,40,43,44-46} Todos estos estudios revelaron que las manifestaciones dermatológicas fueron las más comunes. Sin embargo, Fernández-Guarino y colaboradores, Ghosh y su grupo y Rama Rao y colaboradores reportaron que los angiofibromas fueron la lesión más frecuente, mientras que todos los demás estudios compartieron nuestros hallazgos.^{35,43,46} Con excepción de los estudios de Tonekaboni y colaboradores⁴⁵ y de Wataya-Kaneda y su grupo,²⁵ la lesión dermatológica menos frecuente en los estudios internacionales fueron los fibromas ungueales (10-34%), al igual que nuestras observaciones (**Cuadro 3**).

Un estudio efectuado en Reino Unido reportó como motivo de consulta más frecuente a las crisis convulsivas (62%),³⁷ a diferencia de este

estudio, en el que las manifestaciones dermatológicas ocuparon el primer lugar en frecuencia (63.6%), seguidas de las neurológicas (36.4%).

En cuanto a la evaluación, diagnóstico y seguimiento de estos pacientes se requiere abordaje multidisciplinario, que incluya neurólogos, pediatras, genetistas, cardiólogos, oftalmólogos, urólogos y dermatólogos.⁴² A pesar del incremento de las técnicas moleculares, un examen dermatológico detallado siempre será esencial para detectar las primeras y más frecuentes manifestaciones de esta enfermedad.^{20-24,47} La exploración dermatológica incompleta podría retrasar el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes,⁴⁰ con pronóstico desfavorable por la aparición de secuelas, principalmente neurológicas, que son la principal causa de morbilidad y mortalidad de esta enfermedad.^{24,25,31,48,49}

Según las guías del Consenso Internacional de 2012, se recomienda el abordaje inicial que incluya resonancia magnética de cerebro, electroencefalograma en niños con antecedentes de crisis convulsivas, ultrasonido renal, electrocardiograma y examen oftalmológico.¹ Con respecto a las manifestaciones cutáneas, se recomienda un examen dermatológico detallado con seguimiento anual. La toma de biopsia de piel sólo estaría indicada en caso de duda diagnóstica.⁵⁰ Este abordaje multidisciplinario se indicó en todos nuestros pacientes, pero en algunos casos se perdió el seguimiento, en su mayoría por razones económicas.

El descubrimiento de la relación entre el complejo hamartina-tuberina y la activación de la vía mTOR ha llevado a grandes avances en el tratamiento de la esclerosis tuberosa a través de la administración de medicamentos inhibidores mTOR, como sirolimus (rapamicina) y everolimus que son administrados de forma oral para tratar tumores hamartomatosos renales y del sistema nervioso central.^{12,51,52} En la actualidad, se ha observado la regresión de los

Cuadro 3. Comparación de las manifestaciones cutáneas y extracutáneas de este estudio con otros

Manifestación clínica	Estudio actual n = 11 (%)	India ³⁵ n = 27 (%)	España ⁴⁸ n = 67 (%)	Estados Unidos ⁴⁵ n = 325 (%)	Japón ³⁶ n = 166 (%)	India ⁴¹ n = 20 (%)	India ⁴⁴ n = 15 (%)	Irán ⁴⁷ n = 81 (%)
Máculas hipomelanóticas	11 (100)	25 (92.6)	39 (58.2)	286 (89.1)	108 (65)	19 (95)	12 (80)	67 (82.7)
Angiofibromas	9 (81.8)	27 (100)	60 (89.6)	191 (60.1)	154 (93)	18 (90)	14 (93.3)	26 (32.1)
Placa de Shagreen	7 (63.6)	18 (66.7)	23 (34.3)	118 (38.9)	138 (83)	13 (65)	12 (80)	10 (12.3)
Placa fibrosa	4 (36.3)	3 (11.1)	-	71 (25.6)	76 (46)	6 (30)	7 (47)	2 (2.5)
Fibromas ungueales	2 (18.2)	9 (33.3)	20 (29.8)	72 (24.2)	106 (64)	4 (20)	2 (13.3)	5 (6.2)
Crisis convulsivas	3 (27.3)	18 (66.7)	43 (67.2)	243 (74.8)	105 (63)	6 (30)	8 (53.3)	60 (74.1)
Nódulos subependimarios	1 (18.2)	-	-	231 (83.4)	128 (77)	10 (50)	8 (53.3)	22.2 (18)
Astrocitomas subependimarios	1 (9.1)	-	-	45 (18)	3 (2)	1 (5)	2 (13.3)	4 (4.9)
Tuberosidades corticales	1 (9.1)	-	31 (46.2)	220 (84)	-	6 (30)	2 (13.3)	21 (25.9)

angiofibromas faciales con el tratamiento sistémico inhibidor mTOR.⁵² Se han administrado vía tópica en países como Estados Unidos, Francia, España, India y China para tratar esas lesiones, y han contribuido a disminuir el eritema y la inflamación, con efecto máximo en niños menores de 10 años y con la ventaja de no causar absorción sistémica.^{41,53-55}

La terapia láser continúa siendo el tratamiento de elección de los angiofibromas.⁵⁰ Se han descrito tratamientos con láser de colorante pulsado, Nd-YAG o láser ablativo de CO₂, este último provee extracción más eficiente, con menor sangrado, menor daño térmico y mejores resultados estéticos en caso de angiofibromas de componentes

fibrosos.⁵⁶⁻⁵⁸ En nuestro centro este método sólo se utilizó en menos de 20% de los pacientes, en cambio, el método más utilizado que reportamos fue la electrocirugía con Hyfrecator 2000. Los angiofibromas se retiran por cuestiones cosméticas, principalmente cuando representan un problema desfigurante o psicosocial que afecta la calidad de vida del paciente.^{38,50}

Entre las limitantes de este estudio es que al ser una enfermedad poco frecuente, se recolectaron pocos casos. Además, por cuestiones económicas en algunos pacientes no se realizaron los estudios de imagen correspondientes, por lo que el abordaje fue incompleto. Asimismo, algunos pacientes no volvieron para su seguimiento.

CONCLUSIÓN

La esclerosis tuberosa es una enfermedad poco común en la que las manifestaciones dermatológicas son las primeras en aparecer, representando uno de los métodos más accesibles para establecer el diagnóstico. Las máculas hipomelanóticas, por su alta prevalencia, tienen importante valor diagnóstico; sin embargo, no son específicas de esta enfermedad. Estas lesiones, junto con los angiofibromas, fueron los hallazgos más comunes de este estudio.

En los pacientes con sospecha clínica de esclerosis tuberosa debe realizarse un examen dermatológico detallado y completo, porque más de 70% de los pacientes tienen la enfermedad por mutaciones *de novo*.

Éste es el primer estudio en México que describe y compara las características clínicas y epidemiológicas de las manifestaciones cutáneas en pacientes con esclerosis tuberosa que acudieron a un centro de referencia dermatológico, los hallazgos son concordantes con los reportados en la bibliografía mundial.

Sería interesante evaluar la respuesta de los angiofibromas a los medicamentos inhibidores mTOR en un estudio multicéntrico en pacientes mexicanos.

REFERENCIAS

1. Northrup H, Krueger DA. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. *Pediatr Neurol* 2013;49(4):243-54.
2. Osborne J, Jones A, Burley M, Jeganathan D, Young J, O'Callaghan F, et al. Non-penetrance in tuberous sclerosis. *Lancet* 2000;355:1698.
3. Bourneville D. Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales. *Arch Neurol* 1880;1:81-91.
4. Vogt H. Diagnostik der tuberosen sklerose. *Z Erfrosch Behndl Jud Schwachsinn* 1908;2:1-6.
5. Yates JR. Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet* 2006;14(10):1065-73.
6. Au K, Williams A, et al. Molecular genetic basis of tuberous sclerosis complex: from bench to bedside. *J Child Neurol* 2004;19(9):699-09.
7. Dabora S, et al. Mutational analysis in a cohort of 224 tuberous sclerosis patients indicates increased severity of TSC2, compared with TSC1, disease in multiple organs. *Am J Hum Genet* 2001;68(1):64-80.
8. The European Chromosome 16 Tuberous sclerosis consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell* 1993;75(7):1305-15.
9. Van Slegtenhorst M, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997;277(5327):805-8.
10. Lamb R, et al. The TSC1 tumour suppressor hamartin regulates cell adhesion through ERM proteins and the GTPase Rho. *Nat Cell Biol* 2000;2(5):281-7.
11. Crino P. The pathophysiology of tuberous sclerosis complex. *Epilepsia* 2010;51:27-9.
12. Inoki K, Guan K. Tuberous sclerosis complex, implication from a rare genetic disease to common cancer treatment. *Hum Mol Genet* 2009;18(1):94-100.
13. Chan J, et al. Pathogenesis of tuberous sclerosis subependymal giant cell astrocytomas: biallelic inactivation of TSC1 or TSC2 leads to mTOR activation. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63(12):1236-42.
14. Sampson J. Therapeutic targeting of mTOR in tuberous sclerosis. *Biochem Soc Trans* 2009;37(1):259-64.
15. Crino P, et al. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 2006;355(13):1345-56.
16. O'Callaghan F, et al. An epidemiological study of renal pathology in tuberous sclerosis complex. *BJU Int* 2004;94(6):853-7.
17. Roach E, et al. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998;13(12):624-8.
18. Curatolo P, et al. Tuberous sclerosis. *Lancet* 2008;372(9639):657-68.
19. Cardis M, et al. Cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex and the paediatrician's role. *Arch Dis Child* 2017;102(9):858-63.
20. Józwiak S, et al. Skin lesions in children with tuberous sclerosis complex: their prevalence, natural course, and diagnostic significance. *Int J Dermatol* 1998;37:911-7.
21. Söğüt A, et al. Clinical features of tuberous sclerosis cases. *Turk J Pediatr* 2002;44(2):98-101.
22. Józwiak J, Galus R. Molecular implications of skin lesions in tuberous sclerosis. *Am J Dermatopathol* 2008 Jun;30(3):256-61.
23. Hake S. Cutaneous manifestations of tuberous sclerosis. *Ochsner J* 2010;10(3):200-4.
24. Hallett L, et al. Burden of disease and unmet needs in tuberous sclerosis complex with neurological manifestations: systematic review. *Curr Med Res Opin* 2011;27(8):1571-83.

25. Wataya-Kaneda M, et al. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: An epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS One* 2013;8(5).
26. Webb DW, et al. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol* 1996 Jul;135(1):1-5.
27. Rosset C, et al. TSC1 and TSC2 gene mutations and their implications for treatment in tuberous sclerosis complex: A review. *Genet Mol Biol* 2017;40(1):69-79.
28. Fitzpatrick T. History and significance of white macules, earliest visible sign of tuberous sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1991;615(1):26-35.
29. Debard A, et al. Letter: Significance of achromic spots in the infant. *Nouv Press Med* 1975;4:2405.
30. Vanderhooft S, et al. Prevalence of hypopigmented macules in a healthy population. *J Pediatr* 1996;129(3):355-61.
31. Jozwiak S, et al. Poor mental development in patients with tuberous sclerosis complex: clinical risk factors. *Arch Neurol* 1998;55(3):379-84.
32. Schwartz RA, et al. Tuberous sclerosis complex: Advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(2):189-92.
33. Silvestre J, et al. Unilateral multiple facial angiofibromas: a mosaic form of tuberous sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(1):127-9.
34. Trauner MA, et al. Segmental tuberous sclerosis presenting as unilateral facial angiofibromas. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:164-6.
35. Ghosh S, et al. Mucocutaneous changes in tuberous sclerosis complex: a clinical profile of 27 Indian patients. *Ind J Dermatol* 2009;54(3):255-7.
36. Rowley SA, et al. Ophthalmic manifestations of tuberous sclerosis: A population based study. *Br J Ophthalmol* 2001;85(4):420-3.
37. Yates J, et al. The tuberous sclerosis 2000 study: Presentation initial assessments and implications for diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2011;96(11):1020-5.
38. Crall C, et al. Effect of angiofibromas on quality of life and access to care in tuberous sclerosis patients and their caregivers. *Pediatr Dermatol* 2016;33(5):518-25.
39. De Vries P, et al. The psychopathologies of children and adolescents with tuberous sclerosis complex (TSC): A postal survey of UK families. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16(1):16-24.
40. Nath J, et al. Analysis of twenty pediatric cases of tuberous sclerosis complex: are we doing enough? *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015;81(1):23-8.
41. Bongiorno M, et al. Clinical characteristics of connective tissue nevi in tuberous sclerosis complex with special emphasis on shagreen patches. *J Am Acad Dermatol* 2017;153(7):660-5.
42. Ebrahimi-Fakhari D, et al. Dermatological manifestations of tuberous sclerosis complex (TSC). *J Germ Soc Dermatol* 2017;15(7):695-700.
43. Rama Rao G, et al. Forehead plaque: a cutaneous marker of CNS involvement in tuberous sclerosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74(1):28-31.
44. Au K, et al. Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the United States. *Genet Med* 2007;9:88-100.
45. Tonekaboni S, et al. Clinical and paraclinical manifestations of tuberous sclerosis: A cross sectional study on 81 pediatric patients. *Iran J Child Neurol* 2012;6(3):25-31.
46. Fernandez-Guarino M, Boixeda P, Anaya M, Belmar P, Jaen P. Clinical findings in 67 patients with tuberous sclerosis. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100(7):596-601.
47. Chernoff K, et al. Cutaneous and ocular manifestations of neurocutaneous syndromes. *Clin Dermatol* 2016;34(2):183-204.
48. Józwiak S, et al. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol* 2000;15(10):652-9.
49. Józwiak S, et al. Antiepileptic treatment before the onset of seizures reduces epilepsy severity and risk of mental retardation in infants with tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15(5):424-31.
50. Teng J, et al. Dermatologic and dental aspects of the 2012 international tuberous sclerosis complex consensus statements. *J Am Acad Dermatol* 2014;150(10):1095-101.
51. Bissler J, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *N Engl J Med* 2008;358(2):140-51.
52. Nathan N, et al. Improvement of tuberous sclerosis complex (TSC) skin tumors during long-term treatment with oral sirolimus. *J Am Acad Dermatol* 2015;73(5):802-8.
53. Balestri R, et al. Analysis of current data on the use of topical rapamycin in the treatment of facial angiofibromas in tuberous sclerosis complex. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(1):14-20.
54. Salido R, et al. Sustained clinical effectiveness and favorable safety profile of topical sirolimus for tuberous sclerosis - Associated facial angiofibroma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(10):1315-8.
55. Malissen N, et al. Long-term treatment of cutaneous manifestations of tuberous sclerosis complex with topical 1% sirolimus cream: A prospective study of 25 patients. *J Am Acad Dermatol* 2017;77(3):464-72.
56. Fioramonti P, et al. Erratum to: CO₂/erbium:YAG/dye laser combination: An effective and successful treatment for angiofibromas in tuberous sclerosis. *Aesthetic Plastic Surgery* 2017;41:760.
57. Papadavid E, et al. Carbon dioxide and pulsed dye laser treatment of angiofibromas in 29 patients with tuberous sclerosis. *Br J Dermatol* 2002;147(2):337-42.
58. Belmar P, et al. Long-term follow up of angiofibromas treated with CO₂ laser in 23 patients with tuberous sclerosis. *Actas Dermosifiliogr* 2005;96(8):498-503.



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

Eficacia de gabapentina comparada con hidroxizina en el tratamiento del prurito crónico

Efficacy of gabapentin compared to hydroxyzine in the treatment of chronic pruritus.

Circe Ancona-Castro,¹ Josefina Navarrete-Solís,² Gerardo del Carmen Palacios-Saucedo³

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la eficacia de gabapentina comparada con hidroxizina en el tratamiento del prurito crónico.

MATERIAL Y MÉTODO: Ensayo clínico con distribución al azar, comparativo, abierto, efectuado de mayo a octubre de 2015 en pacientes con prurito crónico, con edad de 16 a 82 años. Mediante distribución al azar simple los pacientes se asignaron a dos grupos de tratamiento durante cuatro semanas: hidroxizina: 20 mg/24 h y gabapentina 300 mg/24 h. La medición del prurito previo al tratamiento y al final del periodo de observación fue mediante escalas: visual análoga (EVA), de las cinco dimensiones (5-D) y de calidad de vida (DLQI), además, se aplicó una cédula para detección de efectos adversos. Para el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias absolutas, porcentajes y medianas con límites, para el análisis inferencial χ^2 o probabilidad exacta de Fisher en variables cualitativas y prueba U de Mann-Whitney en variables cuantitativas. Se consideró significativo un valor $p < 0.05$. Se utilizó el programa SPSS 20.0.

RESULTADOS: Se incluyeron 24 pacientes con prurito crónico. La reducción en la severidad del prurito evaluada por 5-D y DLQI fue mayor con gabapentina que con hidroxizina ($p = 0.013$), pero no por EVA ($p = 0.842$). Los efectos secundarios al día 28 de tratamiento fueron menores con gabapentina ($p = 0.055$).

CONCLUSIONES: La gabapentina es una opción efectiva de tratamiento contra el prurito crónico y tiene menos efectos secundarios.

PALABRAS CLAVE: Prurito; gabapentina; hidroxizina.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of gabapentin compared with hydroxyzine in the treatment of chronic pruritus.

MATERIAL AND METHOD: A randomized, comparative, open clinical trial in 24 patient with chronic pruritus, aged 16 to 82 years was done from May to October 2015. By simple random distribution patients were assigned to two groups of treatment during four weeks: hydroxyzine: 20 mg/24 h and gabapentin 300 mg/24 h. Measurement of pruritus prior to treatment and at the end of the observation period of 28 days was by scales: visual analogue (VAS), 5 dimensions (5-D) and Dermatology life quality index (DLQI); a form also was applied to detect adverse effects. For the descriptive analysis absolute frequencies, percentages and medium with limits were used. For the inferential analysis χ^2 or Fisher exact test were used for qualitative variables and Mann-Whitney U test for quantitative variables; p values < 0.05 were considered significant. SPSS 20.0 software was used.

RESULTS: There were included 24 patients. The reduction in the severity of pruritus evaluated by 5-D and DLQI was greater with gabapentin than with hydroxyzine ($p = 0.013$), but not for VAS ($p = 0.842$). Side effects of treatment on day 28 were lower with gabapentin ($p = 0.055$).

CONCLUSION: Gabapentin is an effective treatment option for chronic pruritus and has fewer side effects.

KEYWORDS: Pruritus; Gabapentin; Hydroxyzine.

¹ Dermatóloga adscrita, Hospital Regional de Monterrey, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Monterrey, Nuevo León.

² Jefe del departamento de Dermatología.

³ Jefe de la División de Investigación en Salud.

Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25, Centro Médico Nacional del Noreste, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León.

Recibido: enero 2018

Aceptado: abril 2018

Correspondencia

Circe Ancona Castro
dra.circeancona@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Ancona-Castro C, Navarrete-Solís J, Palacios-Saucedo GC. Eficacia de gabapentina comparada con hidroxizina en el tratamiento del prurito crónico. Dermatol Rev Mex. 2018 noviembre-diciembre;62(6):486-496.

ANTECEDENTES

El prurito crónico se define como una sensación desagradable que desencadena el deseo o reflejo de rascado, con duración de más de seis semanas.^{1,2} Constituye el principal motivo de consulta en dermatología en todos los grupos etarios, es el síntoma predominante de muchas enfermedades cutáneas, pero no se limita a ellas, porque puede aparecer en el contexto de diversas enfermedades sistémicas, neurológicas, neuropáticas y psiquiátricas.³ Los estudios acerca de los mecanismos fisiopatogénicos del prurito han permitido entender que más allá de un mero síntoma, es un fenómeno con implicaciones biopsicosociales, en el que influyen múltiples procesos cognitivos y funciones psicológicas, lo que resulta en una sensación de calidad e intensidad variables, mediada por una red compleja de circuitos neuroquímicos centrales y periféricos.⁴

La prevalencia de prurito crónico de cualquier causa en la población general se ha reportado desde 8.4 hasta 23% y 10 a 50% de los pacientes con prurito sin causa dermatológica evidente tienen una enfermedad sistémica subyacente.^{5,6} En el contexto de una enfermedad sistémica subyacente el prurito puede ser, incluso, la primera manifestación clínica. La asociación con prurito se reporta en 80 a 100% de los pacientes con cirrosis biliar primaria y en 40 a 70% con enfermedad renal crónica. En linfoma de Hodgkin el prurito ocurre en más de 30% de los casos. También se ha reportado en enfermedades reumatológicas, endocrinológicas, infecciosas, neoplásicas, neuropáticas y psiquiátricas.^{5,7,8}

Se ha demostrado que el prurito crónico puede causar marcada reducción en la calidad de vida, comparable a la ocasionada por dolor crónico,⁹ al generar trastornos del sueño, cambios en el estado de ánimo, alteración de las actividades de la vida cotidiana y efecto negativo en la autopercepción del individuo y sus interaccio-

nes sociales.^{1,7,10,11} En un estudio realizado en pacientes en hemodiálisis, se demostró que el prurito estuvo vinculado con incremento de 17% en el riesgo de mortalidad, atribuido a la deficiente calidad de sueño.¹² Por otra parte, el prurito crónico representa elevada carga para los sistemas de salud debido a los costos relacionados con el tratamiento y la elevada tasa de falla terapéutica.¹³

El tratamiento farmacológico sistémico de primera línea contra el prurito crónico está basado en antihistamínicos de primera o segunda generación; sin embargo, a causa de la diversidad de mecanismos fisiopatogénicos, con señalización neurológica central y periférica, es frecuente que los pacientes no respondan al tratamiento habitual con antihistamínicos.^{14,15} Con fundamento en los progresos recientes en el entendimiento de la neurofisiología del prurito crónico, gradualmente se han propuesto nuevas opciones terapéuticas.³ Uno de los tratamientos alternativos más difundido es la gabapentina, que ha demostrado eficacia en el control del prurito crónico en estudios separados, algunos de ellos controlados contra placebo, antihistamínicos o medicamentos tópicos, en enfermedad renal crónica,^{14,16} prurito neuropático,¹⁰ prurito secundario a quemaduras,¹⁷ prurito paraneoplásico y en enfermedades hematológicas.^{14,18} Pero a pesar de que su administración está cada vez más difundida, existen pocos ensayos clínicos comparativos de gabapentina contra antihistamínicos, de lo que surge el interés por el desarrollo de este estudio, con el objetivo de demostrar si la gabapentina es más eficaz que la hidroxizina para el tratamiento de pacientes con prurito crónico.

MATERIAL Y MÉTODO

Ensayo clínico con distribución al azar, comparativo, abierto, efectuado con pacientes con prurito crónico, con edad de 16 a 82 años. El

estudio se realizó de mayo a octubre de 2015 en el departamento de Dermatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Monterrey, Nuevo León, México, previa aprobación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud. Se incluyeron pacientes con prurito crónico, de diversa causa, tanto enfermedades cutáneas como sistémicas. Se asignaron mediante distribución al azar simple a dos grupos de tratamiento. Los pacientes del grupo A recibieron hidroxizina a dosis de 20 mg vía oral cada 24 h, en el grupo B gabapentina 300 mg vía oral cada 24 h, en ambos grupos por las noches. A excepción de los antihistamínicos, el esquema de tratamiento que cada paciente tenía establecido previamente contra la enfermedad sistémica o dermatológica causante del prurito crónico se mantuvo sin modificaciones.

Para el cálculo del tamaño mínimo de muestra se utilizó una fórmula para comparar dos proporciones con una frecuencia esperada de pacientes que cumplieran el criterio de eficacia después del tratamiento con hidroxizina de 20%^{1,8} y con gabapentina de 75%,^{16,17} con significación estadística de 95% y poder estadístico de 80%, el tamaño de la muestra fue de 9 y ajustando para 15% de posibles pérdidas en el seguimiento, el número de pacientes a incluir en cada grupo fue de 11.

Los criterios de inclusión fueron: edad de 16 a 90 años, prurito crónico secundario a una de las siguientes condiciones: enfermedad dermatológica primaria, infección por VIH/SIDA, enfermedad renal crónica con o sin tratamiento sustitutivo de la función renal, enfermedad hematológica o linfoproliferativa, trastorno neuropático o neurológico; ausencia de problemas motores o cognitivos que impidieran al paciente el entendimiento o la respuesta de los cuestionarios, consentimiento informado firmado por escrito previo al inicio del estudio.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes que no desearan ser parte del ensayo clínico; pacientes con hipersensibilidad conocida a gabapentina, hidroxizina o alguno de sus componentes; mujeres en periodo de lactancia o gestacional; pacientes que se encontraran en tratamiento con hidroxizina o con gabapentina por otras condiciones ajenas al prurito.

