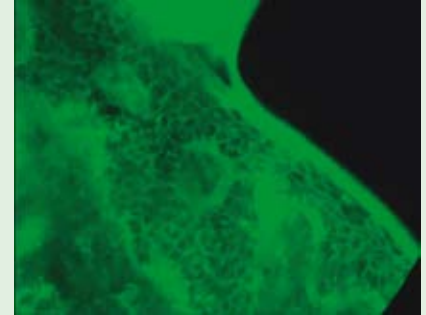
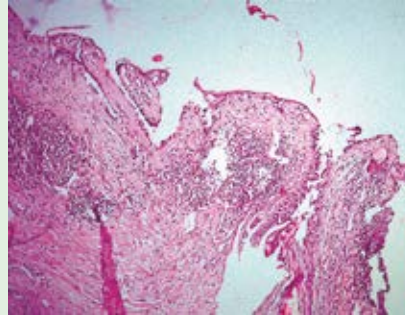


# Dermatología

ISSN-0185-4038

Revista mexicana



Pénfigo vulgar localizado (ver página 334)

## EDITORIAL

- 279 **Inequidad en el acceso a los medicamentos biológicos para el tratamiento de la psoriasis**  
*Lorena Estrada-Aguilar*

## ARTÍCULOS ORIGINALES

- 283 **Correlación entre las pruebas QuantiFERON-TB Gold y tuberculina para el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes susceptibles de manejo con terapia biológica**  
*Manuela Cadavid, Lina Tatiana Acosta, Sol Beatriz Jiménez, Ángela María Londoño*
- 295 **Espiradenoma ecrino: análisis clínico de seis casos**  
*José Manuel Díaz-González, Judith Domínguez-Cherit, Lorena María Wheelock-Gutiérrez*
- 300 **Prevalencia del cáncer de piel tipo melanoma y no melanoma en pacientes trasplantados de corazón**  
*Claudia Marcela Gaviria-Giraldo, Ana Paula Giraldo-Hoyos, Sol Beatriz Jiménez-Tamayo, Ricardo León Fernández-Ruiz, Liliana Montoya-Vélez*
- 311 **Expresión de CD34, Ki-67, p53 y citoqueratina AE1/AE3 en el carcinoma basocelular sólido y adenoideo**  
*María Verónica Cuevas-González, María Elisa Vega-Memije, Juan Carlos Cuevas-González, Francisco Javier García-Vázquez, Perla Cháirez-Atienzo, Roberto Ávila-Valdez*

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 319 **Tratamientos actuales de hemangiomas infantiles**  
*Olga Labastida-Gómez de la Torre, Karla Moreno-Vázquez*

## DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

- 326 **Maltrato infantil en México\***  
*Carolina Palacios-López, Carola Durán-McKinster, Luz Orozco-Covarrubias, Marimar Sáez-De Ocariz, Ramón Ruiz-Maldonado*

## CASOS CLÍNICOS

- 334 **Pénfigo vulgar localizado**  
*Martín Alejandro Gallegos-Ríos, José Alfredo Soto-Ortiz, Guillermo Solís-Ledesma*
- 338 **Calcifilaxis sistémica asociada con insuficiencia renal crónica**  
*Patricia Chang, Edlín Mayté Lizama-Auyón*
- 344 **Granulosis rubra nasi**  
*Marlene Legña-Zambrano, Paola Veintimilla-Quintana*
- 348 **Carcinoma basocelular metastásico. Experiencia de tres casos tratados con cirugía de Mohs**  
*Abel R González, Ángela M Londoño, Milton E Mejía, Miguel Gaitan, Mercedes Pistone, Dardo Etchichury*

## RESÚMENES

## CARTAS AL EDITOR

- 361 **Tiña negra palmar tratada con sertaconazol crema (2%)**  
*Leonel Fierro-Arias, Josune Echevarría-Keel, Alexia Huesca, Alexandro Bonifaz*
- 364 **Administración prolongada de voriconazol y la probable inducción de carcinoma espinocelular**  
*María José Velázquez-González, Ivonne Arellano, Ricardo Pérez-Alfonzo, Alexandro Bonifaz*