El principal método de evaluación del prurito fue la escala visual análoga (EVA), que constituye el instrumento utilizado con más frecuencia para cuantificar el prurito en los ensayos clínicos y consiste en una línea de 10 cm, en la que el paciente marca mediante una cruz la intensidad máxima del prurito en una escala del 0 al 10, y el resultado debe medirse con una regla para determinar el puntaje exacto. De acuerdo con el puntaje, el prurito se clasifica como ausente, leve (0.1-2.9), moderado (3.0 a 6.9), grave (7.0 a 8.9) y muy grave (9.0 a 10).⁶ En este estudio el criterio de eficacia se estableció como puntaje EVA de 0 a 2.9, alcanzado al día 3 y al día 28 de tratamiento, es decir, prurito ausente o leve.

Se decidió utilizar una escala adicional, denominada Escala de las 5 dimensiones (5-D), ya que es una herramienta que permite evaluar el prurito de manera multidimensional, sensible a los cambios en el tiempo y a los efectos en la calidad de vida del paciente, con confiabilidad prueba-reprueba comprobada.⁷ Las cinco dimensiones son duración, intensidad, dirección, discapacidad y distribución que se evalúan mediante un cuestionario. Las dimensiones de duración, intensidad y dirección incluyen cada una un ítem y en ellas el puntaje es igual al valor indicado debajo de la respuesta (intervalo: 1-5); la dimensión de discapacidad tiene cuatro ítems que evalúan el efecto del prurito en actividades diarias: sueño, esparcimiento-actividades sociales, quehaceres domésticos-mandados y trabajo-escuela, el puntaje se obtiene tomando el valor más alto que se haya tenido en

cualquiera de las respuestas. La dimensión de distribución incluye 16 potenciales localizaciones del prurito, con 15 segmentos corporales y un punto de contacto con ropa o vendajes; de acuerdo con el número de segmentos corporales afectados la suma se clasifica en rangos (0-2: puntaje de 1, 3-5: puntaje de 2, 6-10: puntaje de 3, 11-13: puntaje de 4, 14-16: puntaje de 5). Los puntajes de cada uno de los cinco dominios se determinan de forma separada y después se suman entre sí para obtener un puntaje total 5-D con un rango que va de 5 a 25, en donde 5 implica ausencia de prurito y 25 es el prurito más severo.⁷

También se aplicó el cuestionario de calidad de vida dermatológico (DLQI) para determinar el efecto del prurito crónico en la calidad de vida del paciente y evaluar su modificación con el tratamiento. Este cuestionario consta de 10 preguntas que abarcan síntomas y sentimientos, actividades diarias, actividades lúdicas, trabajo y vida escolar, relaciones interpersonales y efectos secundarios del tratamiento. Cada ítem tiene cuatro posibles respuestas del 0 al 3, según la escala de Likert. Con puntuaciones que van desde 0 hasta 30, a mayor puntuación, mayor afectación en la calidad de vida, que se clasifica en rangos como: no afecta la calidad de vida (0 a 1 puntos), poca afectación de la calidad de vida (2 a 5 puntos), moderada afectación de la calidad de vida (6 a 10 puntos) mucha afectación de la calidad de vida (11 a 20 puntos), extrema afectación de la calidad de vida (21 a 30 puntos).¹⁹

La escala visual análoga se aplicó en los días 0, 3 y 28. La escala de las 5 dimensiones y DLQI se aplicaron en los días 0 y 28. Los efectos secundarios como sedación, depresión, visión borrosa, fatiga, cefalea, mareo, xerostomía, estreñimiento, se registraron los días 3 y 28. No se realizaron cambios en el medicamento o dosis durante el periodo de estudio.

Para el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias absolutas y porcentajes, así como medianas con desviaciones estándar o límites. Para análisis inferencial se utilizó la prueba de χ^2 o de la probabilidad exacta de Fisher para variables cualitativas, y la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Para el análisis de la asociación entre variables se utilizó la prueba rho de Spearman. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 15.0.

RESULTADOS

Se incluyeron 24 pacientes en el estudio, 11 (45.8%) en el grupo de tratamiento con hidroxizina y 13 en el grupo de tratamiento con gabapentina (54.2%); 12 pacientes (50%) eran hombres ($p = 0.500$). La edad varió entre 16 y 82 años, con mediana de 74 años (16-82) en el grupo de hidroxizina y de 62 años (27-82) en el grupo de gabapentina ($p = 0.459$). El tiempo de evolución con prurito crónico varió de 2.5 a 120 meses, con mediana de 6 meses (3-48) en el grupo de hidroxizina y 11 meses (2.5-120) en el grupo de gabapentina ($p = 0.494$). **Cuadro 1**

En cuanto al origen neurofisiológico del prurito en 12 pacientes (50%) fue neurogénico (6 en el grupo de hidroxizina y 6 en el de gabapentina), en 2 (8.3%) neuropático (hidroxizina: 1, gabapentina: 1), en 3 (12.5%) psicógeno (hidroxizina: 1, gabapentina: 2) y en 7 pacientes (29.2%) fue de origen pruritoceptivo (hidroxizina: 3, gabapentina: 4; $p = 0.958$). **Cuadro 1**

Para la clasificación clínica de los pacientes se consideró el abordaje diagnóstico del prurito crónico establecido por el Foro Internacional para el Estudio del Prurito (IFSI). La distribución con respecto a categorías fue la siguiente: categoría I: enfermedad dermatológica 6 pacientes (25%), categoría II: enfermedad sistémica 14 pacientes (58.3%), categoría IV: prurito somato-

Cuadro 1. Características clínicas, EVA, escala 5-D y DLQI de 24 pacientes con prurito crónico tratados con hidroxizina o gabapentina (continúa en la siguiente página)

	Total (n = 24)	Hidroxizina (n = 11)	Gabapentina (n = 13)	p
Edad	65 (16-82)	74 (16-82)	62 (27-82)	0.459
Sexo				
Femenino	12 (50%)	5	7	0.500
Masculino	12 (50%)	6	6	0.500
Tiempo de evolución (meses)	9 (2.5-120)	6 (3-48)	11 (2.5-120)	0.494
Clasificación neurofisiológica				
Neurogénico	12 (50%)	6	6	0.958
Neuropático	2 (8.3%)	1	1	0.958
Psicógeno	3 (12.5%)	1	2	0.958
Pruritoceptivo	7 (29.2%)	3	4	0.958
EVA				
Inicial	8.2 (4.2-10)	10 (4.2-10)	8.1 (4.9-10)	0.569
Día 3	4.8 (0-10)	4.1 (1-8)	5.9 (0-10)	0.331
Día 28	2.9 (0-10)	2.9 (0-10)	2.9 (0-6.2)	0.661
Cambio inicial al día 3	3.4 (-1.0-9)	5.0 (0-9)	2.0 (-1.0-8.0)	0.228
Cambio inicial al día 28	5.0 (-2.0-10)	5.0 (-2.0-10)	5.0 (3.3-8.2)	0.842
Clasificación de la intensidad				
<i>Inicial</i>				
Moderada	5 (20.8%)	2	3	0.730
Grave	8 (33.3%)	3	5	0.730
Muy grave	11 (45.9%)	6	5	0.730
<i>Día 28</i>				
Ausente	4 (21.1%)	2	2	0.356
Leve	6 (31.6%)	3	3	0.356
Moderada	7 (36.8%)	2	5	0.356
Muy grave	2 (10.5%)	2	-	0.356
DLQI				
Inicial	11.5 (1-26)	12.0 (3-19)	11.0 (1-26)	0.531
Día 28	2.0 (0-24)	7.0 (0-24)	2.0 (0-15)	0.315
Cambio inicial al día 28	7.0 (-5.0-20)	2.0 (-5.0-12)	11.5 (0-20)	0.013
Escala 5-D				
Inicial	19.0 (10-25)	16.0 (10-25)	20.0 (12-25)	0.106
Día 28	9.0 (5-21)	11.0 (5-21)	8.5 (5-10)	0.133
Cambio inicial al día 28	11 (0-16)	6.0 (0-15)	12 (7-16)	0.013
Criterio de eficacia				
Día 3	6 (25%)	3	3	0.590
Día 28	10 (52.6%)	5	5	0.586

Cuadro 1. Características clínicas, EVA, escala 5-D y DLQI de 24 pacientes con prurito crónico tratados con hidroxizina o gabapentina (continuación)

	Total (n=24)	Hidroxizina (n=11)	Gabapentina (n=13)	p
Efectos secundarios				
Día 3	14 (58.3%)	7	7	0.473
Causan suspensión del tratamiento	5 (20.8%)	2	3	0.500
Día 28	8 (42.1%)	6	2	0.055
Causan suspensión del tratamiento	2 (10.5%)	1	-	0.636

EVA: escala visual análoga para prurito; 5-D: escala de las 5 dimensiones para prurito; DLQI: índice de calidad de vida dermatológico. Criterio de eficacia: EVA \leq 2.9.

Los valores se muestran en mediana (valor mínimo-máximo) o frecuencia absoluta (porcentaje).

morfo 3 pacientes (12.5%), categoría V: prurito mixto un paciente (4.2%). La causa específica del prurito en cada paciente se muestra en el **Cuadro 2**. La diferencia de categoría IFSI y de la causa por grupo no fue significativa ($p = 0.209$ y $p = 0.625$)

Evaluación del prurito basal

En la evaluación previa al inicio del tratamiento, los puntajes fueron: escala visual análoga (EVA) en el grupo de tratamiento con hidroxizina 10 (4.2-10), gabapentina 8.1 (4.9-19; $p = 0.569$).

Cuadro 2. Clasificación clínica de acuerdo con el Foro Internacional para el Estudio del Prurito¹³ y causa específica en 24 pacientes con prurito crónico tratados con hidroxizina o gabapentina (continúa en la siguiente página)

	Total (n = 24)	Hidroxizina (n = 11)	Gabapentina (n = 13)
Grupo I: prurito en enfermedad cutánea			
<i>Categoría I: enfermedad dermatológica</i>	6 (25)	3	3
Dermatitis inflamatoria	3 (12.5)	3	-
Liquen plano	2 (8.3)	2	-
Eritema discrómico perstans	1 (4.2)	1	-
Neoplasia cutánea	3 (12.5)	-	3
Micosis fungoide	2 (8.3)	-	2
Infiltración linfocítica de Jessner	1 (4.2)	-	1
Grupo II: prurito en enfermedad no cutánea			
<i>Categoría II: enfermedad sistémica</i>	14 (58.4)	7	7
Enfermedad endocrina-metabólica	8 (33.4)	4	4
Diabetes mellitus	4 (16.7)	2	2
Enfermedad renal crónica	4 (16.7)	2	2
Enfermedad sistémica infecciosa	1 (4.2)	-	1
VIH/SIDA	1 (4.2)	-	1
Enfermedad hematológica-linfoproliferativa	5 (20.8)	3	2

Cuadro 2. Clasificación clínica de acuerdo con el Foro Internacional para el Estudio del Prurito¹³ y causa específica en 24 pacientes con prurito crónico tratados con hidroxizina o gabapentina (continuación)

	Total (n = 24)	Hidroxizina (n = 11)	Gabapentina (n = 13)
Linfoma no Hodgkin	2 (8.3)	1	1
Enfermedad de Hodgkin	2 (8.3)	1	1
Policitemia vera	1 (4.2)	1	-
Grupo II: lesiones por rascado crónico			
<i>Categoría IV: enfermedad psicógena-psicosomática</i>	3 (12.5)	1	2
Prurigo nodular	2 (8.3)	1	1
Prurito psicógeno	1 (4.2)	-	1
<i>Categoría V: mixto</i>	1 (4.2)	-	1
Prurito senil	1 (4.2)	-	1

Los valores se muestran en frecuencia absoluta (porcentaje).

Escala de las 5 dimensiones para prurito (5-D) en pacientes con hidroxizina 16.0 (10-25), gabapentina 20.0 (12-25; $p = 0.106$); Índice de calidad de vida dermatológico (DLQI) en pacientes con hidroxizina 12.0 (3-19), gabapentina 11 (1-26; $p = 0.531$). De acuerdo con el puntaje EVA la clasificación de la intensidad del prurito fue moderada en 5 pacientes (20.8%: 2 con hidroxizina, 3 con gabapentina); grave en 8 pacientes (33.3%: 3 con hidroxizina, 5 con gabapentina) y muy grave en 11 pacientes (45.9%: 6 con hidroxizina, 5 con gabapentina; $p = 0.730$). **Cuadro 1**

Resultados al día 3 de tratamiento

El puntaje EVA fue de 4.1 (1-8) en el grupo de hidroxizina y 5.0 (0-10) en el de gabapentina ($p = 0.331$). La mediana de cambio del puntaje EVA del día 0 al día 3 de tratamiento fue de 5.0 (0-9) con hidroxizina y de 2.0 (-1.0-8.0) con gabapentina ($p = 0.228$). El número de pacientes que alcanzó el criterio de eficacia al día 3 de tratamiento fue de 6 (25%): 3 con hidroxizina y 3 con gabapentina ($p = 0.590$). **Cuadro 1**

En la cédula para detección de efectos adversos al día 3 de tratamiento 14 pacientes (58.3%) reportaron efectos secundarios, 7 (63.6%) con hidroxizina y 7 con gabapentina (53.8%; $p = 0.473$). De ellos, 5 del grupo de hidroxizina (71.4%) y 2 del de gabapentina (28.6%) tuvieron dos o más efectos secundarios. El principal efecto secundario fue somnolencia, que afectó a 7 pacientes con hidroxizina (100%) y a 2 con gabapentina (28.6%). Otros efectos secundarios reportados en el día 3 en el grupo de hidroxizina fueron xerostomía ($n = 1$; 14.3%), mareo ($n = 2$; 28.6%) y fatiga ($n = 1$; 14.3%) y en el grupo de gabapentina, disminución de la agudeza visual ($n = 1$; 14.3%), parestesias ($n = 2$; 28.6%), mareo ($n = 2$; 28.6%) y cefalea ($n = 1$; 14.3%). En 8 casos (57.2%) los efectos secundarios fueron leves y tolerables; sin embargo, en 6 pacientes (42.8%) fueron causa de suspensión del tratamiento, 2 con hidroxizina (28.6%) y 3 con gabapentina (57.1%; $p = 0.296$). **Cuadro 1**

Resultados al día 28 de tratamiento

Los resultados para el día 28 se evaluaron con base en los 19 pacientes que continuaron el pro-

toloco (9 en el grupo de hidroxizina y 10 en el de gabapentina). El puntaje EVA fue de 2.9 (0-10) con hidroxizina y 2.9 (0-6.2) con gabapentina. La mediana de cambio del puntaje EVA del día 0 al día 28 de tratamiento fue de 5.0 (-2.0-10) en el grupo de tratamiento con hidroxizina y de 5.0 (3.3-8.2) en el grupo de gabapentina ($p = 0.661$), la diferencia no fue significativa al comparar estos resultados por categoría general IFSI o por categoría de clasificación neurofisiológica ($p = 0.995$ y $p = 0.515$, respectivamente). La clasificación de la intensidad del prurito de acuerdo con el puntaje EVA fue: ausente en 4 pacientes (2 con hidroxizina y 2 con gabapentina), leve en 6 pacientes (3 con hidroxizina y 3 con gabapentina), moderada en 7 pacientes (2 con hidroxizina y 5 con gabapentina), grave en ningún paciente y muy grave en 2 pacientes (2 con hidroxizina vs 0 con gabapentina). El criterio de eficacia al día 28 de tratamiento se cumplió en 10 pacientes (52.5%), 5 en el grupo de tratamiento con hidroxizina y 5 en el de gabapentina ($p = 0.586$). **Cuadro 1**

El puntaje DLQI fue de 7.0 (0-24) con hidroxizina y 2.0 (0-15) con gabapentina ($p = 0.315$). La mediana de cambio del DLQI del día 0 al día 28 de tratamiento fue de 2.0 (-5.0-12) con hidroxizina y de 11.5 (0-20) con gabapentina, diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.013$). **Cuadro 1**

El puntaje 5-D al día 28 de tratamiento fue de 11.0 (5-21) en el grupo de tratamiento con hidroxizina y de 8.5 (5-10) en el grupo de tratamiento con gabapentina ($p = 0.133$), con mediana de cambio del día 0 al día 28 de 6.0 (0-15) con hidroxizina y de 12 (7-16) con gabapentina, que resultó estadísticamente significativa ($p = 0.013$).

Al día 28 de tratamiento 8 pacientes (42.1%) reportaron efectos secundarios, 6 con hidroxizina (75%) y 2 con gabapentina (25%; $p = 0.055$). De ellos, 6 pacientes con hidroxizina (100%) tuvieron dos o más efectos secundarios, mientras que

en los pacientes con gabapentina sólo se reportó un efecto secundario en cada caso. El principal efecto secundario reportado fue somnolencia en 5 pacientes (62.5%), 4 con hidroxizina (66.7%) y 1 con gabapentina (50%). Otros efectos secundarios en el día 28 de tratamiento en el grupo de hidroxizina fueron xerostomía ($n = 3$; 75%), mareo ($n = 2$; 50%), fatiga ($n = 3$; 75%), cefalea ($n = 1$; 25%) y temblor ($n = 1$; 50%) y en el grupo de gabapentina fue mareo ($n = 1$; 50%). Sólo un paciente (12.5%) en tratamiento con hidroxizina lo suspendió a causa de los efectos secundarios, en el resto de los pacientes los síntomas fueron leves o intermitentes y tolerables ($p = 0.636$). **Cuadro 1**

Correlación entre los instrumentos de evaluación del prurito

Como objetivo secundario del estudio, se evaluó mediante la prueba rho de Spearman la correlación entre los puntajes reportados para las escalas EVA, escala 5-D y DLQI basales, en el día 28 de tratamiento y su mediana de cambio (cambio del día 0 al 28). La correlación fue estadísticamente significativa únicamente en los siguientes casos: correlación moderada entre el puntaje 5-D y DLQI inicial y al día 28 de tratamiento ($r = 0.558$, $p = 0.005$ y $r = 0.507$, $p = 0.027$, respectivamente; **Figuras 1 y 2**); correlación fuerte entre el puntaje EVA y el puntaje 5-D al día 28 de tratamiento $r = 0.819$ ($p < 0.001$; **Figura 3**).

DISCUSIÓN

El prurito crónico, que ocurre no sólo en el contexto de enfermedades dermatológicas, sino también en un gran número de enfermedades sistémicas, neurológicas y psiquiátricas, constituye un problema de salud trascendente debido a su elevada incidencia, alto efecto en la calidad de vida, frecuente resistencia al tratamiento y los costos derivados del mismo. Este estudio se llevó a cabo para demostrar la eficacia de gabapentina

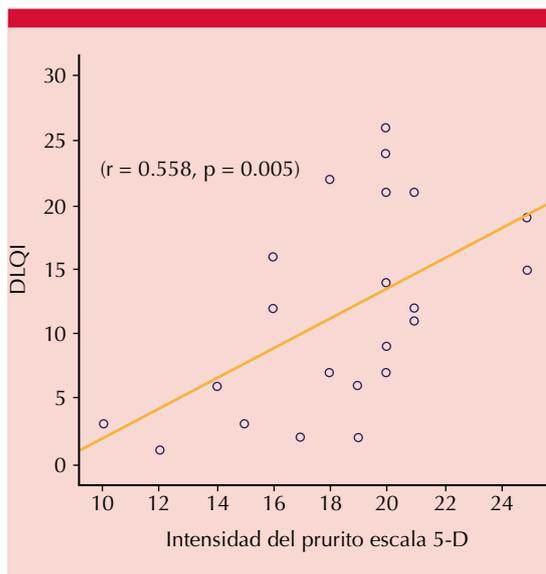


Figura 1. Correlación entre la intensidad del prurito medida con escala de las 5-dimensiones y el Índice de calidad de vida dermatológico (DLQI) previo al inicio de tratamiento con hidroxizina o gabapentina en 24 pacientes con prurito crónico.

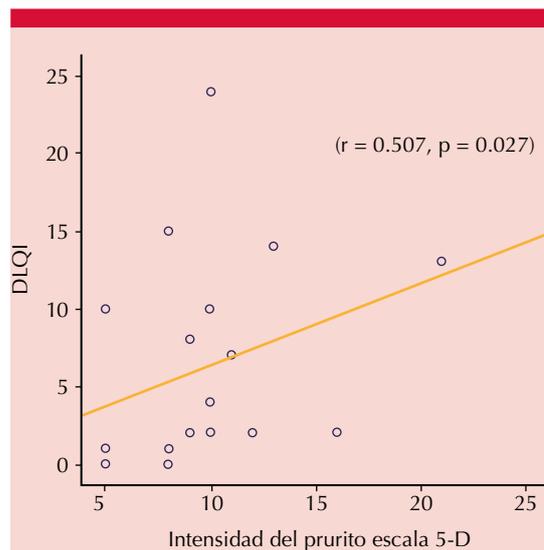


Figura 2. Correlación entre la intensidad del prurito medida con escala de las 5-dimensiones y el Índice de calidad de vida dermatológico (DLQI) al día 28 de tratamiento con hidroxizina o gabapentina en 24 pacientes con prurito crónico.

comparada con hidroxizina en el tratamiento del prurito crónico de diversas causas.

Respecto a la causa del prurito crónico, el mayor porcentaje se debió a enfermedades sistémicas y en correlación con este resultado, la categoría de etiopatogenia más frecuente fue la neurogénica, en estos casos el control del prurito a nivel central es particularmente relevante.

En las mediciones basales los resultados de la escala visual análoga (EVA) indicaron que la clasificación de severidad del prurito crónico fue grave o muy grave en 79.2% de los pacientes, mientras que en el resto fue moderada. Los puntajes del Índice de calidad de vida (DLQI) y escala de las 5-dimensiones para prurito (5-D) se encontraron elevados más de 50% de los rangos correspondientes. A pesar de lo anterior, no se demostró correlación entre los resultados de la severidad del prurito cuantificados por EVA

comparados con la escala 5-D o con el DLQI, pero sí hubo correlación estadísticamente significativa entre la gravedad del prurito cuantificada mediante la escala 5-D y el grado de afectación en la calidad de vida según el DLQI; esta correlación puede explicarse por la estructura del cuestionario 5-D que, además de medir intensidad, evalúa otros cuatro dominios, que incluyen duración, dirección, distribución y discapacidad, este último dominio permite detectar los efectos en la calidad de vida.⁷ La gravedad inicial del prurito medida por EVA, 5-D y DLQI no mostró diferencias significativas entre los dos grupos de estudio, que pudieran influir en el resultado.

La escala EVA se aplicó por segunda vez a los tres días de comenzado el tratamiento, con el fin de evaluar las diferencias entre el inicio del efecto en el prurito crónico de ambos medicamentos, se observó que el cambio en el EVA inicial-día 3 fue mayor en los pacientes tratados con hidro-

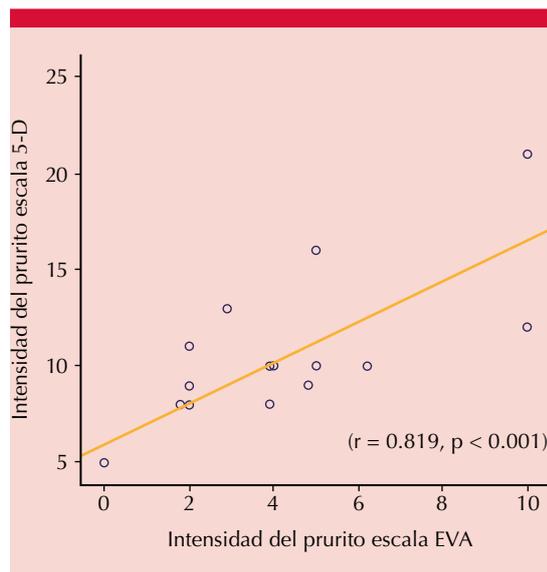


Figura 3. Correlación entre la intensidad del prurito medida con escala de las 5-dimensiones y la Escala Visual Análoga al día 28 de tratamiento con hidroxizina o gabapentina en 24 pacientes con prurito crónico.

xizina que en los tratados con gabapentina; sin embargo, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

La tercera medición de la gravedad del prurito se realizó a los 28 días, al cabo de los cuales la mediana de puntaje EVA, la mediana de cambio EVA inicial-día 28 y el número de pacientes que cumplieron el criterio de eficacia EVA fueron similares. Sin embargo, el cambio basal-día 28 en el puntaje DLQI y en el 5-D fue significativamente mayor en los pacientes del grupo de tratamiento con gabapentina. Nuevamente se demostró una correlación estadísticamente significativa entre los puntajes DLQI y 5-D y, además, fuerte correlación entre el puntaje EVA y el 5-D. Los resultados anteriores hacen hincapié en la naturaleza multidimensional del prurito, que condujo a Elman y colaboradores,⁷ autores de la escala 5-D, a desarrollar un instrumento de evaluación del prurito capaz de detectar cambios en el tiempo y efecto en la calidad de vida. Esto implica que, a pesar de que los cambios en la gravedad del prurito

analizados únicamente con base en la intensidad fueron similares en ambos grupos de tratamiento, si se evalúan otras características, como la duración, dirección, distribución y principalmente los efectos en la calidad de vida, la gabapentina demuestra mayor magnitud de cambio. La estrecha correlación entre los puntajes en la escala EVA y 5-D al día 28, que no se observó en la evaluación basal, puede explicarse desde la misma perspectiva, porque al haber mejoría significativa en los otros cuatro dominios, el puntaje 5-D depende primordialmente del dominio de intensidad, que a su vez está directamente relacionado con el puntaje EVA.

Asimismo, fueron notables los efectos secundarios reportados en ambos grupos de tratamiento. El efecto secundario más frecuente en el grupo de hidroxizina y en el de gabapentina fue la somnolencia, lo que coincide con lo reportado en la bibliografía;^{20,21} sin embargo, se observó que estos efectos disminuyeron en mayor proporción en los pacientes tratados con gabapentina a medida que se prolongó el tratamiento, alcanzando significación limítrofe y este cambio probablemente también se vincula con los efectos observados en la escala 5-D y DLQI, porque si bien el alivio del prurito con respecto a la intensidad en el grupo de hidroxizina fue similar al de gabapentina, la persistencia de efectos secundarios puede tener efecto negativo en la calidad de vida de los pacientes tratados con hidroxizina. Este resultado contrasta con los obtenidos por Márquez y colaboradores²² en su estudio de desloratadina *versus* gabapentina efectuado en 22 pacientes con hemodiálisis, porque si bien no encontraron diferencias significativas entre la eficacia de ambos medicamentos, los efectos secundarios asociados con desloratadina fueron menores que los observados con gabapentina.

En este estudio se demostró que la gabapentina oral a dosis de 300 mg/día es efectiva para el tratamiento del prurito crónico ya sea de origen dermatológico o sistémico.

Se corroboró que la escala 5-D constituye una herramienta útil para evaluar el prurito como síntoma multidimensional, por lo que se propone que puede ser un instrumento más apropiado para realizar las evaluaciones en ensayos clínicos.

Al considerar la evaluación multidimensional del prurito, se demostró que gabapentina es superior a hidroxizina en el tratamiento del prurito crónico al generar mayor reducción en la gravedad y menos efectos secundarios.

Este estudio tiene limitaciones derivadas de la falta de cegamiento y el tamaño de la muestra; sin embargo, a nuestro saber, es uno de los primeros ensayos clínicos comparativos de la administración de gabapentina en el tratamiento del prurito crónico en nuestro país y en la bibliografía general el primero en el que se evalúa prurito de diversas causas. Si bien la heterogeneidad de la muestra confiere cierta limitación al estudio, la inclusión de diversas causas se consideró oportuna debido a la regulación central del prurito porque incluso en el prurito de origen pruritogénico se ha demostrado que el estímulo desencadenado periféricamente puede ser modificado por diversos neuromoduladores en el sistema nervioso central.²

Al considerar la importancia de los resultados se plantea la oportunidad de realizar a futuro una evaluación doble ciego, probando dosis mayores de cada uno de los fármacos, con mayor tamaño de muestra.

REFERENCIAS

1. Yosipovitch G, et al. Chronic pruritus. *N Engl J Med* 2013;368:1625-1634.
2. Twycross R, et al. Itch: scratching more than the surface. *QJM* 2003;96:7-26.
3. Ständer S, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2007;87:291-294.
4. Verhoeven EW, et al. Biopsychosocial mechanisms of chronic itch in patients with skin diseases: a review. *Acta Derm Venereol* 2008;88:211-218.
5. Soto JA y col. Prurito de origen sistémico. *Dermatol Rev Mex* 2012;56:246-257.
6. Ständer S, et al. Pruritus assessment in clinical trials: consensus recommendations from the International Forum for the Study of Itch (IFSI) special interest group scoring itch in clinical trials. *Acta Derm Venereol* 2013;93:509-514.
7. Elman S, et al. The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. *Br J Dermatol* 2010;162:587-593.
8. Weisshaar E, et al. Questionnaires to assess chronic itch: a consensus paper of the special interest group of the International Forum on the Study of Itch. *Acta Derm Venereol* 2012;92:493-6.
9. Kini SP, et al. The impact of pruritus on quality of life: the skin equivalent of pain. *Arch Dermatol* 2011;147:1153-1156.
10. Maciel AA, et al. Efficacy of gabapentin in the improvement of pruritus and quality of life of patients with notalgia paresthetica. *An Bras Dermatol* 2014;89:570-575.
11. Prignano F, et al. Itch in psoriasis: epidemiology, clinical aspects and treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2009;2:9-13.
12. Pisoni RL, et al. Pruritus in haemodialysis patients: international results from the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(12):3495-3505.
13. Patel T, et al. Therapy of pruritus. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:1673-1682.
14. Anand S. Gabapentin for pruritus in palliative care. *Am J Hosp Palliat Care* 2013;30:192-196.
15. Summey BT, et al. Pharmacologic advances in the systemic treatment of itch. *Dermatol Ther* 2005;18:328-332.
16. Rayner H, et al. Uraemic pruritus: relief of itching by gabapentin and pregabalin. *Nephron Clin Pract* 2012;122:75-79.
17. Ahuja RB, et al. A comparative analysis of cetirizine, gabapentin and their combination in the relief of post-burn pruritus. *Burns* 2011;37:203-207.
18. Demierre MF, et al. Mirtazapine and gabapentin for reducing pruritus in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:543-544.
19. Finalay A, et al. Dermatology life quality index (DLQI)- a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:210-216.
20. VISTARIL (hydroxyzine pamoate). [Internet]; US Food and Drug Administration (FDA) Approved Drug Products; 2014. [citado abril 2015]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/011459s048,011795s025lbl.pdf
21. Scheinfeld N. The role of gabapentin in treating diseases with cutaneous manifestations and pain. *Int J Dermatol* 2003 Jun;42(6):491-5.
22. Marquez D, et al. Uremic pruritus in hemodialysis patients: treatment with desloratadina versus gabapentin. *J Bras Nephrol* 2012 Jun;34(2):148-52.



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

Terapia combinada con propranolol y láser de colorante pulsado (585-595 nm) en el tratamiento del hemangioma infantil

Combined therapy with propranolol and pulsed dye laser (585-595 nm) in the treatment of infantile hemangioma.

Verónica Garza-Rodríguez, Ana Daniela Castrejón-Pérez, Yuri Igor López-Carrera, Osvaldo Tomás Vázquez-Martínez, Jorge Ocampo-Candiani

Resumen

ANTECEDENTES: El hemangioma infantil es la neoplasia benigna más frecuente de la infancia. En la actualidad el tratamiento de elección consiste en la administración de propranolol vía oral, timolol 0.5% gel y láser de colorante pulsado (585-595 nm).

OBJETIVO: Valorar la experiencia en nuestra institución del tratamiento del hemangioma infantil con terapia combinada de propranolol y láser de colorante pulsado.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo, observacional, en el que se revisó la base de datos de pacientes que recibieron tratamiento con láser de colorante pulsado contra hemangioma infantil del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en el periodo de enero de 2012 a julio de 2016. Se valoraron las iconografías de cada paciente antes y después del tratamiento con láser aplicando una escala visual análoga por un dermatólogo pediatra y un cirujano dermatólogo.

RESULTADOS: Se incluyeron 9 casos. Encontramos disminución importante de las telangiectasias y mejoría en el componente superficial, principalmente en las áreas donde las lesiones eran planas. No se observó mejoría en el componente profundo. Las limitaciones de este estudio son una muestra pequeña y dificultades en el seguimiento de los pacientes.

CONCLUSIÓN: Los tratamientos combinados con propranolol y láser de colorante pulsado permiten obtener respuestas satisfactorias principalmente en el componente superficial del hemangioma infantil.

PALABRAS CLAVE: Hemangioma infantil; propranolol; timolol; láser de colorante pulsado.

Abstract

BACKGROUND: Infantile hemangioma is the most frequent benign neoplasm in children. Nowadays, choice treatment consists of the administration of propranolol via oral, timolol 0.5% gel and pulsed dye laser.

OBJECTIVE: To assess the experience in our institution of the treatment of infantile hemangioma with combined therapy of propranolol and pulsed dye laser.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective, observational study was done, in which database of patients who received treatment of pulsed dye laser of infantile hemangioma of University Hospital Dr. Jose Eleuterio Gonzalez from January 2012 to July 2016 was reviewed. The iconographies of each patient before and after the laser treatment were evaluated applying an analogue visual scale by a pediatric dermatologist and a dermatologist surgeon.

RESULTS: Nine cases were included. We found a significant decrease in telangiectasias and improvement in the superficial component, mainly in the areas where the lesions were flat. No improvement was observed in the deep component. The limitations of this study are a small sample and difficulties in the follow-up of patients.

Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina. Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: marzo 2018

Aceptado: mayo 2018

Correspondencia

Jorge Ocampo Candiani
jocampo2000@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Garza-Rodríguez V, Castrejón-Pérez AD, López-Carrera YI, Vázquez-Martínez OT, Ocampo-Candiani J. Terapia combinada con propranolol y láser de colorante pulsado (585-595 nm) en el tratamiento del hemangioma infantil. Dermatol Rev Mex. 2018 noviembre-diciembre;62(6):497-505.

CONCLUSION: *Combined treatments with propranolol and pulsed dye laser allow to obtain satisfactory response mainly in the superficial component of infantile hemangioma.*

KEYWORDS: *Infantile hemangioma; Propranolol; Timolol; Pulsed dye laser.*

ANTECEDENTES

El hemangioma infantil es la neoplasia benigna más frecuente de la infancia. Se caracteriza por aparecer en las primeras semanas de vida con un periodo de crecimiento y posteriormente involución espontánea. Sin embargo, entre 10 y 15% de los casos puede padecer complicaciones, como obstrucción de la vía aérea y ulceración, entre otras.¹

La incidencia reportada en la bibliografía mundial es de 1 a 4% en niños a término. Es más frecuente en los niños prematuros, en quienes la incidencia es de, incluso, 23% en niños con peso < 1000 g.² Los factores de riesgo son bajo peso al nacer, prematuridad extrema, sexo femenino, raza caucásica, edad materna avanzada, embarazo gemelar y anomalías placentarias, como preeclampsia y placenta previa.³

En algunos pacientes se manifiesta al nacimiento o en el periodo neonatal temprano con una mácula pálida con vasoconstricción o con telangiectasias. Posteriormente se observa un patrón de crecimiento característico, que alcanza casi 80% de su tamaño para el cuarto mes de vida y su crecimiento máximo ocurre alrededor de los 9 meses, para después involucionar 10% por año; en 80% de los pacientes ocurre regresión a la edad de cuatro años.¹ El hemangioma infantil es una neoplasia benigna; sin embargo, hasta 12% de éstos pueden padecer complicaciones que ponen en peligro la vida o dejar lesiones

residuales, como telangiectasias, tejido fibroadiposo, cicatrices atróficas, piel redundante y alteraciones de la pigmentación hasta en 68.8% de los casos.⁴

Existen diversos tratamientos reportados contra el hemangioma infantil, como el propranolol tópico y vía oral, imiquimod, timolol tópico, corticoesteroides, escisión quirúrgica y láser. El propranolol vía oral se prescribió por primera vez en 2008 por Léauté-Labrèze y su grupo² como tratamiento contra el hemangioma infantil; se ha propuesto que el propranolol actúa produciendo vasoconstricción, inhibición de angiogénesis y estimulación de apoptosis;¹ este medicamento tiene efectos adversos, como hipoglucemia, broncoespasmo e hipotensión; por ello debe prescribirlo un equipo multidisciplinario. La dosis debe iniciar a 1 mg/kg/día con aumentos paulatinos para evitar los efectos secundarios llegando a la dosis recomendada, que es de 2-3 mg/kg/día durante seis meses con respuesta incluso de 60 vs 4% contra placebo.²

El láser de colorante pulsado puede resultar efectivo en el tratamiento de los hemangiomas al reducir la fase proliferativa mediante fototermólisis selectiva acelerando el proceso de involución con disminución global de las lesiones incluso en 89.1%, con 6.28% de efectos adversos.³ Existen múltiples estudios en la bibliografía que describen combinaciones de tratamiento contra el hemangioma infantil, debido a que el propranolol vía oral y el láser de colorante pulsado han

mostrado excelente respuesta en el tratamiento del hemangioma infantil.

El objetivo de este estudio fue evaluar la respuesta de la terapia combinada con propranolol vía oral y láser de colorante pulsado en el tratamiento de pacientes con hemangioma infantil.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, en el que se buscó en la base de datos de pacientes que acudieron a la consulta del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en Monterrey, Nuevo León, con diagnóstico de hemangioma infantil en el periodo de enero de 2012 a junio de 2016. Se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico de hemangioma infantil que hubiesen recibido tratamiento con láser de colorante pulsado (V-Beam Perfecta Candela Corp, Wayland, MA). Se excluyeron los pacientes con expediente incompleto o falta de iconografías antes y después del tratamiento.

Se revisaron los expedientes clínicos y se registró la edad al momento del diagnóstico, número de hemangiomas por paciente, topografía, tipo de hemangioma (superficial, profundo o mixto), comorbilidades, antecedentes perinatales, otros tratamientos recibidos contra el hemangioma infantil y edad de inicio del tratamiento. En caso de recibir propranolol se registró el número de meses que se administró y la dosis de éste. En cuanto al tratamiento con láser de colorante pulsado se registró si éste se inició antes, durante o después de otros tratamientos, el número de sesiones, los parámetros utilizados y si fue necesaria la sedación. Se evaluaron las iconografías de los pacientes antes y después del tratamiento con láser de colorante pulsado por un cirujano dermatólogo (VGR) y un dermatólogo pediatra (YILC) de forma independiente. Los evaluadores aplicaron una escala análoga visual (EVA), del

0 al 10, donde 0 fue equivalente a ningún cambio y 10 a alivio completo del hemangioma. Se registraron los efectos adversos reportados en el expediente clínico.

RESULTADOS

En un periodo de cuatro años se encontraron 13 pacientes con diagnóstico de hemangioma infantil que recibieron tratamiento con láser de colorante pulsado en el Servicio de Dermatología. Se excluyeron 4 pacientes debido a que tenían expediente incompleto o carecían de iconografías; se incluyeron nueve pacientes.

La media de la edad al diagnóstico del hemangioma infantil fue de 1.8 meses con intervalo de 1 a 6 meses. El número de hemangiomas por paciente fue de 1 en 7 pacientes y 2 pacientes tenían 2 lesiones. En 7 pacientes el hemangioma infantil se localizó en la cabeza, en un paciente en la extremidad superior derecha y en un paciente en la extremidad inferior izquierda; en 3 casos el hemangioma fue segmentario y en 3 casos ulcerado. El tipo de hemangiomas fue superficial en 5 pacientes y mixto en 3 pacientes. En cuanto a las comorbilidades, a un paciente se le diagnosticó síndrome PHACE y a un paciente una malformación capilar en la cara. Todos los pacientes fueron producto de embarazos normoevolutivos y a término.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con propranolol, la media de la edad al momento de iniciar el tratamiento con propranolol fue de 1.8 meses (intervalo: 1 a 6), la media de la duración del tratamiento con propranolol fue de 9.8 meses (intervalo: 4 a 18). La media de la dosis de propranolol fue 2.3 mg/kg/día (2-3 mg/kg); dos pacientes recibieron el tratamiento en otra institución, por lo que se desconoce la dosis. Un paciente recibió timolol a 1% tópico al suspenderse el propranolol y un paciente recibió

corticoesteroides sistémicos e interferón alfa en otra institución.

La media de edad al inicio del tratamiento con láser de colorante pulsado fue de 2.3 años (intervalo: 4 meses a 7 años). Los pacientes recibieron 8.8 sesiones en promedio (1-11), con un intervalo de 4 semanas. La media de la fluencia utilizada fue de 8 J/cm² (6-14), el tamaño del spot fue de 7 mm y la duración del impulso varió entre 0.45 y 1.5 ms. En 8 pacientes se aplicó láser de colorante pulsado después de haberse suspendido el propranolol (**Cuadro 1**). En un paciente se aplicó láser de colorante pulsado en un área ulcerada durante su tratamiento con

propranolol, con lo que se observó disminución del diámetro de la úlcera.

En todos los pacientes se observó alivio después del tratamiento con láser de colorante pulsado por los evaluadores, el dermatólogo pediatra observó media de la mejoría de 7 (intervalo: 4.5 a 10) y el cirujano dermatólogo observó mejoría de 6.6 (intervalo: 3 a 10). En un paciente se observó alivio completo del hemangioma. Los efectos adversos registrados a corto plazo fueron dolor al momento de la aplicación del láser, ulceración, cambios en la pigmentación, aparición de costras y ampollas. A largo plazo se observaron cambios en la textura de la piel.

Cuadro 1. Descripción de nueve pacientes con hemangioma infantil tratados con láser de colorante pulsado (Continúa en la siguiente página)

Núm. de caso	Topografía	Tipo de hemangioma	Comorbilidades	Edad de inicio de otros tratamientos	Otros tratamientos	Núm. de sesiones de láser de colorante pulsado	Especificaciones de láser de colorante pulsado
1	Extremidad superior	Mixto, segmentario, ulcerado	Ninguna	Tres meses	Propranolol a 3 mg/kg/día por 5 meses	1	Se aplicó sólo en la región ulcerada
2	Extremidad inferior	Superficial	Malformación capilar en la cara	Un mes	Propranolol a 2 mg/kg/día por 4 meses	4	Se aplicó posterior a propranolol en lesión residual
3	Cara, segmentario	Mixto, ulcerado	Ninguna (RM de cerebro simple, normal)	Un mes	Propranolol 3 mg/kg/día, por 15 meses	2	Se aplicó posterior a propranolol en lesión residual
4	Cara, segmentario	Mixto	Ninguna	Seis meses	Propranolol por 18 meses (en otra institución)	11	Se aplicó posterior a propranolol en lesión residual. Bajo sedación
5	Cara, periorcular	Superficial, segmentario	Síndrome de PHACES, con hipoplasia del seno transversal izquierdo	Un mes	Propranolol a 2 mg/kg/día por 9 meses	4	Se aplicó posterior a propranolol en lesión residual. Bajo sedación
6	2 lesiones, una en la cara en la punta nasal y el labio; otra en la región sacra	Mixto	Ninguna	Un mes	Propranolol 2.5 mg/kg/día por 13 meses Posteriormente timolol gel	6	Se aplicó en lesión residual. Durante los últimos meses de tratamiento con propranolol y posterior a éste. Sincrónico al timolol

Cuadro 1. Descripción de nueve pacientes con hemangioma infantil tratados con láser de colorante pulsado (Continuación)

Núm. de caso	Topografía	Tipo de hemangioma	Comorbilidades	Edad de inicio de otros tratamientos	Otros tratamientos	Núm. de sesiones de láser de colorante pulsado	Especificaciones de láser de colorante pulsado
7	Cara, incluye el labio y la punta nasal	Mixto, segmentario	Ninguna	Un mes	Recibió tratamiento en otra institución con interferón-alfa, propranolol y esteroides sistémicos. Reconstrucción del tabique nasal con injerto de cartílago auricular	4	Se aplicó posterior a otros tratamientos en lesión residual. Bajo sedación
8	2 lesiones: la mejilla izquierda y el labio superior	Superficial en el labio y mixto en la mejilla	Ninguna	Un mes	Propranolol 2 mg/kg/día, por 4 meses	3	Se aplicó posterior a propranolol en lesión residual
9	Cara, incluye el labio cutáneo superior, el ala nasal izquierda y la mejilla	Mixto, ulcerado	Ninguna	Dos meses	Propranolol 2 mg/kg/día, por 11 meses	4	Se aplicó posterior a propranolol en lesión residual

DISCUSIÓN

Los resultados publicados en la bibliografía sugieren que la intervención temprana con láser de colorante pulsado disminuye la proliferación y acelera el proceso de involución de los hemangiomas. Kwon y su grupo⁴ reportaron en pacientes con hemangiomas superficiales tratados con 595 nm con pulso largo y con sistema de enfriamiento mejor respuesta en cuanto al color y disminución del tamaño en comparación con hemangiomas mixtos como monoterapia. En esta serie de casos observamos de igual manera mejoría en el componente superficial con disminución en las telangiectasias de los hemangiomas, a pesar de que la duración del pulso fue corta y cuenta con sistema de enfria-

miento (**Figura 1**). En uno de los hemangiomas infantiles con componente mixto ulcerado observamos disminución en el tamaño de la úlcera al aplicar láser de colorante pulsado, esto también lo reportaron David y su grupo,⁵ que registraron respuesta en 48% de los hemangiomas infantiles ulcerados con promedio de sólo dos sesiones.

El número de sesiones promedio fue de 9, mayor a lo reportado por Reddy y colaboradores,⁶ en su serie de casos de pacientes que recibieron láser de colorante pulsado posterior a propranolol durante un promedio de cuatro sesiones, aunque se incluyeron sólo 5 pacientes en ese estudio. Los parámetros utilizados en el láser de colorante pulsado en nuestro estudio son similares a los reportados



Figura 1. A. Inicial. B. Después de nueve meses de tratamiento con propranolol. C. Seguimiento a 14 meses después de cuatro sesiones.

por otros autores en la bibliografía (**Cuadro 2**); el esquema de propranolol prescrito en este estudio es el reportado por Léauté-Labrèze,² aunque nuestros pacientes lo recibieron en forma temprana y por más tiempo hasta un máximo de 18 meses sin efectos colaterales. En cuanto a los eventos adversos de los pacientes tratados, el principal mencionado consistió

en cambios en la textura, esto lo han descrito otros autores,^{7,8} incluso en series de casos de pacientes tratados con láser de colorante pulsado como monoterapia. En nuestro estudio no hubo casos de hiperpigmentación a pesar de tratarse de pacientes con fototipo III-IV. La mejoría reportada fue, en promedio, de 6.8/10 mediante una escala visual análoga, esto es un

Cuadro 2. Revisión de la bibliografía del tratamiento del hemangioma infantil con láser de colorante pulsado (Continúa en la siguiente página)

Estudio	Núm. de pacientes	Especificaciones del estudio	Otros tratamientos	Parámetros PDL	Número de sesiones	Resultados	Efectos adversos
Hunze y col., 2010	22	Retrospectivo. HI superficial del párpado en fase proliferativa. Todos los pacientes iniciaron el tratamiento antes de los 9 meses	Ninguno	F: 11-11.5 J/cm ² S: 7 mm P: 0.45-30 ms C: 30 ms, con retraso de 20 ms Pases: 1, no más de 2	2-14 (media = 5.6)	77.3% respuesta excelente, con alivio completo en 36.4%. 22.7% con buena respuesta.	Hiperpigmentación (1)
Tay y col., 2012	23	Retrospectivo. 10 superficiales y 13 profundos 21 cara, 1 cuello, 1 genitales 21 fase proliferativa, 2 fase estable FT: III-VI Dos grupos: un grupo se trató con PDL pulso largo y un grupo con PDL pulso corto	Ninguno	S: 7 mm C: 50/30 ms Grupo pulso largo F: 10.5-14.5 J/cm ² con P: 10 ms Grupo pulso corto F: 10-13.5 J/cm ² y P: 1.5-3 ms	Grupo pulso largo: 4 a 14 (media = 9). Grupo pulso corto: 3-14 (media = 8)	Se comparó en número de sesiones necesarias para alivio completo o casi completo del hemangioma	Ampollas (2), hiperpigmentación (3), hipopigmentación (4), cambios de textura (3)

Cuadro 2. Revisión de la bibliografía del tratamiento del hemangioma infantil con láser de colorante pulsado (Continúa en la siguiente página)

Estudio	Núm. de pacientes	Especificaciones del estudio	Otros tratamientos	Parámetros PDL	Número de sesiones	Resultados	Efectos adversos
Kessels y col., 2013	22	Prospectivo. HI superficial < 5 cm. Se incluyeron pacientes menores de 6 meses. Dos grupos de estudio: 11 pacientes tratados con PDL, 11 pacientes observación	Ninguno	F: 7-15 J/cm ² . S: 7 mm P: 0.45-40 ms	1 a 9	Mejóro significativamente el color en el grupo tratado, pero no el tamaño ni el grosor. 67% de los padres refirieron alivio del HI a los 12 m vs 37% en el grupo control	Edema y púrpura transitorios
Reddy y col., 2013	17	Retrospectivo. HI superficiales y mixtos, principalmente en la cara. 12 pacientes recibieron propranolol y PDL simultáneo. 5 pacientes recibieron propranolol y posterior PDL	Propranolol	F: 8-12 J/cm ² S: 7-10 mm P: 0.45-1.5 ms	Grupo PDL simultáneo: 3.9 (2-6) Grupo PDL después: 4.2 (2-8)	Grupo PDL simultáneo: 50% alivio completo y 50% alivio casi completo. Grupo PDL después: 40% alivio completo, 60% alivio casi completo	No reportados
Asilian y col. 2013	30	ECA HI superficiales, < 3 cm, pacientes menores de un año, con EA por propranolol o contraindicación. Grupo A: PDL más timolol 0.5%/12 h Grupo B: PDL más placebo	Ninguno	PDL 585 nm, sin enfriamiento. F: 9 J/cm ² S: 5 mm P: 450 ms	4	Grupo PDL + timolol mejoría del 71.79 ± 23.41% vs grupo PDL 54.59 ± 25.46%	Hipopigmentación (7). Cambios en la textura (2)
Chen y col., 2013	657	Retrospectivo. Hemangiomas superficiales. Se excluyeron pacientes que recibieron otros tratamientos, con ≥ 2 segmentos corporales afectados y con seguimiento menor a un año. Se midió reducción de tamaño: buena (90-100%), aceptable (90-60%), escasa (60-30%), falla (0-30%)	Ninguno	595 nm, con enfriamiento F: 9 a 13 J/cm ² S: 7 mm P: 10-20 ms C: 40 ms, con retraso de 20 ms	1 a 14, 60% de los pacientes alcanzaron respuesta completa con 3 a 5 sesiones	36.6% bueno, 35.7% aceptable, 18.7% escaso, 8.8% falla. Los mejores resultados se observaron en quienes se inició el tratamiento a menor edad	Hipopigmentación (25.1%), hiperpigmentación (9.7%) y atrofia cutánea (7.1%), se curaron de forma espontánea en 1 a 5 años

Cuadro 2. Revisión de la bibliografía del tratamiento del hemangioma infantil con láser de colorante pulsado (Continuación)

Estudio	Núm. de pacientes	Especificaciones del estudio	Otros tratamientos	Parámetros PDL	Número de sesiones	Resultados	Efectos adversos
Ehsani y col., 2014	19	ECA, ciego. < 2 años, sin tratamiento en los últimos 3 meses, se excluyeron pacientes con hemangiomas en la nariz, el párpado, las orejas. Dos grupos de estudio: monoterapia con PDL (9 pacientes) y terapia combinada con propranolol tópico 1% y PDL (10 pacientes)	Ninguno	F: 12 J/cm ² S: 7 mm P: 1.5 ms C: 40 ms/40 ms	3 sesiones	Monoterapia: 2 pacientes excelente respuesta, 1 buena, 3 escasa respuesta, 3 sin respuesta. Combinación: 5 pacientes excelente respuesta, 5 buena	
Kwon y col., 2014	40	Retrospectivo. Hemangiomas superficiales o mixtos en fase proliferativa. Se excluyeron pacientes tratados con otra modalidad de tratamiento previo	Ninguno	PDL 595 nm pulso largo con enfriamiento F: 7-10 J/cm ² S: 10 mm P: 3-6 ms Enfriamiento previo por 30 ms	4-5 sesiones	Grupo hemangioma superficial: mejoría color 84%, < tamaño 75%. Hemangioma mixto: mejoría color 87%, < tamaño 66%. Acorta fase proliferativa. Mejor respuesta en hemangioma superficial	Hiperpigmentación

PDL: láser de colorante pulsado; F: fluencia; S: spot; P: duración del pulso; C: criógeno; FT: fototipo de Fitzpatrick; EA: efectos adversos.

resultado bastante aceptable comparado con otros resultados publicados que reportan alivio casi completo de 60% en un grupo de pacientes tratados inicialmente con propranolol y posteriormente con láser de colorante pulsado.⁵ En un paciente de este estudio se observó alivio completo del hemangioma infantil, aunque en este caso se aplicó simultáneamente timolol en gel (**Figura 2**). Las limitantes de este estudio son el número de pacientes, el seguimiento y el método de evaluación de respuesta al tratamiento, que sólo fue por apreciación global mediante iconografías sin evaluar variables de manera independiente, como color, tamaño y grosor.