# 4

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

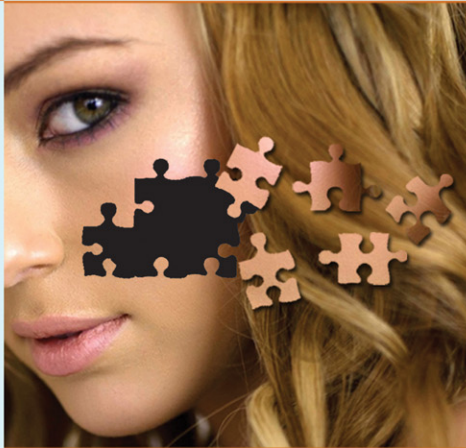
SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 60 • Julio-agosto 2016

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



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



# Curso Pos-especialización en Cirugía Dermatológica

avalado por el Hospital Universitario "José Eleuterio González" de la U.A.N.L.

## Requisitos:

- Dermatólogos egresados de programas autorizados
- Disponibilidad de tiempo completo
- Envío de Curriculum Vitae
- Entrevista
- 2 cartas de recomendación del Jefe de Servicio y Jefe de Enseñanza del programa donde realizó la residencia
- 1 carta de motivos para ingresar a este curso



DERMATOLOGÍA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO



## Cirugía

- Cirugía Dermato-oncológica básica y avanzada (biopsias transoperatorias – Cirugía de Mohs) y reconstrucción
- Criocirugía
- Radiocirugía



## Láseres y luces

- Lesiones pigmentadas: ND:YAG Q-Switched, KTP Q-Switched, Alexandrita Q-Switched
- Lesiones vasculares: PDL (colorante pulsado) ND:YAG
- Luz pulsada intensa

## Procedimientos estéticos

- Escleroterapia
- Quimioexfoliaciones (peelings superficiales y medios)
- Subincisiones
- Aplicación de toxina botulínica
- Aplicación de rellenos
- Láseres
- Blefaroplastia
- Liposucción con técnica tumescente
- Mini – Ritidectomía
- Mini injertos
- Rejuvenecimiento integral



**Dr. Jorge Ocampo Candiani**

Jefe del Servicio de Dermatología

Correo electrónico: jocampo2000@yahoo.com.mx

**Dr. Med. Osvaldo T. Vázquez Martínez**

Coordinador de Cirugía Dermatológica

Correo electrónico: vazquez\_osvaldo@hotmail.com



# 30 CONGRESO CENTROAMERICANO Y DEL CARIBE DE DERMATOLOGÍA ANTIGUA GUATEMALA

7 al 12 de noviembre del 2017

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

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



[www.sccad2017.com](http://www.sccad2017.com)



[visitguatemala.com](http://visitguatemala.com)

## Guatemala

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



### HOTEL MUSEO CASA SANTO DOMINGO

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



### CHICHICASTENANGO

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

### IGLESIA SANTO TOMÁS

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

### ANTIGUA GUATEMALA

fundada en 1543, nombrada Patrimonio de la Humanidad por UNESCO



### TIKAL

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



### LAGO DE ATITLÁN

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



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



# *Dermatología*

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

Fundada en 1956

**Registrada en:**

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

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

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

# 4

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 60

JULIO-AGOSTO 2016

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





## SOCIEDAD MEXICANA DE DERMATOLOGÍA

Fundada en 1936

**Editora:** Dra. María de Lourdes Alonzo-Romero Pareyón

### *Mesa directiva 2014-2016*

**Presidente** Dra. Aurora Elizondo Rodríguez  
**Vicepresidente** Dr. Roberto Arenas Guzmán  
**Secretario** Dr. Julio Enríquez Merino  
**Tesorera** Dra. Patricia Sánchez Rodríguez

### **Comité de Honor y Justicia**

Dra. Alicia Venegas Rodríguez,  
Dra. Gisela Navarrete Franco, Dra. Josefina Carbajosa Martínez