CONCLUSIÓN

En la actualidad existen diversas estrategias en el tratamiento de los hemangiomas infantiles. Aunque existen reportes de estas herramientas con buenos resultados como monoterapia, en esta serie de casos observamos mejoría importante con la combinación de propranolol y láser de colorante pulsado en el componente superficial del hemangioma infantil. El riesgo de hiperpigmentación posinflamatoria secundaria a láser de colorante pulsado podría disminuir al prescribir tratamientos combinados y en forma temprana.



Figura 2. A y B. Inicial. C. Después de 13 meses de tratamiento con propranolol + una sesión láser. D. Seguimiento a un mes después de seis sesiones de láser de colorante pulsado.

REFERENCIAS

1. Hooshang A, et al. Combination therapy of infantile hemangioma with pulsed dye laser and topical propranolol: a randomized clinical trial. *Arch Iranian Medicine* 2014;17(10):657-660.
2. Léauté-Labrèze C, et al. Infantile haemangioma. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00645-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00645-0)
3. Shen L, et al. Pulsed dye laser therapy for infantile hemangiomas; a systemic review and meta-analysis. *Q J Med* 2014;1-8.
4. Kwon SH, et al. Effect of early long-pulse pulse dye laser treatment in infantile hemangiomas. *Dermatol Surg* 2014 Apr;40(4):405-11.
5. David LR, et al. Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated haemangiomas: a review of 78 patients. *Br Assoc Plast Surg* 2003;56:317-27.
6. Reddy KK, et al. Retrospective study of the treatment of infantile hemangiomas using a combination of propranolol and pulsed dye laser. *Dermatol Surg* 2013;39:923-33.
7. Tay Y-K, Tan S-K. Treatment of infantile hemangiomas with the 595-nm pulsed dye laser using different pulse widths in an Asian population. *Lasers Surg Med* 2012;44:93-6.
8. Asilian A, et al. Pulsed dye laser and topical timolol gel versus pulse dye laser in treatment of infantile hemangioma: A double-blind randomized controlled trial. *Adv Biomed Res* 2015 Nov 30;4:257.

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.



ACADEMIA MEXICANA DE DERMATOLOGÍA, A.C.



SESIONES MENSUALES 2018

Mes	Día	Tema
Noviembre	17	Sesión de Onco-Dermatología
Diciembre		Sesión Cultural de Fin de Año

Hotel Novit

Av. Insurgentes Sur 635, Nápoles, 03810, CDMX

Terapia esteroidea en pacientes con acné

Corticosteroid therapy in patients with acne.

Adrián Bernardo Cuellar-Barboza, Jesús Alberto Cárdenas-de la Garza, Adrián Martínez-Moreno, Irving Llibran Reyna-Rodríguez, César Daniel Villareal-Villarreal, Jesús Ancer-Arellano, Jorge Ocampo-Candiani, Osvaldo Tomás Vázquez-Martínez

Resumen

Los glucocorticoides son hormonas esteroideas que coordinan la respuesta sistémica al estrés de tipo físico, químico o biológico. Participan en la fisiopatología del acné vulgar porque contribuyen a la producción excesiva de sebo; sin embargo, en la práctica diaria se prescriben como agentes terapéuticos por su efecto antiinflamatorio y antiandrogénico. En el acné inflamatorio severo pueden administrarse corticoesteroides orales, principalmente prednisona, a dosis bajas durante dos a tres semanas al iniciar el tratamiento con isotretinoína con el objetivo de disminuir potencialmente brotes inflamatorios. En acné nódulo-quístico o cicatricial el acetónido de triamcinolona puede administrarse de forma intralesional a dilución de 2.5 a 10 mg/mL en lesiones quísticas y 10 a 40 mg/mL en cicatrices queloides, cada dos a tres semanas. En el acné fulminante la prednisona juega un papel fundamental y debe administrarse a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día, con duración de por lo menos dos a cuatro semanas previo al inicio paulatino de isotretinoína. Los corticoesteroides orales a dosis bajas pueden considerarse monoterapia en pacientes con hiperandrogenismo suprarrenal bien documentado. Los corticoesteroides pueden prescribirse en escenarios clínicos específicos de acné; sin embargo, hacen falta estudios clínicos controlados para definir las dosis óptimas, tiempo de duración del tratamiento, agente preferible y perfil de seguridad de estos agentes terapéuticos.

PALABRAS CLAVE: Corticoesteroides; glucocorticoides; prednisona; triamcinolona; acné inflamatorio; acné fulminante; isotretinoína; hiperandrogenismo.

Abstract

Glucocorticoids are steroid hormones that coordinate the systemic response to physical, chemical or biological stress. In the context of acne vulgaris these hormones contribute to the excessive production of sebum; however, they are used in daily clinical practice as therapeutic agents for their anti-inflammatory and anti-androgenic properties. In severe inflammatory acne, oral corticosteroids such as prednisone at low doses for 2-3 weeks can be co-administered with isotretinoin to potentially reduce inflammatory flares. Triamcinolone acetonide can be administered intralesionally at a dilution of 2.5 to 10 mg/mL in cystic lesions and 10 to 40 mg/mL in keloid scars, every 2-3 weeks. In acne fulminans prednisone plays a fundamental role and should be administered at doses of 0.5 to 1 mg/kg/day, with continuous treatment for 2 to 4 weeks prior to the gradual addition of isotretinoin. Oral corticosteroids at low doses can be considered monotherapy in patients with well-documented adrenal hyperandrogenism. Corticosteroids can be used in specific clinical scenarios of acne; clinical trials are needed to define optimal doses, duration of treatment, preferable agent and safety profile of these therapeutic agents.

KEYWORDS: Corticosteroids; Glucocorticoids; Prednisone; Triamcinolone; Inflammatory acne; Acne fulminans; Isotretinoin; Hyperandrogenism.

Universidad Autónoma de Nuevo León,
Facultad de Medicina. Servicio de
Dermatología, Hospital Universitario
Dr. José E González, Monterrey, Nuevo
León, México.

Recibido: febrero 2018

Aceptado: junio 2018

Correspondencia

Osvaldo Tomás Vázquez Martínez
drvazquez@skingroup.mx

Este artículo debe citarse como

Cuellar-Barboza AB, Cárdenas-de la Garza JA, Martínez-Moreno A, Reyna-Rodríguez IL y col. Terapia esteroidea en pacientes con acné. Dermatol Rev Mex. 2018 noviembre-diciembre;62(6):506-515.

ANTECEDENTES

El acné vulgar es una enfermedad crónica inflamatoria que ocurre por la obstrucción de la unidad pilosebácea, que resulta en la formación de comedones que pueden progresar a lesiones inflamatorias como pápulas, pústulas, nódulos y quistes.^{1,2}

En la patogénesis del acné están implicados una amplia gama de procesos complejos. Entre ellos se reconoce que un microambiente hormonal aberrante propicia el estímulo de las glándulas sebáceas causando hiperseborrea.²

Los glucocorticoides forman parte del conjunto de hormonas esteroideas que regulan la producción del sebo. Esto se ha descrito en lesiones activas de acné en las que hay regulación a la alza de las enzimas que catalizan la conversión de cortisona a cortisol biológicamente activo.³ Además, se ha demostrado que el tratamiento con dexametasona intensifica la síntesis de lípidos por los sebocitos, a través de la inducción del factor de transcripción de unión al elemento regulador de esteroides (SREBP1) y el incremento de las concentraciones de ARN mensajero del receptor 2 tipo Toll (TLR2).⁴

A pesar de la evidencia que indica que los glucocorticoides constituyen un elemento más en la patogénesis del acné, éstos son importantes en la práctica diaria como agentes terapéuticos. El argumento para justificar el posible efecto benéfico de los glucocorticoides en acné es su efecto dual, antiinflamatorio y antiandrogénico.⁵ Sin embargo, debe tenerse en cuenta que su prescripción se limita a algunas indicaciones específicas y que en su mayor parte se fundamenta en evidencia de bajo nivel.

El objetivo de esta revisión es actualizar la evidencia disponible para la prescripción de glucocorticoides en escenarios clínicos especí-

ficos: esteroides sistémicos en acné severo en tratamiento con isotretinoína, acné fulminante y acné asociado con hiperandrogenismo; la administración de esteroides intralesionales en acné nódulo-quistico y acné cicatricial.

Farmacología de los corticoesteroides

La estructura básica de todos los corticoesteroides consiste en tres anillos de hexano y un anillo de pentano. La estructura en anillo combinada se conoce como núcleo de ciclopentanoperhidrofenantreno.⁶

El corticoesteroide sistémico más ampliamente prescrito en acné es la prednisona. La prednisona resulta de la modificación de la estructura química del cortisol por la adición de un doble enlace a la posición 1,2. Esto resulta en mayor actividad glucocorticoide y menor tasa de degradación metabólica.⁶

Los corticoesteroides exógenos se absorben (en una proporción mayor a 50%) en la parte proximal del yeyuno.⁷ Los alimentos retrasan (mas no reducen) la cantidad de prednisona que se absorbe en el tubo digestivo. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 30 y 100 minutos después de administrar el medicamento.⁶

Los corticoesteroides exógenos tienen menor afinidad en el torrente sanguíneo por globulina fijadora de corticoesteroides (su contraparte endógena viaja unida en 80-90% a tal proteína), lo que resulta en mayor fracción libre biológicamente activa. Las enfermedades que resultan en hipoproteinemia pueden aumentar la fracción libre de esteroides endógenos y exógenos. En general, los corticoesteroides se distribuyen ampliamente a la mayor parte de los tejidos del cuerpo.⁸

La prednisona se metaboliza principalmente en el hígado, su vida media plasmática es de 60

minutos y su vida media biológica puede tener un intervalo de 24-36 horas.⁶

La triamcinolona constituye un corticoesteroide sintético ampliamente prescrito de forma intraleSIONAL en el acné. La suma de grupos hidroxilo lo transforma en acetónido de triamcinolona, que muestra afinidad incrementada por el receptor de glucocorticoides. Su farmacocinética y potencia tendrán amplia variabilidad dependiendo de la concentración y las características de la piel a la que se aplique.⁶

La acción antiinflamatoria corticoesteroidea se ejerce por tres mecanismos básicos a nivel molecular: efectos directos en la expresión genética por la unión de receptores de glucocorticoides con la inducción de anexina-I y fosfatasa MAPK-1, efectos indirectos en la expresión genética a través de la interacción del receptor de glucocorticoides con otros factores de transcripción como NF-κB y activador proteína-1, y efectos del receptor en cascada a través de un segundo mensajero (vía PI3K-Akt-eNOS).^{5,6,9}

Corticoesteroides sistémicos en acné vulgar severo

Los corticoesteroides sistémicos se han prescrito como terapia coadyuvante en el acné severo.¹⁰ Las guías de la Academia Americana de Dermatología recomiendan su administración temporal cuando se inicia el tratamiento estándar en pacientes con acné inflamatorio severo con grado de recomendación B y nivel de evidencia II.¹¹

La recomendación se basa en estudios en los que dosis bajas de prednisona en el rango de 5-15 mg/día, sola o en conjunto con anticonceptivos orales, demostraron eficacia en el tratamiento de acné y seborrea.^{12,13}

La actualización de 2016 de las recomendaciones del Foro Europeo de Dermatología

mencionan que puede considerarse el tratamiento sistémico con corticoesteroides en la terapia de inducción del acné nodular severo-acné conglobata. Sin embargo, no se ofrecen detalles respecto a qué corticoesteroide sintético es preferible, dosis, duración o evidencia disponible para sustentarlo.¹⁴

En la práctica diaria se han prescrito los corticoesteroides sistémicos para prevenir los brotes inflamatorios de acné al comenzar el tratamiento con isotretinoína oral. La causa más frecuente de la aparición de brotes en este escenario clínico es la existencia de macrocomedones.¹⁵

Algunos autores recomiendan que en el contexto de acné severo con múltiples lesiones inflamatorias puede ser necesario iniciar con una dosis baja de isotretinoína (0.2-0.4 mg/kg/día) junto con prednisona (0.5-1.0 mg/kg/día).^{16,17}

Un panel de expertos sugirió iniciar isotretinoína a dosis bajas (0.25 mg/kg/día) en combinación con corticoesteroides orales durante dos a tres semanas. Posteriormente los corticoesteroides orales deben suspenderse en el transcurso de las próximas seis semanas.¹⁸

El efecto adverso a largo plazo limita la administración de los corticoesteroides sistémicos como terapia de primera línea en el acné severo. Entre ellos, destacan la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, hiperglucemia, hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardíaca congestiva, dislipidemia, síndrome de Cushing, osteoporosis, enfermedad úlcero-péptica, cataratas, psicosis, infecciones oportunistas y miopatía.⁶

Las contraindicaciones absolutas para la administración de corticoesteroides sistémicos son las infecciones fúngicas sistémicas, la queratitis por herpes simple y la hipersensibilidad a estos medicamentos. Las contraindicaciones relativas

son las relacionadas con la posible exacerbación de comorbilidades por los efectos adversos descritos. Se consideran categoría C del embarazo.⁶

Corticoesteroides intralesionales en acné

La administración de esteroides intralesionales (predominantemente de acetónido de triamcinolona) es una práctica común en el tratamiento de lesiones quísticas. Su administración puede considerarse en acné noduloquístico o acné queloideo. Las guías de la Academia Americana de Dermatología recomiendan su prescripción con un grado de recomendación C con nivel de evidencia III.¹¹ La evidencia y grado de recomendación en este caso provienen de guías, estudios de casos, opinión de expertos o evidencia orientada a la enfermedad. La actualización 2016 de las recomendaciones del Foro Europeo de Dermatología no incluye ningún comentario acerca de la administración de esteroides intralesionales en acné.^{14,19}

El mecanismo de acción no se ha dilucidado por completo. El efecto en cicatrices se considera multifactorial e incluye actividad antiinflamatoria, antimitótica y vasoconstrictora. Además, participan la inhibición de los fibroblastos y la estimulación de la actividad de las colagenasas.²⁰

El modo de administración consiste en la dilución con solución salina o lidocaína a 1% de la presentación de acetónido de triamcinolona (generalmente de 40 mg/mL) para obtener una dilución entre 2.5-10 mg/mL en lesiones quísticas. En caso de cicatrices queloides, se recomiendan diluciones variables entre 10 y 40 mg/mL. La jeringa, preferiblemente de 1 mL, se inserta en el borde eritematoso de la lesión en un ángulo de 30°, se inyecta el contenido suavemente hasta que la lesión blanquee (0.05-0.3 mL), limitándose a aplicar un máximo de 0.3 mL de la solución previamente preparada. La reaplicación se determina dependiendo de

la respuesta cada dos a tres semanas. Otros corticoesteroides pueden prescribirse, aunque la evidencia es escasa. Con la correcta aplicación, se observa disminución de los quistes-nódulos en 24-73 horas con disminución rápida del dolor e inflamación.¹¹ La administración de esteroides intralesionales para tratar abundantes lesiones o como monoterapia no se recomienda. Como con otros tratamientos intralesionales, durante el procedimiento puede haber dolor o escaso sangrado. Para disminuir el dolor puede aplicarse anestésico tópico previo al procedimiento.²¹ El uso de esta modalidad terapéutica se ha descrito también en el acné infantil.²²

Algunos autores recomiendan la aplicación directamente sobre el poro evitando lesionar la piel circundante. En teoría, el efecto podría ser mejor debido al papel de la unidad pilosebácea en la etiopatogenia del acné. Además, podría relacionarse con menor sangrado, dolor y complicaciones.²³

En el tratamiento de cicatrices queloides o hipertróficas debe considerarse la posibilidad de que posterior al tratamiento con esteroides intralesionales se observe un contorno irregular entre el área tratada y la piel circundante.²⁴ La combinación de tratamientos, por ejemplo, con láser, cirugía o dermoabrasión, tiene mejor tasa de respuesta que la monoterapia.

Existen escasas contraindicaciones para la administración de esteroides intralesionales. Su aplicación está contraindicada en sitios de infección activa (herpes o impétigo) o antecedente de alergia a algún componente de la presentación. Además, aunque la absorción sistémica es escasa, debe tenerse en consideración la posibilidad de hiperglucemia, psicosis, hipertensión, reactivación de infecciones sistémicas o exacerbación de psoriasis. La sesión de aplicación de esteroides intralesionales no deberá exceder una dosis total de 10 a 20 mg de ace-

tónico de triamcinolona para evitar sus efectos sistémicos. Los efectos adversos locales son los más frecuentes e incluyen atrofia, infección en el área, hipertricosis, cambios pigmentarios, acné esteroideo o telangiectasias. Excepcionalmente puede haber dermatitis por contacto o supresión del eje-hipotálamo-hipófisis-adrenal.¹¹ La reducción en la frecuencia de aplicación, dosis y cantidad disminuye el potencial de efectos adversos.²⁵

Corticoesteroides sistémicos en acné fulminante

El acné fulminante es una variante severa y poco común del acné inflamatorio. El inicio suele ser brusco, con aparición rápida de erosiones dolorosas y costras hemorrágicas que conducen a cicatrices severas y a menudo desfigurantes.²⁶ En su forma más extrema, este trastorno puede manifestarse con inflamación sistémica, que incluye fiebre, artralgias y lesiones óseas osteolíticas, que ocasionalmente requieren hospitalización.²⁷

Los corticoesteroides juegan un papel fundamental en el tratamiento del acné fulminante. Greywal y colaboradores publicaron en 2016 recomendaciones basadas en evidencia para el tratamiento de esta variante severa de acné.²⁸ La evidencia de la administración de estos agentes se basa en series de casos y en reportes de casos individuales.

Se recomienda el inicio de glucocorticoides sistémicos de forma temprana para controlar rápidamente la severidad de la inflamación.²⁹ Se sugiere la administración de prednisona a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día como monoterapia, con duración de por lo menos dos a cuatro semanas según la existencia de manifestaciones sistémicas. Los corticoesteroides deben continuarse hasta que las lesiones con costras hemáticas sanen; después, se puede añadir isotretinoína al esquema de tratamiento a dosis de 0.1 mg/kg/día

por lo menos cuatro semanas. Una vez concluido este tiempo, puede aumentarse gradualmente la dosis de isotretinoína, disminuyendo la dosis de prednisona 50% por semana hasta tener una dosis fisiológica, después cada tercer día durante dos semanas. La suspensión gradual del esteroide generalmente requerirá cuatro a ocho semanas. Los pacientes pueden requerir un periodo de tres a cuatro meses con corticoesteroides sistémicos según la tolerancia al incremento gradual de la dosis de isotretinoína.^{28,30}

Asimismo, pueden prescribirse esteroides tópicos de alta potencia cada 12 horas en lesiones con erosiones y tejido de granulación o incluso en áreas de erosión incipiente. Su administración pudiera disminuir teóricamente la duración del tratamiento sistémico con corticoesteroides. Los esteroides tópicos pudieran ser una opción razonable en pacientes que se nieguen o no estén en condiciones de recibir esteroides orales.^{28,31}

Las recomendaciones de Greywal y su grupo no sugieren la administración de antibióticos sistémicos (principalmente tetraciclinas) como tratamiento de primera línea en acné fulminante. La bibliografía es controvertida respecto al beneficio clínico adicional que se obtiene al administrar antibióticos en combinación con corticoesteroides sistémicos en comparación con los corticoesteroides sistémicos solos o los corticoesteroides con isotretinoína.^{28,29}

Corticoesteroides sistémicos en acné con hiperandrogenismo suprarrenal

Las guías de la Academia Americana de Dermatología recomiendan la administración de corticoesteroides orales a dosis bajas en pacientes con hiperandrogenismo suprarrenal bien documentado, con grado de recomendación B y nivel de evidencia II.¹¹ No se ofrecen detalles respecto a cuál corticoesteroide sintético es preferible, dosis o duración del tratamiento.

El tratamiento con glucocorticoides sistémicos se prescribe para suprimir la producción de andrógenos suprarrenales en pacientes con hiperandrogenismo secundario a hiperplasia suprarrenal congénita. Los esteroides exógenos proporcionan reemplazo de cortisol, lo que reduce la secreción excesiva de hormona liberadora de corticotropina (ACTH) que contribuye a la producción anormal de andrógenos suprarrenales, el acné y otras manifestaciones clínicas concomitantes.³²

Un estudio en 158 pacientes femeninas demostró disminución significativa de las concentraciones séricas de testosterona libre y alivio clínico del acné posterior a la monoterapia con dosis bajas (7.5-15 mg) de prednisona durante seis meses.³³

La monoterapia con corticoesteroides sistémicos podría tener un papel en la aparición de acné relacionado con concentraciones elevadas de andrógenos del tipo DHEA-S. En este escenario podría ser efectiva la administración de dexametasona a dosis bajas como terapia supresora,

iniciando con dosis baja, 0.125 mg VO, con evaluación clínica y de laboratorio (prueba de andrógenos) a las seis a ocho semanas con ajuste de dosis en caso de ser necesario, pudiendo incrementar 0.125 mg en cada ocasión hasta un máximo de 0.375 mg.^{34,35}

En el **Cuadro 1** se resumen las indicaciones y esquemas terapéuticos de los corticoesteroides en diferentes variedades clínicas del acné.

CONCLUSIONES

A pesar de que la mayor parte de la evidencia respecto a la administración de corticoesteroides en acné es de bajo nivel, la experiencia clínica demuestra que su prescripción puede estar justificada en escenarios clínicos específicos. Sería de gran importancia efectuar estudios clínicos controlados para definir las dosis óptimas, tiempo de duración, agente preferible y perfil de seguridad de los esteroides sistémicos e intralesionales en el tratamiento del acné inflamatorio.

Cuadro 1. Terapia corticoesteroidea en pacientes con acné (Continúa en la siguiente página)

	Fármaco	Vía	Dosis	Duración	Grado de recomendación*	Nivel de evidencia	Comentario
Acné inflamatorio severo	Prednisona	Oral	0.5-1 mg/kg/día. También descrito a dosis bajas (5-15 mg/día)	2-3 semanas	B	II	Coadyuvante al iniciar tratamiento con isotretinoína
Acné nódulo-quístico	Acetónido de triamcinolona	Intralesional en lesiones quísticas	2.5-10 mg/mL	Aplicación cada 2-3 semanas según la respuesta clínica	C	III	Diluido con solución salina o lidocaína al 1%. Se administra a un ángulo de 30°, se inyecta el contenido suavemente hasta que la lesión blanquee (0.05-0.3 mL)
Acné con cicatrices queloides	Acetónido de triamcinolona	Intralesional en cicatrices queloides	10-40 mg/mL	Aplicación cada 2-3 semanas según la respuesta clínica	C	III	Diluido con solución salina o lidocaína al 1%. Se administra a un ángulo de 30°, se inyecta el contenido suavemente hasta que la lesión blanquee (0.05-0.3 mL)

Cuadro 1. Terapia corticoesteroides en pacientes con acné (Continuación)

	Fármaco	Vía	Dosis	Duración	Grado de recomendación*	Nivel de evidencia	Comentario
Acné fulminante	Prednisona	Oral	0.5-1 mg/kg/día	2-4 semanas	-	-	Continuar hasta que se alivien las costras hemáticas, añadiendo posteriormente isotretinoína al tratamiento
Acné con hiperandrogenismo suprarrenal	Prednisona	Oral	7.5-15 mg/día	6 meses	B	II	Efecto: disminución de las concentraciones séricas de testosterona libre y alivio clínico del acné

* Nivel de evidencia y grado de recomendación de las Guías de acné de la Academia Americana de Dermatología.

REFERENCIAS

- Picardo M, Eichenfield LF, Tan J. Acne and rosacea. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017;7(S1):43-52.
- Moradi Tuchayi S, et al. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Prim* 2015 Sep;1:15029.
- Slominski A, et al. Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013 Sep;137:107-23.
- Lee SE, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is expressed in human sebaceous glands and regulates glucocorticoid-induced lipid synthesis and toll-like receptor 2 expression in SZ95 sebocytes. *Br J Dermatol* 2013 Jan;168(1):47-55.
- Miranda GA y col. Tratamiento sistémico: 3. Corticoesteroides. In: Kaminsky A, Flóres-White M, editors. *Acné: Un enfoque global*. 3ª ed. 2015;197-200.
- Wolverton SE. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. 3ª ed. Elsevier; 2012.
- Lester RS. Corticosteroids. *Clin Dermatol* 1989;7(3):80-97.
- Hardman J, et al. Adrenocortical steroids and their synthetic analog. In: Goodman and Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. 1996;1459-86.
- Del Rosso J, et al. Corticosteroids: options in the era of steroid-sparing therapy. *J Am Acad Dermatol* 2005 Jul;53(1 Suppl 1):S50-8.
- Karvonen SL, et al. Systemic corticosteroid and isotretinoin treatment in cystic acne. *Acta Derm Venereol* 1993 Dec;73(6):452-5.
- Zaenglein AL, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(5):945-973e33.
- Saihan EM, et al. Sebaceous gland suppression in female acne patients by combined glucocorticoid-oestrogen therapy. *Br J Dermatol* 1980 Aug;103(2):139-42.
- Darley CR, et al. Low dose prednisolone or oestrogen in the treatment of women with late onset or persistent acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1983 Mar;108(3):345-53.
- Nast A, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Aug;30(8):1261-8.
- Clark S, et al. Acne flare and isotretinoin. Incidence and treatment. *Br J Dermatol* 1995;133(45):26.
- Layton AM. Top ten list of clinical pearls in the treatment of acne vulgaris. *Dermatol Clin* 2016 Apr;34(2):147-57.
- Thiboutot DM, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* 2018 Feb;78(2S1):S1-S23.e1.
- Sacchidanand SA, et al. Synchronizing pharmacotherapy in acne with review of clinical care. *Indian J Dermatol* 2017;62(4):341-57.
- Nast A, et al. Methods report on the development of the European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016 Aug;30(8):e1-28.
- Fabbrocini G, et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol Res Pract* 2010;2010:893080.
- Fife D. Evaluation of acne scars: How to assess them and what to tell the patient. *Dermatol Clin* 2016 Apr;34(2):207-13.
- Friedlander SF, et al. The acne continuum: An age-based approach to therapy. *Semin Cutan Med Surg* 2011;30(3 Suppl.):S6-11.

23. Lee SJ, et al. A tip for performing intralesional triamcinolone acetonide injections in acne patients. *J Am Acad Dermatol* 2014 Oct;71(4):e127-8.
24. Cooper JS, et al. Treatment of facial scarring: lasers, filler, and nonoperative techniques. *Facial Plast Surg* 2009 Dec;25(5):311-5.
25. Newman MD, et al. Therapeutic considerations for severe nodular acne. *Am J Clin Dermatol* 2011 Feb;12(1):7-14.
26. Dessinioti C, et al. Difficult and rare forms of acne. *Clin Dermatol* 2017 Mar;35(2):138-46.
27. Zaba R, et al. Acne fulminans: Explosive systemic form of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(5):501-7.
28. Greywal T, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol* 2017 Jul;77(1):109-17.
29. Seukeran DC, et al. The treatment of acne fulminans: a review of 25 cases. *Br J Dermatol* 1999 Aug;141(2):307-9.
30. McCarty M. Evaluation and management of refractory acne vulgaris in adolescent and adult men. *Dermatol Clin* 2016 Apr;34(2):203-6.
31. Miller RA, et al. Multiple granulation tissue lesions occurring in isotretinoin treatment of acne vulgaris--successful response to topical corticosteroid therapy. Vol. 12, *J Am Acad Dermatol* 1985;888-9.
32. Bachelot A, et al. Classical forms of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in adults. *Horm Res* 2008;69(4):203-11.
33. Nader S, et al. Acne and hyperandrogenism: impact of lowering androgen levels with glucocorticoid treatment. *J Am Acad Dermatol* 1984 Aug;11(2 Pt 1):256-9.
34. Redmond GP, et al. Treatment of androgenic disorders with dexamethasone: dose-response relationship for suppression of dehydroepiandrosterone sulfate. *J Am Acad Dermatol* 1990 Jan;22(1):91-3.
35. Lucky AW. Hormonal correlates of acne and hirsutism. *Am J Med* 1995 Jan;98(1A):89S-94S.

EVALUACIÓN

1. ¿En qué contexto clínico sería adecuado iniciar corticoesteroides sistémicos en un paciente con acné inflamatorio?
 - a) acné inflamatorio severo con pseudoquistes
 - b) acné inflamatorio severo, como administración temporal, cuando se inicia el tratamiento estándar principalmente con isotretinoína
 - c) acné inflamatorio leve con escasa respuesta a retinoides tópicos
 - d) acné inflamatorio moderado con escasa respuesta a tratamiento combinado de peróxido de benzoilo y retinoides tópicos
 - e) acné inflamatorio moderado en un paciente con contraindicación para la administración de tetraciclinas
2. ¿Cuáles son las contraindicaciones absolutas para la administración de corticoesteroides sistémicos en pacientes con acné?
 - a) infecciones fúngicas sistémicas, queratitis por herpes simple e hipersensibilidad a los corticoesteroides sistémicos.
 - b) osteoporosis y enfermedad úlcero péptica
 - c) miopatía
 - d) hiperglucemia
 - e) hipertensión arterial sistémica
3. Al iniciar tratamiento con corticoesteroides sistémicos en un paciente con acné inflamatorio severo ¿cuál es el tiempo de duración más adecuado del tratamiento con esteroides?
 - a) dos a tres semanas al iniciar el tratamiento con isotretinoína
 - b) de forma indefinida si hay acné inflamatorio severo con predominio de fístulas y pseudoquistes
 - c) tres meses
 - d) seis meses
 - e) pulsos semanales

4. ¿Cuál de los siguientes contextos clínicos corresponde a una indicación para la administración de esteroides intralesionales en acné inflamatorio?
 - a) acné noduloquístico y cicatrices queloides en combinación con tratamientos de primera línea
 - b) como monoterapia en acné noduloquístico y cicatrices queloides
 - c) lesiones muy abundantes (quísticas o queloides)
 - d) cicatrices atróficas
 - e) en presencia de infección activa (herpes o impétigo)
5. ¿Cuál es la cantidad máxima de acetónido de triamcinolona intralesional que puede aplicarse en lesiones quísticas o queloides de acné (por sesión) para evitar efectos sistémicos?
 - a) 0.01-0.1 mg
 - b) 0.1-1 mg
 - c) 1-5 mg
 - d) 10-20 mg
 - e) 30-40 mg
6. ¿Qué concentración de acetónido de triamcinolona (al diluirse en solución salina o lidocaína a 1%) se recomienda para la aplicación de esteroides intralesionales en pseudoquistes de acné?
 - a) 0.1 mg/mL
 - b) 1 mg/mL
 - c) 2.5-10 mg/mL
 - d) 40 mg/mL
 - e) el acetónido de triamcinolona no debe diluirse
7. ¿Cuál de los siguientes efectos adversos es más frecuente secundario a la administración de esteroides intralesionales en lesiones de acné?
 - a) atrofia
 - b) hiperglucemia
 - c) dermatitis por contacto
 - d) supresión del eje-hipotálamo-hipófisis-adrenal
 - e) hipertensión arterial sistémica
8. ¿Cuál es el modo de administración de corticoesteroides sistémicos en acné fulminante?
 - a) prednisona a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día como monoterapia, con duración de por lo menos dos a cuatro semanas de forma temprana
 - b) prednisona a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día con duración de por lo menos dos a cuatro semanas en combinación con antibióticos sistémicos
 - c) prednisona a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día con duración de por lo menos dos a cuatro semanas en combinación con isotretinoína de forma temprana
 - d) prednisona a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día como monoterapia durante cuatro a seis meses
 - e) pulsos de metilprednisolona en combinación con isotretinoína
9. ¿Cuál es el papel de los antibióticos sistémicos en acné fulminante?
 - a) deben indicarse previo al inicio de corticoesteroides sistémicos
 - b) las tetraciclinas son de primera línea
 - c) los macrólidos son de primera línea
 - d) las sulfonamidas son de primera línea
 - e) el beneficio clínico adicional que se obtiene al indicarlos junto con corticoesteroides sistémicos no se ha comprobado
10. ¿Cuál es el papel del tratamiento con corticoesteroides sistémicos en acné relacionado con hiperandrogenismo?
 - a) los corticoesteroides sistémicos son el tratamiento de primera línea en acné concomitante con síndrome de ovario poliquístico

- b) los corticoesteroides sistémicos son el tratamiento de primera línea en erupciones acneiformes por andrógenos exógenos
- c) los corticoesteroides sistémicos están indicados en acné asociado con hiperandrogenismo suprarrenal bien documentado
- d) los corticoesteroides sistémicos están contraindicados en el acné asociado con hiperandrogenismo de cualquier causa
- e) los corticoesteroides sistémicos estimulan la producción de andrógenos suprarrenales en hiperplasia suprarrenal congénita

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.

Simposio Regional de Enfermedades Infecciosas

5-6
Octubre
2018



EDUCACIÓN CONTINUA
ACTUALIZACIÓN PERMANENTE

CONFERENCISTAS INTERNACIONALES INVITADOS:

- Ph.D. *Alexandro Bonifaz*, Profesor de la Universidad Nacional Autónoma de México. Autor del Libro *Micología Médica Básica*.
- Ph.D. *Julio A. Urbina*, Investigador Emérito, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas.
- Ph.D. *Ricardo Bentes Azevedo*, Coordinador del Instituto Nacional de Ciencias y Tecnología en Nanobiotecnología en Brasil.
- Ph.D. *Antonio Pazin Filho*, Director del Departamento de Urgencias. Hospital de las Clínicas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil.

CURSO PRE-SIMPOSIO:

- Curso Teórico-Práctico: Estrategias Diagnósticas en Micología Clínica.
- Dirigido por: Ph.D. *Alexandro Bonifaz*.

CONVERSATORIO: Entrada Libre

- Aspectos Socio-Políticos de las Enfermedades Infecciosas en Colombia: Retos de salud pública para la Paz.
- Panelistas: Ph.D. *Mario Hernández* - Centro de Historia de la Medicina - UNAL, Dr. *Victor Correa* - Ex Representante a la cámara, Dr. *Néstor Mendieta* - Coordinador Obusinga

TARIFAS

Estudiantes UDES \$ 126.000 - Est. otras instituciones \$ 129.600
Egresados UDES \$ 144.000 - Funcionario UDES \$ 144.000
Externo \$ 180.000

Envío de trabajos de investigación modalidad Poster: Agosto 5 a Septiembre 10 de 2018
simposio.infec@udes.edu.co

educon@udes.edu.co
57 (7) 651 6500
Ext 1214 - 1213 - 1043

Universidad de Santander
Bucaramanga - Colombia

Organiza:
Maestría en Investigación en Enfermedades Infecciosas

PRIMERA SESIÓN - VIERNES 5 DE OCTUBRE

INSCRIPCIONES		07:00 - 08:00 a. m.
DR. JAIME RESTREPO CUARTAS Rector General, Universidad de Santander.	PALABRAS DE BIENVENIDA	08:00 - 08:30 a. m.
PhD. ALEXANDRO BONIFAZ. Profesor Titular. Director del Departamento de Micología. Universidad Nacional Autónoma de México.	Dermatitis seborreica y el papel de <i>Malassezia sp.</i>	08:30 - 09:15 a. m.
PhD. ELENA E. STASHENKO. Profesor Titular Universidad Industrial de Santander, Colombia.	Estudio sistemático de aceites esenciales como fuentes de moléculas bioactivas.	09:15 - 10:00 a. m.
RECESO / REFRIGERIO		10:00 - 10:15 a. m.
PhD. RICARDO BENTES AZEVEDO. Profesor Titular Universidade de Brasília.	Aplicaciones de la nanotecnología en el tratamiento de las enfermedades infecciosas.	10:15 - 11:00 a. m.
PhD. RUTH ARALÍ MARTÍNEZ. Profesora Titular Universidad de Santander.	Vacunas contra el virus Dengue: ¿qué tan cerca estamos de la aplicación poblacional?	11:00 - 11:45 a. m.

SEGUNDA SESIÓN - VIERNES 5 DE OCTUBRE

PhD. JULIO A. URBINA. Investigador Emérito. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas.	Tratamiento etiológico de la Enfermedad de Chagas Crónica: Fundamento, Retos y Alternativas.	02:00 - 02:45 p. m.
PhD. JAIME ROBLEDO. Investigador Corporación para investigaciones biológicas.	Secuenciación de genomas completos de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> aplicada al conocimiento de la resistencia a medicamentos y las dinámicas de transmisión.	02:45 - 03:30 p. m.
MSc. JUAN CARLOS ALZATE. Investigador Corporación para investigaciones biológicas.	Infección Por VIH. Mitos, Creencias y Realidades 37 Años Después.	03:30 - 04:15 p. m.
RECESO / REFRIGERIO		04:15 - 04:30 p. m.
CONVERSATORIO	Aspectos Socio-Políticos de las Enfermedades Infecciosas en Colombia: Retos de salud pública para la Paz	04:30 - 06:00 p. m.

TERCERA SESIÓN - SÁBADO 6 DE OCTUBRE

PhD. ALEXANDRO BONIFAZ. Profesor Titular. Director del Departamento de Micología. Universidad Nacional Autónoma de México.	Micosis en pacientes diabéticos.	8:00 - 8:45 am
PhD. ANTONIO PAZIN FILHO. Director del Departamento de Urgencias. Hospital de las Clínicas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo	Impacto de la Gestión en las Infecciones Hospitalarias	8:45 - 9:30 am
RECESO / REFRIGERIO		9:30 - 9:45 am
SESIÓN DE POSTER		9:45 - 11:00 am
PREMIACIÓN DE POSTER		11:00 - 12:00 am

Hemangioendotelioma epiteliode reseado con láser de CO₂

Epithelioid hemangioendothelioma resected with CO₂ laser.

Héctor Leal-Silva, Esther Carmona-Hernández, Mariana Grijalva-Vázquez, Blanca Padilla-Ascencio

Resumen

El hemangioendotelioma epiteliode (HEE) es un tumor de origen vascular muy poco frecuente, de agresividad baja, intermedia entre hemangioma y angiosarcoma. Suele aparecer en adultos. Por lo general afecta el tejido blando y con menos frecuencia el hueso, el hígado y los pulmones. El diagnóstico es histopatológico; se distingue por el aspecto epiteliode de las células endoteliales neoplásicas y tendencia a formar canales vasculares. El tratamiento es quirúrgico con amplios márgenes y vigilancia una vez descartada la existencia de metástasis o multifocalidad. La histopatología e inmunohistoquímica son esenciales para establecer el diagnóstico. Este tumor excepcionalmente afecta primariamente la piel; se han descrito pocos casos. Se comunica el caso de un paciente con un hemangioendotelioma epiteliode cutáneo digital y se revisa la bibliografía médica.

PALABRAS CLAVE: Hemangioendotelioma epiteliode; hemangioma; angiosarcoma; láser de CO₂.

Abstract

Epithelioid hemangioendothelioma is a rare tumor of the vascular endothelium that is considered to be a low-grade malignant tumor, intermediate between hemangioma and angiosarcoma. Usually the soft tissue is involved and less commonly: bone, liver and lung. The diagnosis is essentially histopathologic, with epithelioid aspect of endothelial cells and tendency to form vascular channels. Local excision of the tumor with a cut-off of normal tissue and careful follow-up of the patient is the accepted procedure, along with thorough search of metastases or multifocal lesions. Histology and immunohistochemistry are essential for the diagnosis. Cutaneous primary involvement is rare, with very few cases described. The case of a male patient with digital cutaneous epithelioid hemangioendothelioma is described and a revision of the medical literature is presented.

KEYWORDS: Epithelioid hemangioendothelioma; Hemangioma; Angiosarcoma, CO₂ laser.

Universidad de Monterrey. UltraLáser SA de CV, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: febrero 2018

Aceptado: abril 2018

Correspondencia

Dr. Héctor Leal Silva
hleal@ultralaser.com.mx

Este artículo debe citarse como

Leal-Silva H, Carmona-Hernández E, Grijalva-Vázquez M, Padilla-Ascencio B. Hemangioendotelioma epiteliode reseado con láser de CO₂. Dermatol Rev Mex. 2018 noviembre-diciembre;62(6):516-521.

ANTECEDENTES

Hemangioendotelioma epitelioides es el término acuñado por Weiss y Enzinger en 1982 para designar las neoplasias vasculares que expresan un comportamiento biológico limítrofe entre hemangiomas plenamente benignos y angiosarcomas de alto grado de malignidad.¹ En un inicio se describió que afectaba los tejidos blandos, pero también se ha manifestado principalmente en el hígado, los pulmones y el hueso. Con menor frecuencia también se ha reportado en la piel, el cerebro, la mucosa oral, el estómago, el mediastino, el bazo, el corazón, el peritoneo y prácticamente cualquier localización anatómica; puede manifestarse como lesiones únicas o multifocales.²

El diagnóstico es presuntivamente histopatológico; característicamente se observan células endoteliales neoplásicas con aspecto epitelioides, también suele apreciarse marcada tendencia a la formación de canales vasculares. Una clave primordial que refuerza el origen endotelial suele ser la existencia de pequeñas vacuolas intracitoplásmicas contentivas de eritrocitos, que le otorga la designación a las particulares células vesiculares.³

El diagnóstico se confirma por inmunohistoquímica: el hemangioendotelioma epitelioides exhibe inmunoreactividad a marcadores endoteliales, como CD31, CD34, FLI-1 y factor de von Willebrand, así como reactividad variable a la lectina *Ulex europaeus* y al antígeno epitelial de membrana.³

El hemangioendotelioma epitelioides excepcionalmente afecta la piel. En esta última localización se han descrito hasta la fecha pocos casos en la bibliografía médica. Se describe el caso de un paciente con un hemangioendotelioma epitelioides solitario, localizado en la piel y los tejidos blandos del primer dedo de la mano derecha, recidivante, extirpado. A seis meses de

seguimiento posoperatorio no había signos de recurrencia ni diseminación metastásica hasta el momento de esta publicación.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 28 años de edad, originario y residente de la ciudad de Monterrey, Nuevo León. En unión libre, de ocupación tatuador, con antecedentes patológicos de asma alérgica ocasional; el paciente refirió haber padecido hacía tres meses una lesión similar de menor tamaño en el dedo pulgar de la mano derecha, que le fue extirpada quirúrgicamente por un médico, en esa ocasión tuvo aproximadamente tres semanas de evolución (**Figura 1**).

A la exploración física, el paciente tenía una dermatosis localizada a la región más distal del pulpejo del dedo pulgar de la mano derecha, caracterizada por una neoformación exofítica, hemiesférica, de aproximadamente 3 cm de diámetro, hiperémica, vascularizada en su totalidad, de superficie irregular y color rojo brillante. La lesión, de aproximadamente un mes de evolución a partir de la recidiva, era dolorosa a la palpación e incapacitante.

El paciente acudió a la consulta con el resultado de un estudio histopatológico de la escisión-biopsia de la primera lesión: biopsia por escisión de lesión en el dedo pulgar de la mano derecha



Figura 1. Neoformación en el pulpejo del dedo pulgar de la mano derecha.

con diagnóstico de hemangioma capilar lobular, con lesión en el borde de la resección, negativo a malignidad.

En imagen radiológica anteroposterior de la mano derecha se observó la neoformación en la punta del dedo pulgar, que abarcaba los tejidos blandos, sin afectación de la falange distal.

Se decidió extirpar la lesión en su totalidad con margen de resección de tejido sano de aproximadamente 3 mm, utilizando láser ultrapulsado de CO₂ para corte y vaporización del lecho quirúrgico, se dejó la exulceración resultante a cierre por segunda intención. Se solicitó estudio histopatológico de la lesión completa.

El estudio histopatológico en tinción con hematoxilina y eosina (**Figura 2**) arrojó que las secciones practicadas al tejido enviado mostraban una neoplasia vascular caracterizada por la formación de múltiples vasos sanguíneos, que se disponían en un patrón lobular con formación de paredes irregulares malformadas y anguladas, los endotelios que revestían estos vasos eran atípicos

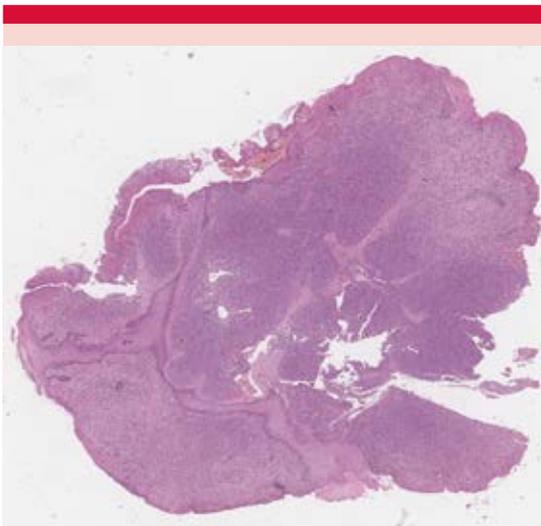


Figura 2. HyE 5x panorámica: sección de piel donde se observa una neoplasia que afecta la dermis.

de núcleos irregulares y de aspecto neoplásico. En este espécimen se encontraron cinco mitosis típicas y atípicas en 10 campos a seco fuerte, lo que permitió establecer el diagnóstico presuntivo de hemangioendotelioma (**Figura 3**).

Se practicaron tinciones de inmunohistoquímica a base de Glut1, actina, CD31, Ki67 y ERG1. Resultó positiva la actina, CD31 y ERG1, así como a Ki67 de 40% de las células neoplásicas, el Glut1 resultó negativo (**Figura 4**). El anterior patrón inmunofenotípico fue consistente con: hemangioendotelioma epitelioides de potencial maligno intermedio, el comportamiento biológico de estos tumores es a la recurrencia local, por lo que se sugiere seguimiento estrecho tras la resección con bordes amplios.