### **Comité de Educación Médica Continua**

Dra. Yolanda Ortiz Becerra,  
Dra. Elisa Vega Memije, Dra. María Teresa Zambrano Díaz

### **Comité de Finanzas**

Dra. Patricia Sánchez Rodríguez, Dra. Araceli Alvarado Delgadillo,  
Dra. María del Carmen Padilla Desgarennes

### **Comité de Admisión**

Dra. Aurora Elizondo Rodríguez, Dra. Angélica Beirana Palencia,  
Dra. Patricia Mercadillo Pérez, Dr. Jesús Ruiz Rosillo,  
Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

### **Vocales en el Distrito Federal**

Dra. Nohemí Lozano Ferral, Dra. Leticia de Alba Alcántara

### **Vocales en Provincia**

Dr. Homero Mireles Rocha, Dra. Celia Molina Grajales

### **Grupo de Historia, Cultura y Arte**

Dr. Pablo Campos Macías, Dr. Marco Romano Quintanilla Cedillo,  
Dr. Roberto Arenas Guzmán, Dra. Rosa María Gutiérrez Vidrio



## ACADEMIA MEXICANA DE DERMATOLOGÍA

Fundada en 1952

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

### *Mesa directiva 2016-2017*

**Presidente** Dr. José Fernando Barba Gómez  
**Vicepresidente** Dra. Linda García Hidalgo  
**Secretaria** Dra. María Ivonne Arellano Mendoza  
**Tesorera** Dra. Rosa María Ponce Olivera

## COMITÉ EDITORIAL

Dr. Jesús Ruiz Rosillo	Dra. Josefina Carbajosa Martínez	Dra. Angélica Beirana Palencia	Dra. Laura Juárez Navarrete
Dra. Carola Durán McKinster	Dra. Blanca Carlos Ortega	Dr. José A Seijo Cortés	Dr. Eduardo Poletti
Dr. Fernando de la Barreda	Dra. María del Carmen Padilla Desgarennes	Dra. Rosa María Ponce	Dra. Minerva Gómez Flores
Dra. Ma. Elisa Vega Memije	Dr. Armando Medina Bojórquez		

## CONSEJO EDITORIAL

Dr. Raúl Aceves	Dr. Luciano Domínguez	Dr. Pedro Lavallo	Dr. Jorge Ocampo Candiani
Dr. Roberto Arenas	Dr. Roberto Estrada	Dr. Charles Meurehg Haik	Dra. Yolanda Ortiz Becerra
Dra. Esperanza Ávalos	Dr. Óscar Germes Leal	Dr. Benjamín Moncada	Dra. Obdulia Rodríguez
Dr. Antonio Barba Borrego	Dr. Amado González M.	Dr. Clemente Moreno C	Dr. Ramón Ruiz Maldonado
Dra. Rosa Elba Benuto Aguilar	Dra. Rosa María Gutiérrez Vidrio	Dra. Gisela Navarrete Franco	Dr. Edmundo Velázquez
Dr./MC Alejandro Bonifaz	Dra. Sagrario Hierro Orozco	Dr. León Neumann Scheffer	Dr. Oliverio Welsh
Dr. Felipe de la Cruz			

## CONSEJO EDITORIAL EXTRANJERO

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



# ACADEMIA MEXICANA DE DERMATOLOGÍA, A.C.

## A G E N D A

2 0 1 6

16

JUL

Sesión mensual a cargo del Colegio Mexicano de Dermatología Pediátrica  
Sede: Hotel Marquis Reforma, Ciudad de México

15

OCT

Sesión mensual a cargo de la Sociedad Mexicana de Cirugía Dermatológica y Oncológica  
Sede: Hotel Marquis Reforma, Ciudad de México

20

AGO

Foro de Residentes y trabajos de ingreso  
Sede: Hotel Marquis Reforma, Ciudad de México

19-21

NOV

XXII Congreso-Jornadas en Provincia  
Sede: por confirmar

10

SEP

Sesión mensual a cargo de la Sociedad Mexicana de Dermatología  
Sede: Hotel Marquis Reforma, Ciudad de México

10

DIC

Sesión cultural y bienvenida a miembros de nuevo ingreso  
Sede: por confirmar



# Dermatología

Revista mexicana

Volumen 60, número 4, julio-agosto 2016

## CONTENIDO

### EDITORIAL

- 279 **Inequidad en el acceso a los medicamentos biológicos para el tratamiento de la psoriasis**  
*Lorena Estrada-Aguilar*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 283 **Correlación entre las pruebas QuantiFERON-TB Gold y tuberculina para el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes susceptibles de manejo con terapia biológica**  
*Manuela Cadavid, Lina Tatiana Acosta, Sol Beatriz Jiménez, Ángela María Londoño*
- 295 **Espiradenoma eccrino: análisis clínico de seis casos**  
*José Manuel Díaz-González, Judith Domínguez-Cherit, Lorena María Wheelock-Gutiérrez*
- 300 **Prevalencia del cáncer de piel tipo melanoma y no melanoma en pacientes trasplantados de corazón**  
*Claudia Marcela Gaviria-Giraldo, Ana Paula Giraldo-Hoyos, Sol Beatriz Jiménez-Tamayo, Ricardo León Fernández-Ruiz, Liliana Montoya-Vélez*
- 311 **Expresión de CD34, Ki-67, p53 y citoqueratina AE1/AE3 en el carcinoma basocelular sólido y adenoideo**  
*María Verónica Cuevas-González, María Elisa Vega-Memije, Juan Carlos Cuevas-González, Francisco Javier García-Vázquez, Perla Cháirez-Atienzo, Roberto Ávila-Valdez*

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 319 **Tratamientos actuales de hemangiomas infantiles**  
*Olga Labastida-Gómez de la Torre, Karla Moreno-Vázquez*

### DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

- 326 **Maltrato infantil en México**  
*Carolina Palacios-López, Carola Durán-McKinster, Luz Orozco-Covarrubias, Marimar Sáez-De Ocariz, Ramón Ruiz-Maldonado*

## CONTENTS

### EDITORIAL

- 279 **Inequity in the access to biological drugs for treating psoriasis**  
*Lorena Estrada-Aguilar*

### ORIGINAL ARTICLES

- 283 **Agreement between QuantiFERON-TB Gold test and tuberculin skin test results for the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients eligible for biologic therapy management**  
*Manuela Cadavid, Lina Tatiana Acosta, Sol Beatriz Jiménez, Ángela María Londoño*
- 295 **Eccrine spiradenoma: clinical analysis of six cases**  
*José Manuel Díaz-González, Judith Domínguez-Cherit, Lorena María Wheelock-Gutiérrez*
- 300 **Prevalence of skin cancer, melanoma and non-melanoma, in heart transplant patients**  
*Claudia Marcela Gaviria-Giraldo, Ana Paula Giraldo-Hoyos, Sol Beatriz Jiménez-Tamayo, Ricardo León Fernández-Ruiz, Liliana Montoya-Vélez*
- 311 **Expression of CD34, Ki-67, p53 and cytokeratin AE1/AE3 in solid and adenoid basal cell carcinoma**  
*María Verónica Cuevas-González, María Elisa Vega-Memije, Juan Carlos Cuevas-González, Francisco Javier García-Vázquez, Perla Cháirez-Atienzo, Roberto Ávila-Valdez*

### REVIEW ARTICLE

- 319 **Current treatments of pediatric hemangiomas**  
*Olga Labastida-Gómez de la Torre, Karla Moreno-Vázquez*

### PEDIATRIC DERMATOLOGY

- 326 **Child abuse in Mexico**  
*Carolina Palacios-López, Carola Durán-McKinster, Luz Orozco-Covarrubias, Marimar Sáez-De Ocariz, Ramón Ruiz-Maldonado*