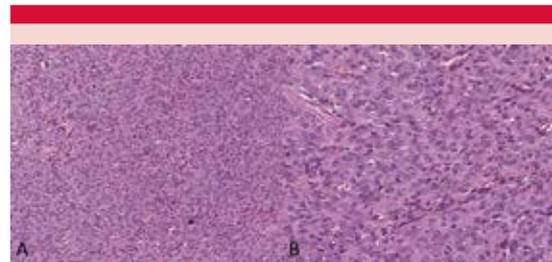


Figura 3. A. HyE 20x: tumor sólido con vasos sanguíneos delgados y alrededor células neoplásicas que crecen en un patrón perivascular y entre discretos canales vasculares. B. HyE 40x: neoplasia vascular con patrón hemangiopericitoide.



Figura 4. Tinción de inmunohistoquímica positiva para ERG 1, marcador vascular positivo nuclear en forma intensa en las células neoplásicas. Las tinciones de citoqueratina HMB45 resultaron negativas.

Después de este diagnóstico se solicitó resonancia magnética de tórax y abdomen y el resultado fue: en el lado superior la evaluación de la glándula hepática mostró cambios de infiltración grasa severa en forma difusa en relación con cambios por esteatosis, los trayectos vasculares y la vía biliar de características normales, no había datos de lesiones focales que sugirieran actividad de su enfermedad de base. La vesícula biliar y las vías biliares no tenían evidencia de alteraciones. El bazo, el páncreas, ambos riñones y las glándulas adrenales tenían características normales. No había datos de líquido libre o adenopatías abdominales o retroperitoneales. La evaluación de la pelvis mostró vejiga y próstata de aspecto normal. Los tejidos blandos periféricos y las estructuras óseas sin evidencia de lesiones focales.

Se hizo, además, evaluación complementaria por tomografía computada de tórax, que identificó los siguientes hallazgos: tejidos blandos periféricos y estructuras óseas sin evidencia de lesiones focales. La evaluación con especial atención en el parénquima pulmonar mostró alteración por la existencia de imagen de infiltrado de tipo alveolar peribronquial en el segmento anterior del lóbulo superior del pulmón derecho, que sugirió como primera posibilidad zonas de trastorno infeccioso, sin descartar la posibilidad de neumonitis de otro origen, no se mostró en forma franca alguna imagen que sugiriera actividad de su enfermedad de base, el resto de los trayectos broncovasculares con adecuada distribución y calibre, sin afectación del espacio pleural. Estructura cardíaca y grandes vasos de aspecto normal. No había datos de adenopatías mediastinales.

Ante estos hallazgos el radiólogo reportó: estudio de imagen por resonancia magnética y complementado por tomografía computada, en paciente con antecedente diagnóstico de neoplasia vascular del primer dedo de la mano derecha, que actualmente mostró lo señalado en cuanto

a imagen de infiltrado pulmonar en el lóbulo superior derecho que sugirieron como primera posibilidad trastorno infeccioso o posiblemente trastorno inflamatorio, sugiriendo su estrecha correlación de acuerdo con la evolución clínica, así como evaluación antes de estudio de control comparativo. El estudio abdominal mostró únicamente cambios por esteatosis hepática severa de distribución difusa, sin evidencia de actividad de su enfermedad de base (**Figura 5**).

DISCUSIÓN

El hemangioendotelioma epiteloide constituye un tumor originado a partir de la expansión clonal de células neoplásicas provenientes del endotelio vascular.^{3,4}

Por lo general, está intrínsecamente ligado a una estructura vascular, habitualmente una vena, por lo que en ocasiones puede originar síntomas obstructivos, como edema o trombosis.^{5,6}

Las lesiones de hemangioendotelioma epiteloide primariamente cutáneas, a diferencia de las que afectan otros tejidos, suelen exhibir un patrón de crecimiento infiltrante, más agresivo y mucho más rápido o acelerado.⁴



Figura 5. No hay datos de lesiones focales que sugieran actividad de su enfermedad de base.

La existencia de atipias celulares, con recuentos mayores (> 1 mitosis por 10 campos de alta potencia), así como la existencia de diferenciación fusiforme focal y necrosis (con > 6 mitosis por 10 campos de alta potencia) sugieren malignidad de la tumoración.⁷

El diagnóstico diferencial debe incluir otras lesiones vasculares epitelioides, como el hemangioma epiteliode (hiperplasia angioliñfoide con eosinofilia), la angiomatosis bacilar, el nódulo angiomaso epiteliode cutáneo y lesiones francamente malignas, como el angiosarcoma epiteliode. La existencia de infiltrado inflamatorio eosinofílico con pericitos inmunorreactivos a actina músculo liso específica sugiere más bien el diagnóstico de un hemangioma. Las lesiones pequeñas, bien circunscritas, sin evidencia de atipia o pleomorfismo sugieren que tal vez se trate de un nódulo angiomaso epiteliode cutáneo, posible variante del hemangioma epiteliode. La existencia de múltiples mitosis, con células endoteliales atípicas, canales vasculares irregulares y necrosis, sugiere la probabilidad de un angiosarcoma epiteliode. Otras entidades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de hemangioendotelioma epiteliode son el mioepitelioma, el sarcoma epiteliode, incluso algunas formas de melanoma maligno y de un tumor cutáneo mixto, así como el condrosarcoma mixoide extraesquelético, el liposarcoma mixoide y los carcinomas metastásicos.⁷⁻⁹

El abordaje terapéutico del hemangioendotelioma epiteliode suele ser quirúrgico, siempre con amplios márgenes de tejido sano dada su naturaleza infiltrativa e invasiva (**Figura 6**). El tratamiento coadyuvante con radioterapia no se recomienda debido a su aparente comportamiento de "bajo grado". Se publicó un reporte de manejo exitoso con quimioterapia (con infusión de adriamicina) de un tumor hepático con afectación esplénica y peritoneal.¹⁰



Figura 6. Dedo pulgar de la mano derecha libre de lesión tres meses después de la escisión quirúrgica asistida con láser de CO₂.

La escisión de adenopatías regionales sí se recomienda porque éstas constituyen el territorio más frecuente de metástasis. Algunos autores señalan que en su experiencia estos tumores no deben ser subestimados, porque algunos casos suelen comportarse de manera muy agresiva, por lo que se requiere vigilancia cercana de los pacientes con el fin de detectar a tiempo posibles recidivas o metástasis.⁸

REFERENCIAS

1. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982;50:970-981.
2. Bollinger BK, et al. Epithelioid hemangioendothelioma with multiple site involvement. Literature review and observations. *Cancer* 1994;73:610-615.
3. Mentzel T, et al. Epithelioid hemangioendothelioma of skin and soft tissues: clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:363-374.
4. Quante M, et al. Epithelioid hemangioendothelioma presenting in the skin: a clinicopathologic study of eight cases. *Am J Dermatopathol* 1998;20:541-546.
5. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma. A vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982;50:970-982.

6. Weiss SW, et al. Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin Diagn Pathol* 1986;3:259-287.
7. Cassarino D [Ed]. *Neoplastic Dermatopathology*. 1ª ed. Amirsys Publishing Inc. Canadá 2012.
8. Hernández Pérez M, Paniz Mondolfi A. Hemangioendotelioma epitelioides. *Dermatol Venez* 2013;51(2):62-65.
9. Solís-García E y col. Nódulo angiomatoso epitelioides cutáneo. Variante superficial y extrafacial de hemangioma epitelioides? *Rev Esp Patol* 2006;39:59-62.
10. Idilman R, et al. Successful medical treatment of an epithelioid hemangioendothelioma of liver. *Oncology* 1997;54:171-175.



Síndrome DRESS

DRESS syndrome.

María Mercedes Fernández-Reyes,¹ Arturo Ramírez-Rosales,² Israel Guerrero-Izaguirre,² Alicia López-Romo²

Resumen

El síndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), también llamado síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (*drug-induced hypersensitivity syndrome, DiHS*), es una reacción severa a fármacos que se distingue por erupción cutánea, fiebre, linfadenopatía, afectación de múltiples órganos, eosinofilia y linfocitos atípicos. El hígado, el corazón, los riñones y los pulmones son los más afectados. Comunicamos el caso de una paciente de 50 años de edad con esta enfermedad y se revisan los criterios diagnósticos, de tratamiento y de pronóstico.

PALABRAS CLAVE: Síndrome DRESS; síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos; reacción a fármacos; erupción cutánea; eosinofilia.

Abstract

DRESS syndrome (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), also called drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS), is a severe drug reaction that is characterized by rash, fever, lymphadenopathy, multi-organ impairment, eosinophilia and atypical lymphocytes. Liver, heart, kidneys and lungs are the most affected. We report the case of a 50-old-year woman with this illness, and diagnostic criteria, treatment and prognosis are reviewed.

KEYWORDS: DRESS syndrome; Drug-induced hypersensitivity syndrome; Drug reaction; Rash; Eosinophilia.

¹ Dermatología, CDEM Centro Dermatológico y Medicina Estética, Monterrey, Nuevo León, México.

² Medicina Interna, Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: febrero 2018

Aceptado: mayo 2018

Correspondencia

María M Fernández Reyes
cdem.dermatologia@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Fernández-Reyes MM, Ramírez-Rosales A, Guerrero-Izaguirre I, López-Romo A. Síndrome DRESS. Dermatol Rev Mex. 2018 noviembre-diciembre;62(6):522-528.

ANTECEDENTES

El síndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), también llamado síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (*drug-induced hypersensitivity syndrome, DiHS*),¹ es una reacción severa a fármacos que se caracteriza por erupción cutánea, fiebre, linfadenopatía, afectación de múltiples órganos, eosinofilia y linfocitos atípicos, que aparece en las primeras 12 semanas de iniciado el tratamiento farmacológico y la posible persistencia y progresión de los síntomas a pesar de suspender el medicamento.¹⁻⁵ La tasa de mortalidad varía alrededor de 10 a 30%, la mayoría por daño hepático, que muestra infiltrado eosinofílico.³ La incidencia estimada de este síndrome es de 1:1000 a 1:10,000 exposiciones a medicamentos.⁴ Los anticonvulsivos aromáticos (fenitoína, fenobarbital, carbamacepina) y sulfonamidas son la causa más común del síndrome DRESS.³ Sin embargo, una gran variedad de fármacos, especialmente lamotrigina, alopurinol, AINES, captopril, calcioantagonistas, mexiletina, fluoxetina, dapsona, terbinafina, metronidazol, minociclina y antirretrovirales se han relacionado con esta enfermedad.^{3,6}

Se comunica un caso clínico atendido en un hospital privado en Monterrey, Nuevo León.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 50 años de edad, hispana, con depresión mayor en tratamiento psiquiátrico iniciado un mes antes de llegar a nuestro servicio, basado en alprazolam, fluoxetina, lamotrigina, carbamacepina, gabapentina y sertralina. Inició su padecimiento actual tres semanas antes de su ingreso, al padecer un cuadro infeccioso de las vías respiratorias superiores; que fue tratado con ibuprofeno y amoxicilina añadidos al tratamiento de base. Tres días posteriores al inicio del antibiótico aparecieron

lesiones cutáneas diseminadas no especificadas y prurito en el tronco y las extremidades. Fue tratada sintomáticamente con dexametasona intramuscular como dosis única con alivio parcial de los síntomas sin la suspensión de los fármacos mencionados. Siete días después aparecieron nuevamente las lesiones cutáneas con mayor severidad con aumento de la superficie corporal afectada y escasa respuesta a una segunda dosis de dexametasona; se agregó fiebre, debilidad, astenia, hipodinamia e hiporexia. A su ingreso en el servicio de urgencias se encontraba alerta, orientada en tiempo, lugar y espacio, fiebre de 39°C, con deshidratación moderada, taquicardia, hipotensa y con lesiones cutáneas caracterizadas por exantema máculo-papular en 50% de la superficie corporal, en la piel cabelluda, la cara, el cuello, el tronco, el abdomen y las extremidades (**Figura 1**). La faringe mostraba importante hiperemia de mucosa y lesiones



Figura 1. Se aprecia la extensión de la lesión dérmica que afecta cerca de 80% de la superficie corporal.

descamativas en la comisura labial, compatible con queilitis. Los pulmones con murmullo vesicular bilateral, sin estertores ni sibilancias; ruidos cardiacos rítmicos de buena intensidad sin fenómenos agregados; abdomen con peristalsis normal, blando, sin organomegalias palpables. Los estudios de inicio mostraron leucocitos de 12,960/mm³, eosinofilia con 1944 células/mm³ totales, linfocitos atípicos de 1166/mm³; perfil bioquímico con alteración de la función hepática (**Figura 2**) con aspartato aminotransferasa (AST) de 294 UI/L, alanino aminotransferasa (ALT) de 396 UI/L, fosfatasa alcalina (FA) 294 UI/L, lactato deshidrogenasa (LDH) 1400 UI/L y gamma-glutamyl-transpeptidasa (GGT) 266; bilirrubinas, proteínas y el resto del perfil bioquímico estaban dentro de rangos normales. Al ingreso se inició el tratamiento farmacológico con cetirizina, ranitidina e hidrocortisona. Durante las primeras 48 horas la paciente se encontraba hemodi-

námicamente estable, pero con persistencia y aumento de lesiones dermatológicas a pesar del tratamiento inicial, mínima variación de la biometría hemática con aumento de la leucocitosis, persistencia de los linfocitos atípicos, sin afección a las otras líneas celulares, con aumento progresivo de transaminasas con AST 370 UI/L, ALT 478 UI/L, FA 425 UI/L, LDH 1170 UI/L y GGT 400 UI/L. Se integró al caso el servicio de Dermatología, que inició tratamiento con dexametasona sistémica a razón de 8 mg IV c/8 h, con suspensión de hidrocortisona y medidas locales de fomentos con sulfato de cobre, humectación en la piel y la mucosa oral. Se realizaron estudios complementarios, radiografía posteroanterior de tórax que mostró proceso bronquítico agudo y el ultrasonido de abdomen total reveló indicios de serositis hepática y derrame pleural derecho no visible en la radiografía. Al sexto día tuvo exacerbación de la erupción dérmica con exan-

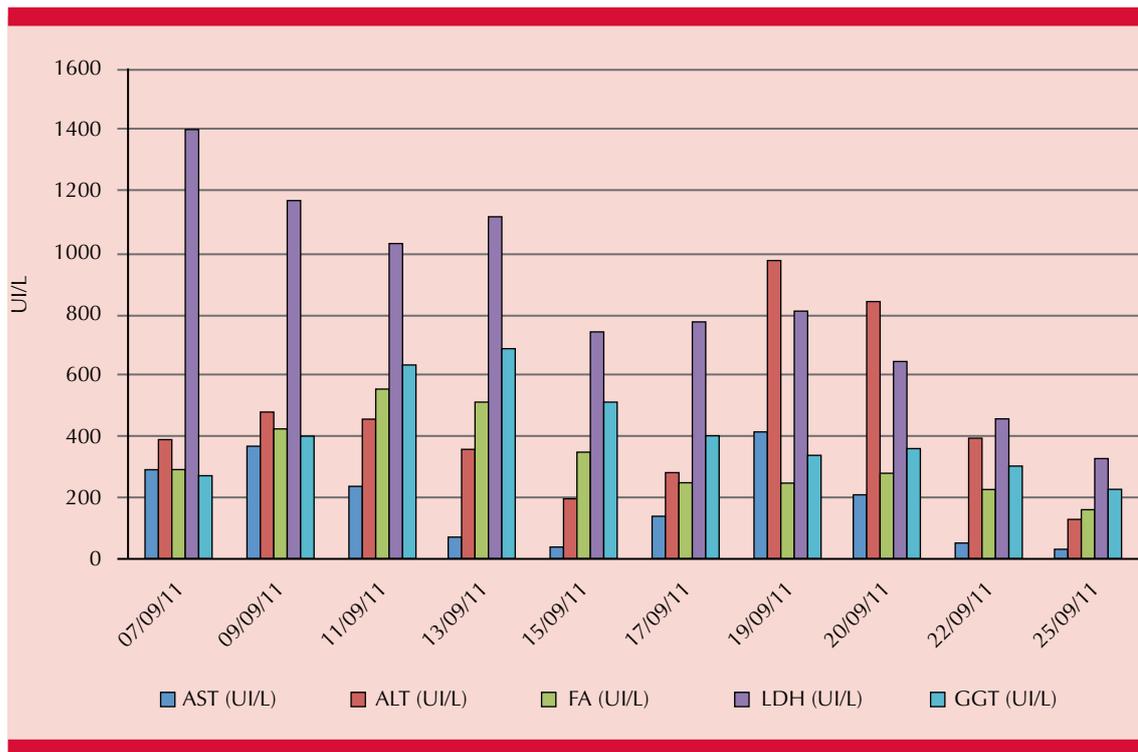


Figura 2. Evolución bioquímica.

tema máculo-papular en 80% de la superficie corporal, sin afectar las palmas y las plantas, con aumento de la queilitis y se inició tratamiento con evastina a dosis de 10 mg/día VO y ciclos de metilprednisolona a razón de 250 mg/día IV, durante tres días, con retiro de dexametasona, con alivio de los síntomas. Al día 9 se encontró leucocitosis con neutrofilia y persistencia de los linfocitos atípicos, eutérmica, las pruebas de funcionamiento hepático se orientaron hacia la mejoría por disminución del patrón hepatocelular, con mantenimiento de GGT y fosfatasa alcalina sin relación con las bilirrubinas. La biopsia de piel reportó solamente infiltrado inflamatorio inespecífico en la dermis papilar con infiltrados perivasculares, compatible con una reacción exantemática a medicamentos (**Figura 3**). Posterior a ciclos de metilprednisolona se inició esquema de glucocorticoide con deflazacort a dosis terapéutica con alivio progresivo del cuadro clínico, marcada disminución de las enzimas hepáticas más disminución de leucocitosis y cese de leucocitos atípicos. Sin embargo, a los 12 días de internamiento, experimentó nueva elevación de las transaminasas de 10 a 12 veces

su valor máximo, se interconsultó con el servicio de Hepatología y se agregó como tratamiento coadyuvante pentoxifilina más lactulosa, cuidar de hepatotóxicos, se aumentó deflazacort a dosis de 60 mg/día; la mejoría clínica persistió con gran remisión de las lesiones dérmicas, las últimas en mejorar fueron las lesiones del tórax anterior y el abdomen. Finalmente, a los 18 días de hospitalización la paciente egresó con disminución progresiva de las enzimas hepáticas y mejoría general, y con esteroides orales a razón de 50 mg VO/día, con disminución progresiva durante cuatro semanas.

DISCUSIÓN

La patogénesis del síndrome DRESS aún no está bien entendida; diferentes mecanismos se han implicado en su aparición, que incluyen defectos en la desintoxicación que crean metabolitos reactivos con la consecuente activación inmunológica y aparición de la reacción inflamatoria con predominio de formación de interleucina 5 (IL-5), lo que promueve la infiltración del tejido por eosinófilos, acetilación lenta, reactivación

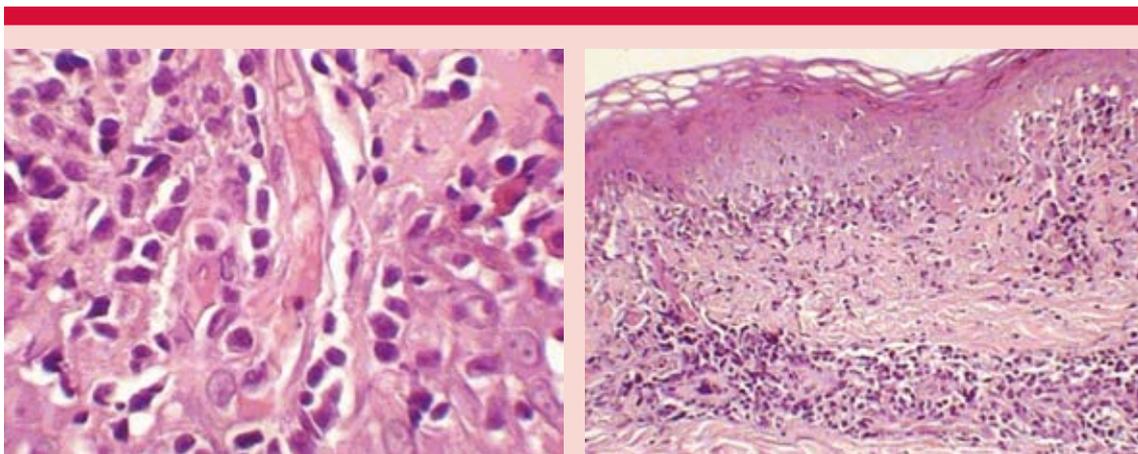


Figura 3. Biopsia de piel. Se observa el epitelio plano estratificado con queratinización, en cuyo espesor se observan queratinocitos apoptóticos aislados y cuya capa basal muestra un cambio vacuolar y espongirosis moderada que se extiende de una a dos capas por encima de este nivel. Concomitante con estas alteraciones se observa infiltrado inflamatorio conformado por linfocitos atípicos, que también se localiza alrededor de los plexos vasculares superficiales. Esta imagen histopatológica es compatible con una reacción exantemática a fármacos.

del virus de Epstein-Barr y el virus del herpes humano (HHV) 4, 6 y 7.³⁻⁶

El diagnóstico del síndrome DRESS es un reto debido al patrón de erupción cutánea y la afectación de diversos órganos. En un esfuerzo para definir el diagnóstico del síndrome se desarrolló el sistema de puntuación RegiSCAR (*Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction*),^{5,7} que constituye un registro europeo de la severidad de las reacciones adversas cutáneas que incluye el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada y síndrome DRESS. Uno de los objetivos de este registro es delinear cada una de estas reacciones como entidades distintas. En este caso, la puntuación RegiSCAR se diseñó para graduar los casos de síndrome DRESS como “no es caso,” “posible,” “probable” o “definitivo” (**Cuadro 1**).

La paciente del caso comunicado, con base en esta clasificación, es definitivamente un caso de síndrome DRESS. El tratamiento de esta enfermedad comienza por la suspensión de todos los fármacos y es la única medida no disputada debido a que reduce la tasa de mortalidad y complicaciones, como el síndrome de Steven-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.³ Este proceso tiene vital importancia debido a la patogénesis del síndrome DRESS y se sostiene la teoría de la acumulación de metabolitos tóxicos.⁸

El control de la fiebre debe basarse en antipiréticos para reducir sus efectos y el cuidado de la piel puede incluir esteroides tópicos para disminuir los síntomas.^{9,10} En caso de haber dermatitis exfoliativa, el principio básico del tratamiento comprende el protocolo de los pacientes por quemaduras basado en el control de la temperatura ambiental, corrección hidroelectrolítica, soporte nutricional y prevención de la sepsis.¹¹

Los esteroides sistémicos pueden reducir los síntomas de las reacciones por hipersensibilidad retardada, se sabe que inhiben la producción de interleucina 5 (IL-5) y el reclutamiento de eosinófilos.^{3,9,11} Las recaídas se han descrito en reportes de casos independientes y se han relacionado con la disminución o suspensión de los mismos.³ Algunos autores sugieren su administración cuando hay daño de uno o más órganos.^{3,11} Aunque los beneficios de otras medidas inmunomoduladoras, como la plasmaféresis y la administración de inmunoglobulina intravenosa, no se han evaluado en ensayos clínicos controlados,^{11,12} el uso de ambas ha mostrado beneficio principalmente en la recurrencia del síndrome DRESS.^{6,11-13}

Las causas comunes de mortalidad del síndrome DRESS son principalmente las relacionadas con hepatotoxicidad y miocarditis.¹⁴

CONCLUSIONES

Se corroboró por criterios el síndrome DRESS en una paciente con polifarmacia previa, confirmada con biopsia de piel más insuficiencia hepática que respondió al tratamiento establecido. Hubo notable alivio de las lesiones de piel y mejoría de las enzimas hepáticas posterior a pulsos de metilprednisolona en este caso con lesiones en 80% de la superficie corporal, aunque después hubo recaída de la insuficiencia hepática que amenazaba la salud y la vida de la paciente, que respondió al aumento de los esteroides orales. Por último, concluimos que la piedra angular del tratamiento fueron los glucocorticoides sistémicos más la terapia coadyuvante en forma tópica y sistémica y administrar sólo los medicamentos indispensables. En la actualidad la paciente está asintomática y sin secuelas. Es importante el diagnóstico temprano y el manejo interdisciplinario para obtener un buen resultado en beneficio de los pacientes.