**Dermatología Revista Mexicana** es el órgano oficial de la Sociedad Mexicana de Dermatología y de la Academia Mexicana de Dermatología. Revista bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título número 04-2008-011713173700-102 de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP). Certificado de Licitud de Título número 11964 y Certificado de Licitud de Contenido número 8372 de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob). Autorizada por SEPOMEX como Publicación Periódica. Registro núm. PP09-1502. Publicación realizada, comercializada y distribuida por **EDICIÓN Y FARMACIA, SA de CV**. José Martí 55, colonia Escandón, 11800, Ciudad de México. Tel.: 5678-2811, fax: 5678-4947. Correo electrónico: [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx) El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista puede ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas sin autorización escrita de sus editores. La suscripción de esta revista forma parte de los servicios que la Sociedad Mexicana de Dermatología y la Academia Mexicana de Dermatología otorgan a los miembros que están al corriente del pago de sus correspondientes anualidades. Impresa en: Roma Color, SA de CV. Pascual Orozco 70, colonia San Miguel Iztacalco, CP 08650, Ciudad de México. Consulte el contenido completo en: [www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

## CASOS CLÍNICOS

- 334 **Pénfigo vulgar localizado**  
*Martín Alejandro Gallegos-Ríos, José Alfredo Soto-Ortiz, Guillermo Solís-Ledesma*
- 338 **Calcifilaxis sistémica asociada con insuficiencia renal crónica**  
*Patricia Chang, Edlin Mayté Lizama-Auyón*
- 344 **Granulosis rubra nasi**  
*Marlene Legña-Zambrano, Paola Veintimilla-Quintana*
- 348 **Carcinoma basocelular metastásico. Experiencia de tres casos tratados con cirugía de Mohs**  
*Abel R González, Ángela M Londoño, Milton E Mejía, Miguel Gaitan, Mercedes Pistone, Dardo Etchichury*

354 **RESÚMENES**

## CARTAS AL EDITOR

- 361 **Tiña negra palmar tratada con sertaconazol crema (2%)**  
*Leonel Fierro-Arias, Josune Echevarría-Keel, Alexia Huesca, Alejandro Bonifaz*
- 364 **Administración prolongada de voriconazol y la probable inducción de carcinoma espinocelular**  
*María José Velázquez-González, Ivonne Arellano, Ricardo Pérez-Alfonzo, Alejandro Bonifaz*

## CLINICAL CASES

- 334 **Localized pemphigus vulgaris**  
*Martín Alejandro Gallegos-Ríos, José Alfredo Soto-Ortiz, Guillermo Solís-Ledesma*
- 338 **Systemic calciphylaxis associated with chronic renal failure**  
*Patricia Chang, Edlin Mayté Lizama-Auyón*
- 344 **Granulosis rubra nasi**  
*Marlene Legña-Zambrano, Paola Veintimilla-Quintana*
- 348 **Metastatic basal cell carcinoma. Experience of three cases treated with Mohs' surgery**  
*Abel R González, Ángela M Londoño, Milton E Mejía, Miguel Gaitan, Mercedes Pistone, Dardo Etchichury*

354 **SUMMARIES**

## LETTERS TO THE EDITOR

- 361 **Tinea nigra palmaris treated with sertaconazole cream (2%)**  
*Leonel Fierro-Arias, Josune Echevarría-Keel, Alexia Huesca, Alejandro Bonifaz*
- 364 **Prolonged administration of voriconazole and the probable induction of squamous cell carcinoma**  
*María José Velázquez-González, Ivonne Arellano, Ricardo Pérez-Alfonzo, Alejandro Bonifaz*



Buenos Aires

XXICILAD 2016

CONGRESO  
IBERO-LATINOAMERICANO  
DE DERMATOLOGÍA

25 al 29 Octubre de 2016

*"Un puente de ciencia y amistad"*



desde 1948

## SEDE

Sheraton Buenos Aires Hotel & Convention Center

 [www.facebook.com/ciladdermatologia](http://www.facebook.com/ciladdermatologia) // [www.facebook.com/CILAD2016](http://www.facebook.com/CILAD2016)