Cuadro 1. Sistema de puntuación para clasificar los casos de síndrome DRESS: definitivo, probable, posible o no es caso

Puntuación	-1	0	1	2
Fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	No/D	Sí		
Crecimiento de ganglios linfáticos		No/D	Sí	
Eosinofilia		No/D		
Eosinófilos			$0.7-1,499 \times 10^3/\text{mm}^3$	$\geq 1.5 \times 10^3/\text{mm}^3$
Eosinófilos, si leucocitos $< 4.0 \times 10^3/\text{mm}^3$			10-19.9%	$\geq 20\%$
Linfocitos atípicos		No/D	Sí	
Daño a la piel				
Extensión del exantema en piel		No/D	$> 50\%$	
Exantema en piel sugerente de síndrome DRESS	No	D	Sí	
Biopsia sugerente de síndrome DRESS	No	Sí/D		
Órgano afectado*				
Hígado		No/D	Sí	
Riñón		No/D	Sí	
Músculo/corazón		No/D	Sí	
Páncreas		No/D	Sí	
Otro órgano		No/D	Sí	
Alivio ≥ 15 días	No/D	Sí		
Evaluación de otras causas potenciales				
Anticuerpos antinucleares				
Hemocultivo				
Serología para HAV/HBV/HCV				
<i>Chlamydia/Mycoplasma</i>				
Si ninguno positivo y ≥ 3 de los mencionados negativos			Sí	

DRESS: *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; D: desconocido/no clasificable; HAV: virus de hepatitis A; HBV: virus de hepatitis B; HCV: virus de hepatitis C.

* Después de la exclusión de otra causa: 1, un órgano; 2, dos o más órganos.

Puntuación final: < 2 , no es caso; 2-3, posible caso; 4-5, probable caso; > 5 , caso definitivo.

Tomado de la referencia 7.

REFERENCIAS

- Ben m'rad M, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine* 2009;88:131.
- Fleming P, et al. The DRESS syndrome: The great clinical mimicker. *Pharmacotherapy* 2011;31(3):332.
- Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS Syndrome): An Update. *Dermatology* 2003;206:353-356.
- Fiszenson-Albala F, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003;149:1018-1022.
- Cacoub P, et al. The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med* 2011;124:588-597.
- Lee JH, et al. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs. *J Korean Med Sci* 2008;23:521-525.
- Kardaun SH, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:609-611.
- Sullivan JR, et al. The drug hypersensitivity syndrome: What is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001;137:357-364.
- Knowles M, et al. Serious dermatologic reactions in children. *Curr Opin Pediatr* 1997;9:388-395.

10. Roujeau JC. Treatment of severe drug eruptions. *J Dermatol* 1999;26:718-722.
11. Knowles SR, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. Incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999;21(6):489-501.
12. Nithya JG, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4(3):571-581.
13. Kano Y, et al. Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Toxicology* 2005;209:165-7.
14. Shaughnessy KK, et al. Mynociline-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome with persistent myocarditis. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(2):315-8.



Carcinoma basocelular inducido por radioterapia para prevención de cicatrices queloides

Basal cell carcinoma induced by radiotherapy for preventing keloids.

Nelly Alejandra Espinoza-González,^{1,2} Andrés Remigio González-González,³ Remigio Francisco González-Soto¹

Resumen

Las cicatrices queloides han sido un reto terapéutico para los dermatólogos y existe una amplia variedad de opciones terapéuticas con resultados variables. Una de estas opciones prescrita desde principios del siglo XX es la radioterapia, aunque el tipo de radiación y la dosis óptima podían variar incluso a dosis que en la actualidad consideraríamos inadecuadas o excesivas. Está bien establecido el efecto potencial carcinogénico de la radiación, aunque sólo se ha reportado un caso de carcinoma basocelular asociado directamente con la administración de radioterapia para el tratamiento de cicatrices queloides. Se comunica el caso de una paciente de 58 años de edad que fue tratada en cinco ocasiones para prevención de cicatriz queloide hacía 37 años y que recientemente notó tres neoformaciones por arriba de la cicatriz de la cesárea, compatibles con carcinoma basocelular.

PALABRAS CLAVE: Cicatriz queloide; carcinoma basocelular; radiación; carcinogénesis; cáncer de piel.

Abstract

Keloid scars have always represented a therapeutic challenge for the dermatologist. There is a wide variety of therapies with variable outcomes. One of these options that have been used since early 20th century is radiotherapy, although the type of radiation and optimal dose could vary even to doses that we could nowadays consider inappropriate or excessive. It is well established the potential carcinogenetic risk of radiation, but there is just one case of basal cell carcinoma published in the literature directly associated with the use of radiotherapy for keloid scar. We report the case of a 58 year-old female that received 5 sessions of radiotherapy to prevent keloid scars 37 years ago and recently noticed 3 lesions above C-section scar compatible with basal cell carcinoma.

KEYWORDS: *Keloid scars; Basal cell carcinoma; Radiation; Carcinogenesis; Skin cancer.*

¹ Centro de Dermatología de Monterrey.

² Centro de Especialidades Médicas, SNTE Sección 50.

³ Residente de Dermatología, Instituto Dermatológico de Jalisco.

Recibido: marzo 2018

Aceptado: junio 2018

Correspondencia

Nelly Alejandra Espinoza-González
dermanelly@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Espinoza-González NA, González-González AR, González-Soto RF. Carcinoma basocelular inducido por radioterapia para prevención de cicatrices queloides. *Dermatol Rev Mex.* 2018 noviembre-diciembre;62(6):529-532.

ANTECEDENTES

Las cicatrices queloides han sido un reto terapéutico para los dermatólogos y existe una amplia variedad de opciones terapéuticas con resultados variables. La radiación se ha usado ampliamente como tratamiento de diversos tipos de dermatosis, la mayor parte de las veces empíricamente porque no existían protocolos estandarizados a seguir, ni se conocían sus efectos secundarios a largo plazo.¹ En la actualidad, se ha demostrado el efecto carcinogénico de la radiación y existe preocupación por los efectos de la misma en los pacientes que fueron tratados en el pasado por dermatosis benignas.^{2,3} Existen pocos reportes de la aparición de carcinoma basocelular posterior a radiación porque, de hecho, la radioterapia está indicada en el tratamiento de tumores malignos de piel, incluido el carcinoma basocelular.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 58 años de edad, que acudió a consulta por tener tres neoformaciones sobre la cicatriz de cesárea. Refirió que comenzó hacía 10 años como una ulceración sobre una base eritematosa, que era asintomática hasta hacía dos años que manifestó prurito.

En el interrogatorio la paciente refirió que hacía 37 años tuvo una cicatriz queloide posterior a una apendicectomía. Un año después, posterior a una cesárea, se le indicó radiación local (tipo y dosis no especificada) durante cinco días consecutivos sobre la herida quirúrgica como profilaxis de cicatrización queloide. La paciente refirió que fue sometida al mismo procedimiento 3 y 7 años después por cirugías similares.

A la exploración física se observaron tres neoformaciones sobre la cicatriz de la cesárea. La primera estaba del lado izquierdo de la cicatriz,

de 2 x 1 cm de tamaño, sobre una base eritematoviolácea, con áreas pigmentadas color marrón oscuro en el centro y la periferia, ulcerado en su límite inferior, superficie descamativa y de bordes irregulares (**Figura 1**). La segunda estaba a un lado de la primera, de 0.5 cm de diámetro, centro eritematoso, de pigmento marrón oscuro en la periferia, y la tercera del lado derecho de la cicatriz de 1 cm de diámetro de las mismas características (**Figura 2**).

Se realizó biopsia por escisión de las tres neoformaciones con márgenes de 4 mm, que fue realizada sin complicaciones. Las muestras fueron enviadas para su evaluación y el estudio histopatológico reportó en las tres lesiones proliferación de nidos y bandas alargadas de células basaloides de núcleo redondo, con disposición en empalizada de las células periféricas y retracción del tejido conectivo que lo rodeaba, lo que correspondió a un carcinoma basocelular superficial multifocal. Se reportaron lecho y bordes libres de tumor (**Figuras 3 y 4**).



Figura 1. Neoformación de 2 x 1 cm sobre una base eritematoviolácea, con pigmento marrón oscuro en el centro y periferia, ulcerado en su límite inferior, con superficie descamativa y de bordes irregulares.



Figura 2. Neoformación ligeramente elevada de 1 cm de diámetro con bordes pigmentados color marrón y centro eritematoso con bordes irregulares.

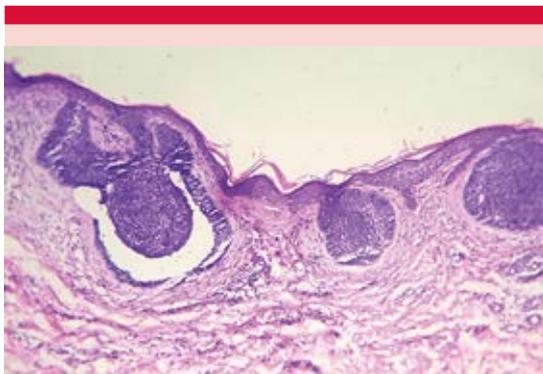


Figura 3. Histopatología. Tinción H & E 0X. Se observan nidos y bandas alargadas de células basaloideas de núcleo redondo, con disposición en empalizada de las células periféricas y retracción del tejido conectivo.

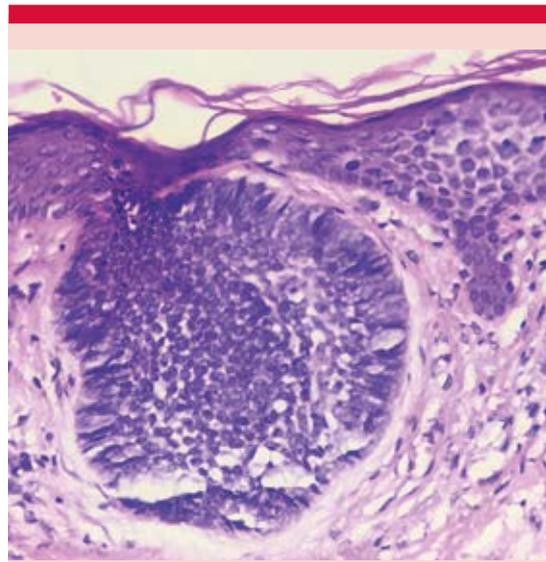


Figura 4. Histopatología. Tinción H & E 40X. Nido con de células basaloideas con bandas alargadas y núcleo redondo, con disposición en empalizada.

DISCUSIÓN

Las cicatrices queloides son tumores que resultan de la sobreproducción de colágeno por los fibroblastos en el proceso de cicatrización, posterior a una lesión en la piel, en pacientes con cierta predisposición.⁴ Las cicatrices queloides son la enfermedad benigna más comúnmente tratada con radioterapia, esto debido a que es resistente a la mayor parte de las opciones terapéuticas.⁵ Desde principios del siglo pasado se han administrado diferentes tipos de radioterapia para el tratamiento de cicatrices queloides como monoterapia o combinada con terapia coadyuvante o posterior a una cirugía. La radioterapia se introdujo como tratamiento de cicatrices queloides en 1906, aunque más de 100 años después aún existe debate acerca si es un tratamiento seguro.⁶

Se ha demostrado que la radiación ionizante implica riesgo de carcinogénesis, como el incremento en cáncer de mama en pacientes que recibieron radiación posparto para tratar la mastitis y la

existencia de malignidades secundarias cuando se administra en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, seminomas testiculares y cáncer de mama, entre otros.⁵ Sin embargo, a pesar de los riesgos potenciales, en el pasado existían pocos reportes en la bibliografía de malignidades vinculadas con el tratamiento de cicatrices queloides con radioterapia. De hecho, Borok y su grupo, en 1988, reportaron 0% de tasa de carcinogenicidad en un estudio de 393 queloides tratados con radiación, lo que levantó sospechas por la metodología del diseño del estudio.⁷

El carcinoma basocelular es el cáncer más frecuente en adultos, pero sólo se han reportado pocos casos de cáncer de piel posterior a radioterapia en tratamiento de cicatrices queloides y sólo uno de carcinoma basocelular.³ En 1953, Horton y colaboradores reportaron el caso de una paciente de 40 años de edad que recibió radioterapia sin especificar, posterior a la escisión de cicatrices queloides en el labio inferior y la barbilla. Diez años después del tratamiento con radiación se le detectó un carcinoma basocelular sobre una recidiva de cicatriz queloide.⁸

La paciente del caso comunicado tenía tres carcinomas basocelulares adyacentes a la cicatriz de cesárea, 26 años después de que recibió su última radioterapia contra las cicatrices queloides. Debido al tipo de carcinoma basocelular reportado en el diagnóstico histopatológico (multifocal), debemos considerar que la paciente puede padecer nuevas lesiones.

Este caso ilustra cómo en ocasiones podemos abusar de las nuevas tecnologías sin pensar en las consecuencias a futuro. En la actualidad sabemos que la mejor manera de practicar la medicina es usando la medicina basada en evidencia y el seguimiento estrecho de nuestros pacientes.⁹

Las cicatrices queloides continúan siendo un reto terapéutico y diferentes alternativas han comprobado su efectividad, incluyendo a la radioterapia a dosis adecuadas, ya sea como monoterapia, terapia coadyuvante o posterior a escisión quirúrgica idealmente dentro de las primeras 24 horas.^{3,10-13}

REFERENCIAS

1. Cheraghi N, et al. Radiation therapy for the adjunctive treatment of surgically excised keloids: a review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017 Aug;10(8):12-15.
2. McKeown SR, et al. Radiotherapy for benign disease; assessing the risk of radiation-induced cancer following exposure to intermediate dose radiation. *Br J Radiol* 2015;88(1056):20150405.
3. Ogawa R, et al. Is radiation therapy for keloids acceptable? The risk of radiation-induced carcinogenesis. *Plast Reconstr Surg* 2009 Oct;124(4):1196-201.
4. Hsu CK, et al. Mechanical forces in skin disorders. *J Dermatol Sci* 2018 Mar 8. pii: S0923-1811(18)30129-4. [Epub ahead of print]
5. Botwood N, et al. The risks of treating keloids with radiotherapy. *Br J Radiol* 1999;72:1222-1224.
6. De Bearman R, et al. Cheloides desmaqueuses. *Ann Dermatol Syphilol (Paris)* 1906;7:151.
7. Borok TL, et al. Role of ionizing irradiation for 393 keloids. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:865-70.
8. Horton CE, et al. Malignant change in keloids. *Plast Reconstr Surg* 1953;12:86-89.
9. Hortiales González AF, et al. Cochrane: evidence, effectiveness and decision-making in health. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2017 Sep-Oct;74(5):319-323.
10. Malaker K, et al. Retrospective analysis of treatment of unresectable keloids with primary radiation over 25 years. *Clin Oncol* 2004 Jun;16(4):290-8.
11. Mankowski P, et al. Optimizing radiotherapy for keloids: a meta-analysis systematic review comparing recurrence rates between different radiation modalities. *Ann Plast Surg* 2017 Apr;78(4):403-411.
12. Meaume S, et al. Management of scars: updated practical guidelines and use of silicones. *Eur J Dermatol* 2014 Jul-Aug;24(4):435-43.
13. Xu J, et al. Radiation therapy in keloids treatment: history, strategy, effectiveness, and complication. *Chin Med J* 2017;130:1715-21.

Hipertrichosis por absorción de minoxidil en paciente pediátrico

Hypertrichosis due to absorption of minoxidil in a pediatric patient.

Jesús Ancer-Arellano, César Daniel Villarreal-Villarreal, Jesús Alberto Cárdenas-de la Garza, Estefanía Boland-Rodríguez, Minerva Gómez-Flores, Jorge Ocampo-Candiani

Resumen

El minoxidil tópico es un fármaco indicado comúnmente como tratamiento de diferentes tipos de alopecias. Su mecanismo de acción es poco comprendido; sin embargo, se sabe que aumenta la fase anágena, reduce la fase telógena e incrementa el grosor de los folículos miniaturizados; además de aumentar la expresión del factor de crecimiento endotelial (VEGF) y ser regulador de canales de potasio. La hipertrichosis es el incremento de cabellos corporales por arriba de la variación normal del grupo poblacional y género. Se ha reportado como efecto secundario posterior a la administración de minoxidil en niños. Se consideran posibles causas la absorción sistémica aumentada y la mayor sensibilidad del folículo piloso a la concentración en la que se prescribe el fármaco. Se comunica el caso de una paciente de ocho años de edad con diagnóstico de hipertrichosis secundaria a la administración de minoxidil tópico. El tratamiento principal es la suspensión inmediata del medicamento. Debe tenerse especial precaución con la administración de minoxidil tópico en pacientes pediátricos.

PALABRAS CLAVE: Hipertrichosis; minoxidil; alopecia areata; niños.

Abstract

Topical minoxidil is a drug commonly prescribed as a treatment of different types of alopecias. Its mechanism of action is poorly understood; however, it is recognized that prolongs anagen phase, reduces telogen phase and increases the thickness of the miniaturized follicles; besides to intensifying the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and being a potassium channels regulator. Hypertrichosis is the increase of body hair above the normal variation of a population group, considering individuals of the same age, race and sex. It has been reported as a secondary side effect after the use of minoxidil in children. Possible causes are an increased systemic absorption and a greater sensitivity of the hair follicle to the concentration in which the drug is administered. This paper reports the case of an 8-year-old female with a diagnosis of hypertrichosis secondary to the use of topical minoxidil. The main treatment is the immediate suspension of the drug. Special caution should be exercised with the use of topical minoxidil in pediatric patients.

KEYWORDS: Hypertrichosis; Minoxidil; Alopecia areata; Child.

Universidad Autónoma de Nuevo León,
Facultad de Medicina. Servicio de
Dermatología, Hospital Universitario
Dr. José E González, Monterrey, Nuevo
León, México.

Recibido: febrero 2018

Aceptado: abril 2018

Correspondencia

Jorge Ocampo Candiani
jocampo2000@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Ancer-Arellano J, Villarreal-Villarreal CD, Cárdenas-de la Garza JA, Boland-Rodríguez E y col. Hipertrichosis por absorción de minoxidil en paciente pediátrico. Dermatol Rev Mex. 2018 noviembre-diciembre;62(6):533-537.

ANTECEDENTES

El minoxidil tópico es un fármaco ampliamente prescrito en diversas enfermedades vinculadas con caída del cabello. Su principal indicación es para el tratamiento de la alopecia androgénica; sin embargo, comúnmente se prescribe en otras afecciones.¹ Como todo fármaco, el minoxidil no queda exento de efectos adversos y la hipertriosis secundaria a su administración se ha reportado como uno de ellos.² Además, debe tenerse atención especial en pacientes pediátricos, en quienes la absorción sistémica y la sensibilidad al medicamento pueden estar aumentadas con mayor riesgo de efectos adversos.³ Se comunica un caso de hipertriosis vinculada con la administración de minoxidil tópico a 5% en una niña de ocho años de edad.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de ocho años de edad, previamente tratada con minoxidil a 5% en loción como tratamiento coadyuvante de alopecia areata, quien acudió a consulta por padecer una dermatosis diseminada a la cara, en la región malar y la frente, el cuello posterior y la espalda, caracterizada por abundantes cabellos terminales, de color negro, aumentados en grosor y de evolución aparentemente subaguda. La madre refirió haber iniciado la aplicación de minoxidil a 5% cuatro semanas previas a su consulta con aplicación de seis disparos en la piel cabelluda dos veces al día, negó la aplicación en otras zonas corporales y únicamente mencionó ligero goteo por exceso en la frente de la paciente, en quien posteriormente aparecieron cabellos color negro en la cara, la parte posterior del cuello y la espalda, que fueron aumentando progresivamente en número, tamaño y grosor (**Figuras 1 a 3**).

Se estableció el diagnóstico de hipertriosis secundaria a la administración de minoxidil tó-



Figura 1. Hipertriosis en la región frontal.

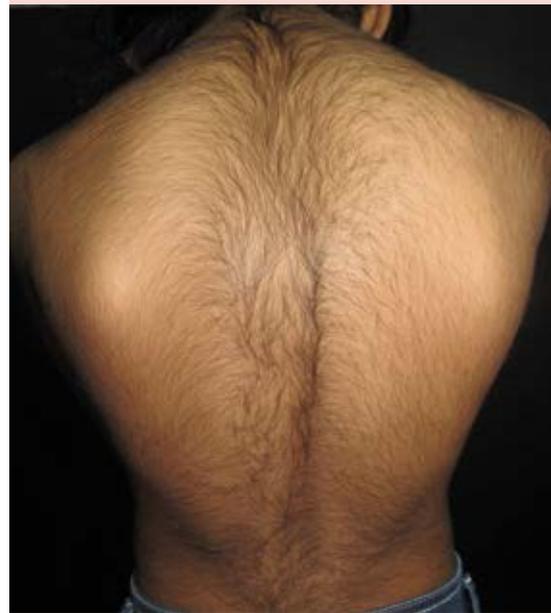


Figura 2. Hipertriosis con abundante afectación en la cara posterior del tronco.

pico. Debido a la edad de la paciente y al alivio espontáneo de esta enfermedad, se determinó como abordaje terapéutico suspender el medica-



Figura 3. Hipertrichosis en la región preauricular y el cuello.

mento, así como valorar en visitas subsecuentes tratamiento de depilación o epilación de acuerdo con la evolución.

DISCUSIÓN

La hipertrichosis se define como el incremento de cabellos corporales por arriba de la variación normal del grupo poblacional y género del paciente. Aunque los mecanismos fisiopatológicos de la hipertrichosis son poco comprendidos, se han establecido como principales factores asociados la conversión de vellos a cabellos terminales y los cambios en el ciclo del crecimiento del cabello.⁴ Hipertrichosis no es sinónimo de hirsutismo, que se define como la variación de la hipertrichosis relacionada con la existencia de cabello terminal con distribución masculina en áreas andrógeno-dependientes en pacientes femeninas.⁵

El minoxidil es un medicamento con efecto vasodilatador que originalmente se prescribió como tratamiento de la hipertensión arterial, en especial en casos severos o resistentes.^{6,7} En la bibliografía se reporta que los pacientes que recibían minoxidil como antihipertensivo padecían hipertrichosis como efecto secundario, así como el crecimiento de cabello en zonas con alopecia previa.^{8,9} Ante esta evidencia, se comenzó a prescribir minoxidil de manera tópica como tratamiento de la alopecia androgénica. En la actualidad es ampliamente indicado en todo el mundo para tratar esta afección, en la mayoría de los casos con buenos resultados.¹⁰

El mecanismo de acción del minoxidil en el ciclo del cabello es poco comprendido. Una de las principales teorías menciona que al ser un medicamento vasodilatador, induce la expresión del factor de crecimiento endotelial (VEGF), manteniendo la vascularidad e incrementando el tamaño de la papila dérmica. Además, el minoxidil modifica el ciclo folicular al incrementar la fase anágena, reducir la fase telógena y aumentar el grosor de los folículos miniaturizados. En otros mecanismos, se ha descrito una actividad reguladora de los canales de potasio.^{1,11}

Aunque la principal indicación del minoxidil tópico es como tratamiento de la alopecia androgénica, se ha prescrito como medicamento coadyuvante en otras enfermedades relacionadas con caída del cabello. En el caso de la alopecia areata, se ha demostrado efectividad variable, excepto en alopecia total o universal; sin embargo, su administración es común en la práctica dermatológica.¹² También se ha indicado en efluvio anágeno, efluvio telógeno, alopecias cicatriciales, entre otras.^{13,14}

La hipertrichosis es un efecto adverso reportado con la administración tópica de minoxidil.¹⁵ Los mecanismos propuestos señalan que sobreviene por el aumento en la absorción sistémica del

fármaco, sensibilidad aumentada del folículo piloso del paciente, así como la concentración en la que se administra. Aunque este efecto adverso es más evidente en mujeres adultas,^{2,16,17} existen varios casos reportados en la bibliografía de pacientes pediátricos, algunos de ellos con alopecia areata.^{3,18-22} En general, la absorción sistémica de minoxidil es de alrededor de 0.3 a 4.5%; sin embargo, este porcentaje puede variar entre pacientes, especialmente en niños.^{20,22}

En este caso en particular, la paciente padeció la hipertrichosis en las semanas posteriores de haber iniciado el medicamento. La existencia de cabellos terminales fue evidente en zonas alejadas al sitio de aplicación, lo que favorece la teoría del aumento de su absorción sistémica. Aunque se han reportado otros efectos adversos, como pericarditis, taquicardia, mareos o lipotimias,^{19,20} la paciente no tuvo ninguno de ellos.

Al ser la hipertrichosis reversible y de alivio espontáneo, el tratamiento principal es la suspensión inmediata del medicamento; en la mayoría de los casos con mejoría a los pocos meses.^{15,13} Otras opciones terapéuticas disponibles son la depilación mecánica, epilación con láser o electrólisis.^{1,4} Al ser una paciente pediátrica, se decidió por el tratamiento conservador y únicamente retirar la administración de minoxidil.

En conclusión, la hipertrichosis es un efecto adverso de la administración de minoxidil tópico. Aunque no se ha establecido claramente su fisiopatología, se tiene evidencia de que minoxidil afecta el ciclo del cabello promoviendo su crecimiento. Debe tenerse especial precaución en pacientes pediátricos, porque éstos pueden tener absorción sistémica y sensibilidad aumentada. Se han reportado varios casos de este padecimiento; no obstante, establecer su prevalencia en niños es complicado. El principal tratamiento es el retiro del medicamento; sin embargo, pueden prescribirse algunas otras opciones, como depi-

lación y epilación. A pesar de que el minoxidil es un medicamento de administración común en la práctica de la dermatología, se debe estar familiarizado con sus potenciales efectos adversos, con especial vigilancia en niños.

REFERENCIAS

1. Messenger AG, et al. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol* 2004;150(2):186-194.
2. Gargallo V, et al. Generalized hypertrichosis due to topical minoxidil. *Actas Dermo-Sifiliograficas* 2015;106(7):599-600.
3. Rai AK. Minoxidil-induced hypertrichosis in a child with alopecia areata. *Indian Dermatol Online J* 2017;8(2):147-148.
4. Wendelin DS, et al. Hypertrichosis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(2):161-179; quiz 180-161.
5. Hohl A, et al. Hirsutism: diagnosis and treatment. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia* 2014;58(2):97-107.
6. Mehta PK, et al. Severe hypertension. Treatment with minoxidil. *JAMA* 1975;233(3):249-252.
7. Sica DA, et al. Direct vasodilators and their role in hypertension management: minoxidil. *J Clin Hypertension* 2001;3(2):110-114.
8. Burton JL, Marshall A. Hypertrichosis due to minoxidil. *Br J Dermatol* 1979;101(5):593-595.
9. Zappacosta AR. Reversal of baldness in patient receiving minoxidil for hypertension. *N Engl J Med* 1980;303(25):1480-1481.
10. Varothai S, et al. Androgenetic alopecia: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol* 2014;15(3):217-230.
11. Lachgar S, et al. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells. *Br J Dermatol* 1998;138(3):407-411.
12. Messenger AG, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br J Dermatol* 2012;166(5):916-926.
13. Malkud S. Telogen effluvium: A review. *J Clin Diagn Res: JCDR* 2015;9(9):WE01-03.
14. Qi J, et al. An overview of alopecias. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2014;4(3).
15. Gonzalez M, et al. Generalized hypertrichosis after treatment with topical minoxidil. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(2):157-158.
16. Peluso AM, et al. Diffuse hypertrichosis during treatment with 5% topical minoxidil. *Br J Dermatol* 1997;136(1):118-120.
17. Chellini PR, et al. Generalized hypertrichosis induced by topical minoxidil in an adult woman. *Int J Trichology* 2015;7(4):182-183.

18. Guerouaz N, et al. Minoxidil induced hypertrichosis in children. Pan African Medical J 2014;18:8.
19. Verma SB. Minoxidil-induced hypertrichosis in a 4-year-old child. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2016;82(3):304-305.
20. Claudet I, et al. Minoxidil topical solution: an unsafe product for children. Pediatr Emergency Care 2015;31(1):44-46.
21. Herskovitz I, et al. Minoxidil induced hypertrichosis in a 2 year-old child. F1000Research 2013;2:226.
22. Rampon G, et al. Infantile generalized hypertrichosis caused by topical minoxidil. An Bras Dermatol 2016;91(1):87-88.

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.



Sarcoma de Kaposi clásico

Classic Kaposi's sarcoma.

Cipactli Ariel Navarro-Hernández,¹ Abril Sandoval-Contreras,¹ María de las Mercedes Hernández-Torres,² Remigio Francisco González-Soto,³ Conrado Romo-Sánchez¹

Resumen

El sarcoma de Kaposi es un tumor maligno originado en el endotelio vascular, relacionado con la infección por el herpes virus humano 8; la variedad clásica es distinta en sus características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas respecto del tipo epidémico. Se describen dos casos prototípicos de sarcoma de Kaposi clásico en varones con lesiones características.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma de Kaposi; herpesvirus humano 8; tumor vascular.

Abstract

Kaposi's sarcoma is a malignant tumor originated in vascular endothelium related to infection with human herpesvirus 8. The classic variety differs in its clinical, epidemiological and therapeutic characteristics with respect to the epidemic type. We report two prototypical cases in men with classic Kaposi's sarcoma.

KEYWORDS: *Kaposi's sarcoma; Herpesvirus 8, Human; Vascular tumor.*

¹ Dermatólogo.

² Dermatopatóloga.

Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Guadalajara, Jalisco, México.

³ Dermatólogo y Maestro en Salud Pública, Centro de Dermatología de Monterrey, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: marzo 2018

Aceptado: junio 2018

Correspondencia

Cipactli Ariel Navarro Hernández
cipactli@outlook.com

Este artículo debe citarse como

Navarro-Hernández CA, Sandoval-Contreras A, Hernández-Torres MM, González-Soto RF, Romo-Sánchez C. Sarcoma de Kaposi clásico. Dermatol Rev Mex. 2018 noviembre-diciembre;62(6):538-542.

ANTECEDENTES

Descrito por primera vez por el dermatólogo Moritz Kaposi en 1872,¹ el sarcoma de Kaposi es un tumor maligno de bajo grado que se origina en el endotelio vascular.² Puede afectar la piel, las mucosas y algunas vísceras.³ Se ha identificado al herpes virus humano 8 (HHV8) como facilitador de esta enfermedad al modificar la regulación de genes vinculados con su patogénesis.^{4,5} Algunos autores consideran esta enfermedad una hiperplasia más que una neoplasia verdadera; sin embargo, su comportamiento biológico y la clonalidad celular apoyan más a esta última.² Es reconocida como una neoplasia definitoria de SIDA, lo que en últimos tiempos ha denotado mayor atención a su asociación con esta última. Se incluye en la clasificación a las formas de sarcoma de Kaposi clásico, endémico, iatrogénico y epidémico.^{6,7}

El sarcoma de Kaposi clásico afecta con mayor frecuencia a varones entre la quinta y séptima décadas de la vida, sobre todo en sujetos de ascendencia mediterránea, judíos y del este de Europa, aunque se manifiesta en todos los grupos étnicos.⁶ Se cree que el origen del tumor son células progenitoras endoteliales y mononucleares circulantes en sangre; en ellas la infección por HHV8 reprograma las células endoteliales del huésped que empiezan a parecerse al endotelio de linfáticos, aumentando la regulación de genes asociados, como el receptor endotelial de vasos linfáticos tipo 1 (LYVE1), podoplanina y factor de crecimiento vascular endotelial tipo 3 (VEGFR3).^{4,5} Por sí sola la infección por HHV8 es insuficiente para la aparición del sarcoma de Kaposi; se requiere algún grado de disfunción inmunitaria del huésped, algún cofactor y un ambiente local inflamatorio.²

En términos clínicos se manifiesta como máculas o nódulos que pueden confluir hasta formar placas, predominantemente en las extremidades

inferiores. Pueden ser asintomáticas, producir dolor o ulcerarse y sangrar. Es frecuente la afectación a sitios como la boca o el tubo gastrointestinal, así como los pulmones.⁶ La imagen histopatológica característica es similar en todas las formas de sarcoma de Kaposi.⁷ En la fase temprana o de parches, se caracteriza por células delgadas endoteliales que disecan la dermis. Ocasionalmente se observan vasos proliferantes ramificados que rodean vasos ectásicos más grandes y anexos cutáneos, produciendo el conocido signo del promontorio. Con frecuencia se observan escasas células inflamatorias, eritrocitos extravasados y macrófagos cargados de hemosiderina. El estadio de placas se caracteriza por la proliferación de vasos sanguíneos y células ahusadas, que afectan mayormente la dermis y ocasionalmente la hipodermis. Las lesiones tumorales bien desarrolladas de sarcoma de Kaposi consisten en varios fascículos de estas células ahusadas tumorales, inmersas en un infiltrado inflamatorio compuesto de linfocitos, células plasmáticas y células dendríticas.^{3,7} Por medio de inmunohistoquímica con el antígeno nuclear asociado con la latencia 1 (LNA-1) es posible reconocer al HHV8 en los núcleos de células tumorales.⁴ Debe considerarse excluir infección por VIH/SIDA y extensión a otros órganos.⁶

El tratamiento es variado y depende de la extensión del cuadro, las comorbilidades y la experiencia terapéutica.⁸ En cuanto al tratamiento, se menciona la extirpación quirúrgica o criocirugía, que están indicadas sólo en lesiones que alteran la cosmética, para paliar los síntomas del paciente y detener el crecimiento tumoral.⁹ La radioterapia no se ha aprobado para el tratamiento del sarcoma de Kaposi clásico. La quimioterapia con doxorubicina pegilada o paclitaxel muestran efectividad en las lesiones viscerales y las cutáneas inhibiendo el crecimiento y la proliferación celular.¹⁰ La administración de antivirales sólo se recomienda cuando se determina infección activa por HHV8, porque en la mayoría de los

casos es inefectiva.⁸ Se ha observado involución espontánea de lesiones de sarcoma de Kaposi clásico;¹¹ hasta el momento se dispone de escasa información de la fisiopatología de este evento, se asume que un sistema inmunitario competente juega un papel importante en la posibilidad de regresión de las lesiones sin tratamiento.¹¹ En 1999 la Dirección de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó la administración de retinoides como la alitretinoína en gel 0.1% para el manejo de lesiones cutáneas localizadas de sarcoma de Kaposi porque inhiben la proliferación de células tumorales.¹⁰

El pronóstico es bueno debido a su bajo potencial de diseminación.⁶

Se comunican dos casos clínicos atendidos en el Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, en Jalisco, México.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente masculino de 78 años de edad, campesino, originario de Cocula y residente de San Martín de Hidalgo, Jalisco. Con antecedente de déficit auditivo de nacimiento, mutismo e hipertensión arterial sistémica en control adecuado. Acudió a consulta con una dermatosis de un año de evolución que afectaba la extremidad inferior izquierda, en el tobillo, el dorso y la planta del pie, constituida por múltiples neoformaciones cupuliformes y eritematovioláceas, de 0.5 a 0.8 cm de diámetro, algunas de superficie lisa y otras queratósicas, de base sésil y bordes precisos (**Figura 1**). Asintomático. Se le extirpó una de las lesiones al inicio de su padecimiento, misma que reapareció y aumentó en número, con crecimiento lento hasta el día de su consulta. Posterior a la biopsia por escisión, el estudio histopatológico mostró proliferación de células ahusadas que formaban hendiduras vasculares con eritrocitos



Figura 1. Múltiples neoformaciones cupuliformes, violáceas, en la cara interna y externa del pie.

extravasados, compatible con sarcoma de Kaposi en fase de placa. Se descartó infección por VIH y afección extracutánea. Se inició tratamiento con paclitaxel en conjunto con Oncología médica. El paciente no regresó a valoración.

Caso 2

Paciente masculino de 51 años de edad, campesino, originario y residente de La Victoria, Zacatecas. Tenía antecedente de tabaquismo, diabetes mellitus e hipertensión arterial. Acudió a consulta por padecer una dermatosis que afectaba el dorso de la mano derecha, el tercio distal de ambas piernas, el dorso del pie y las plantas, constituida por múltiples neoformaciones nodulares de 0.5 a 1 cm de diámetro, violáceas, de superficie lisa, brillante, con halo eritematovioláceo, algunas confluentes (**Figura 2**). Refirió padecer lesiones en las piernas de dos años de evolución, con extensión a la mano en los tres



Figura 2. Lesiones tipo placas y nódulos violáceos confluentes en las manos y los pies.

meses previos. Asintomático. Fue tratado con ungüentos no especificados. En la dermatoscopia se observó patrón en arcoíris y septos blanquecinos. El estudio histopatológico mostró masas de células fusiformes dispuestas en fascículos, que delimitaban hendiduras entre los haces de colágeno con extravasación de eritrocitos, atipia nuclear, mitosis y necrosis celular, integrando el diagnóstico de sarcoma de Kaposi en etapa de tumor (**Figuras 3 y 4**). Se descartó infección por VIH y afección visceral. El paciente optó por no recibir tratamiento.

DISCUSIÓN

Los pacientes descritos representan casos prototípicos de sarcoma de Kaposi clásico. En cuanto

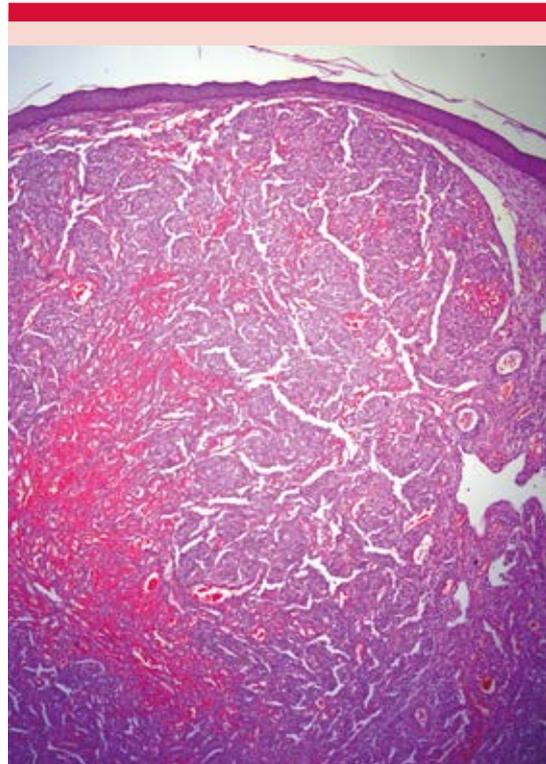


Figura 3. Corte histológico de lesión teñido con hematoxilina y eosina (10x). Se aprecian masas de células fusiformes dispuestas en fascículos con extravasación de eritrocitos.

a topografía, el sarcoma de Kaposi clásico tiene predilección por las extremidades inferiores.^{3,6,9} Llama la atención la afectación de las extremidades superiores en uno de nuestros pacientes. Mohanna y su grupo realizaron un estudio de las características clínicas y epidemiológicas del sarcoma de Kaposi clásico en Perú. Encontraron que puede afectar las extremidades superiores y el tronco en menos de 20% de los casos.¹² En el Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, en un periodo de 7 años, se encontraron 13 casos de sarcoma de Kaposi clásico, que representaron 54% del total de casos de sarcoma de Kaposi, de los que 76.9% afectó exclusivamente las extremidades inferiores, el resto tuvo lesiones en los brazos.¹³

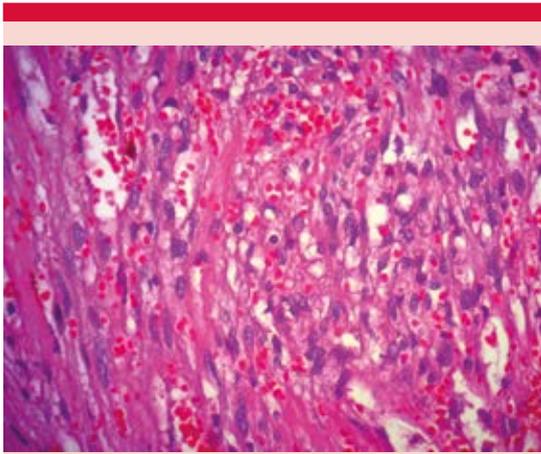


Figura 4. Detalle de corte histológico (40x). Destaca la proliferación de células ahusadas formando hendiduras vasculares con eritrocitos extravasados, atipia nuclear y abundantes mitosis.

En cuanto a la histopatología, ésta es idéntica en cualquier subtipo epidemiológico,^{2,7,9} por lo que se describen tres variantes de acuerdo con el tipo de lesiones cutáneas. Debemos considerar que las variantes histológicas del sarcoma de Kaposi se describen en un espectro de lesiones, las premalignas o *in situ* con hallazgos similares a la fase de parches del sarcoma de Kaposi; las formas anaplásicas son más comunes en pacientes con SIDA, con lesiones acrales, lo que les confiere peor pronóstico.² El aspecto clínico y la imagen histopatológica observada en los pacientes de esta comunicación evidencian tumores avanzados. Esto podría explicarse por el retraso en la búsqueda de atención médica, común en población de estrato socioeconómico bajo y al carácter indolente del padecimiento.

En ambos casos se descartó afectación visceral en el seguimiento; el tratamiento se definió tomando en cuenta la extensión de las lesiones, las comorbilidades, y la posibilidad y preferencia de los pacientes.

CONCLUSIÓN

Los casos comunicados son ilustrativos de una enfermedad poco común. En nuestra población, la afectación a las extremidades superiores por sarcoma de Kaposi clásico parece ser más frecuente. Este padecimiento requiere reconocimiento temprano para mejorar los resultados terapéuticos.

REFERENCIAS

1. Kaposi M. Idiopathisches multiples pigmentsarkom der haut. Arch Dermatol Syph 1872;4:265-273.
2. Douglas JL, et al. Kaposi's sarcoma: a model of both malignancy and chronic inflammation. Panminerva Med 2007;49(3):119-138.
3. Radu O, et al. Kaposi sarcoma. Arch Pathol Lab Med 2013;137:289-294.
4. Chang Y, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. Science 1994;266(5192):1865-1869.
5. Hong YK, et al. Lymphatic reprogramming of blood vascular endothelium by Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. Nat Genet 2004;36(7):683-685.
6. Antman K, et al. Kaposi's sarcoma. N Engl J Med 2000;342(14):1027-1038.
7. Grayson W, et al. Histological variants of cutaneous Kaposi sarcoma. Diagn Pathol 2008;3:31.
8. Akasbi Y, et al. Non-HIV Kaposi's sarcoma: a review and therapeutic perspectives. Bull Cancer 2012;99(10):92-99.
9. Curtiss P, et al. An update on Kaposi's sarcoma: Epidemiology, pathogenesis and treatment. Dermatol Ther (Heidelb) 2016;6(4):465-470.
10. Schwartz RA, et al. Kaposi sarcoma: a continuing conundrum. J Am Acad Dermatol 2008;59(2):179-206.
11. Vincenzi B, et al. Classic Kaposi sarcoma: to treat or not to treat? BMC Res Notes 2015;8:138.
12. Mohanna S, et al. Epidemiology and clinical characteristics of classic Kaposi's sarcoma, seroprevalence, and variants of human herpesvirus 8 in South America: a critical review of an old disease. Int J Infect Dis 2005;9(5):239-250.
13. Carpizo-Lugo K. Frecuencia y características clínico-epidemiológicas del sarcoma de Kaposi en el Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio" en el periodo del 1° de enero de 2004 a 31 de diciembre de 2010 [tesis]. Zapopan: Universidad de Guadalajara. Centro Universitario de Ciencias de la Salud; 2013.

Premio Miguel Otero al Dr. Oliverio Welsh Lozano, destacado miembro del CDNL

Esperanza Welsh

El Premio Dr. Miguel Otero se otorga al profesional que labore en las dependencias y entidades del Sistema Nacional de Salud que participe con trabajos de investigación clínica. Miguel Otero fue un médico muy reconocido a nivel nacional por sus investigaciones sobre el tifo, la rabia y el desarrollo de la primera vacuna antirrábica hecha en México. Por ello, con este premio reconocemos a médicos que han contribuido de manera importante en el área de investigación médica.



Figura 1. Dr. Oliverio Welsh con la presea Miguel Otero.

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Dr. José E González, Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondencia

Esperanza Welsh
esperanzaw@gmail.com

Anteriormente el premio tenía el nombre Premio Nacional de Química y Ciencias Farmacéuticas, cuando éste fue constituido mediante decreto publicado el 16 de agosto de 1976 en el Diario Oficial de la Federación y abrogado por decreto el 18 de septiembre de 1984, quedando como se le conoce hasta el día de hoy.

El 6 de abril de este año el Dr. med. Oliverio Welsh Lozano fue acreedor al premio Dr. Miguel Otero por su trayectoria en la dermatología y el impacto nacional e internacional de sus investigaciones, principalmente en el tratamiento de los micetomas. El premio lo entregó el Sr. Presidente, el Lic. Enrique Peña Nieto en Mérida, Yucatán, en el nuevo Hospital Militar Regional de la ciudad de Mérida.



Figura 2. Dr. Oliverio Welsh recibiendo el premio de manos del Presidente de la República y los secretarios de la Defensa Nacional y la Marina Armada de México.

Reconocimiento al Dr. Oliverio Welsh Lozano

Francisca Hernández-Hernández

En el marco del XII Diplomado de Micología Médica, organizado por el Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina de la UNAM, como parte de la Ceremonia de Clausura, se rindió un merecido homenaje al Dr. Oliverio Welsh Lozano. En esta ocasión los doctores Roberto Arenas, Lucio Vera-Cabrera, Rubén López-Martínez (profesor titular del I al X Diplomado de Micología Médica) y la Lic. Verónica Welsh-Hernández estuvieron a cargo de narrar los aspectos más relevantes de la vida académica, científica y familiar del Dr. Welsh. Ante diferentes autoridades de la Facultad de Medicina (Dra. Margarita Cabrera –Secretaria de Ciencias Básicas–, Dra. Paz María Salazar –Jefa del Departamento de Microbiología y Parasitología–, Dr. Javier Ambrosio –Coordinador de Investigación–, los profesores titular, adjuntos y asociados del Diplomado, alumnos de diferentes países latinoamericanos –Costa Rica, República Dominicana, Ecuador, Paraguay, Brasil y diferentes estados de la República Mexicana–) y otros invitados, se resaltó la trayectoria profesional del Dr. Welsh: nació en Montemorelos, Nuevo León, el 17 de diciembre de 1939 y desde niño descubrió su interés por la Medicina entre las fórmulas de la botica de su padre. En 1962 se graduó como Médico Cirujano y Partero en la Universidad Autónoma de Nuevo León. Ingresó a la Universidad de Michigan en donde obtuvo la especialidad en Dermatología. En 1969 se integró a la plantilla de profesores de la Facultad de Medicina de la UANL. En 1974 fundó el Laboratorio de Micología, en donde capacitó a becarios en esa área; aquí inició el estudio formal del micetoma, enfermedad infecciosa crónica muy frecuente en México. En este laboratorio, junto con el Dr. Mario César Salinas, iniciaron la línea de investigación encaminada a explicar la fisiopatogenia de la enfermedad. De 1979 a 1986 fue Subdirector de Investigación y Estudios de Posgrado de la misma Universidad, periodo en el que se implementaron los estudios de Doctorado en Ciencias y en Medicina. En 1982 iniciaron el tratamiento con amikacina en un pa-

Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia

Francisca Hernández Hernández
micoher@hotmail.com



Figura 1. De izquierda a derecha: los doctores Rubén López Martínez, Oliverio Welsh Lozano, Roberto Arenas y Lucio Vera Cabrera (alumno de Doctorado y colaborador del Dr. Welsh).

ciente grave con actinomicetoma, con resultado exitoso; así se rompió el paradigma de que el tratamiento contra actinomicetoma debía durar años, que en el peor de los casos terminaba con

la amputación de la extremidad afectada. Ésta ha sido la más notable aportación del Dr. Welsh a la Medicina.

El Dr. Welsh es miembro de la Academia Nacional de Medicina. Forma parte del Sistema Nacional de Investigadores nivel III, ha publicado más de un centenar de artículos en revistas de alto impacto y más de 30 capítulos de libros. Ha impartido alrededor de 400 conferencias nacionales e internacionales.

El Dr. Welsh agradeció este homenaje: “Es un honor y una distinción que una institución de talla internacional (UNAM) me haya dado este reconocimiento”. Su filosofía de vida es: “uno no tiene límites y debe encontrar la fuente de cómo mejorar e ir más allá de esos límites en el momento preciso y necesario, eso nos llevará al diagnóstico correcto”.

El Dr. Oliverio Welsh es considerado un ejemplo de éxito.

Por un error, en el artículo **Granuloma piógeno en la vulva**, publicado en *Dermatología Rev Mex* 2018 septiembre-octubre;62(5):423-429, todas las imágenes corresponden al caso 1. Las figuras correctas son:



Caso 1. Granuloma piógeno en la vulva.



Caso 2. Granuloma piógeno en el labio mayor derecho de la vulva.



Caso 3. Tres dermatosis en la vulva: liquen escleroso, siringomas en la cara externa de los labios mayores y granuloma piógeno en el capuchón del clítoris.

Normas para autores

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

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

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

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

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

Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).
Sólo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.
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".
- Dentro del archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final después de las referencias.
- Cuando los cuadros o figuras se obtengan de otro medio impreso o electrónico, deberá adjuntarse la carta de autorización de la institución donde se publicaron. Excepto los casos que carezcan de derecho de autor.
- Las siglas o abreviaturas de los cuadros o figuras se especificarán al pie de los mismos.
- Las referencias deben enumerarse consecutivamente según su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación "insertar referencia" del menú principal de Word. Deben omitirse comunicaciones personales, en cambio, sí se permite la expresión "en prensa" cuando un trabajo se ha aceptado para publicación en alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, deberá citarse como "observaciones no publicadas". Cuando en una referencia los autores sean más de cinco se consignarán los primeros cuatro y el último seguido de la palabra y *col.* o *et al* (si es en inglés).

Ejemplos

Publicación periódica

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

Libro

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

Capítulo de libro

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

Base de datos o sistemas de recuperación en internet

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

Artículos de revistas en internet

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

Información obtenida en un sitio de internet

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

- 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

<hr/>	<hr/>

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

NOMBRE

FIRMA

<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>

LUGAR: _____ FECHA: _____