 [@CILADderma](https://twitter.com/CILADderma) // [@cilad2016](https://twitter.com/cilad2016)

 [www.cilad.org](http://www.cilad.org) // [www.cilad2016.org](http://www.cilad2016.org)

## Inequidad en el acceso a los medicamentos biológicos para el tratamiento de la psoriasis

---

Lorena Estrada-Aguilar

### *Inequity in the access to biological drugs for treating psoriasis.*

Pocas enfermedades dermatológicas han pasado por tantos cambios en su tratamiento como la psoriasis. Recordemos que hasta hace no mucho tiempo su tratamiento se limitaba a productos tópicos; posteriormente se incorporaron los tratamientos sistémicos, denominados “convencionales”, y la fototerapia.

Desde hace poco diversos grupos de médicos especialistas estamos inmersos en la época de los medicamentos “biológicos”. Los dermatólogos, principalmente, aunque no exclusivamente, enfocamos su prescripción en el tratamiento de la psoriasis.

La psoriasis afecta entre 2 y 3% de la población mundial; principalmente se manifiesta como psoriasis en placas, aunque no olvidemos las formas severas, como la eritrodérmica o la pustulosa, que tanta dificultad terapéutica conllevan.

No se ha aclarado por completo su causa, aunque se han identificado los genes asociados, así como las citocinas inflamatorias implicadas en su patogenia.

Hace poco se concluyó que la psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria, que tiene comorbilidades sistémicas asociadas, como el síndrome metabólico, lo que incrementa el riesgo cardiovascular. En este orden de ideas, se torna necesario considerar, en el abanico de posibilidades terapéuticas, a los fármacos que permitan tratar también el aspecto inflamatorio de la psoriasis.

#### **Correspondencia**

Dra. Lorena Estrada Aguilar  
Servicio de Dermatología  
Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos  
Av. Universidad 1321  
01030 Ciudad de México  
lorenaestradaaguilar@prodigy.net.mx

#### **Este artículo debe citarse como**

Estrada-Aguilar L. Inequidad en el acceso a los medicamentos biológicos para el tratamiento de la psoriasis. Dermatol Rev Mex. 2016 julio;60(4):279-281.



Las Guías de Práctica Clínica y las Metas de Tratamiento de la psoriasis sugieren la administración de medicamentos sistémicos convencionales (metotrexato, ciclosporina) o biológicos para tratar la psoriasis con superficie corporal afectada de 10% o más, índice de calidad de vida de 10 o más, o índice de severidad de la psoriasis de 10 o más y, de hecho, se propone iniciar con un medicamento sistémico convencional y posteriormente, en caso necesario, evaluar la administración de productos biológicos.

Los fármacos biológicos para el tratamiento de la psoriasis comercializados en México son: infliximab, etanercept y adalimumab (antiTNF), ustekinumab (anti-IL 12-23) y secukinumab (anti-IL17a); todos con diferentes vías de administración y dosis, lo que amerita la participación de auxiliares del diagnóstico previos para descartar, entre otras afecciones, infecciones subclínicas, sobre todo tuberculosis.

La protección a la salud debe observar tres principios fundamentales en la prestación de los servicios de salud: universalidad, equidad y calidad. El elevado precio de estos productos biológicos, de facto, condiciona inequidad en la oportunidad de tener acceso a ellos por parte de los enfermos que los necesitan. Además, una de las consecuencias del fragmentado sistema nacional de salud que tiene México es que las instituciones públicas, el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y el Instituto Mexicano del Seguro Social son los únicos organismos públicos de cobertura nacional que, dada la necesidad, estarían en posibilidad de otorgar alguno de los fármacos biológicos a los enfermos con psoriasis. Debido a este acceso, muchos pacientes de esas instituciones se han visto beneficiados; personas en las que antaño no podíamos controlar su eritrodermia, psoriasis palmoplantares, dolores articulares, discapacidades, etc.; aquéllos cuyas recetas por pomadas alquitranadas veíamos cir-

cular, o consumidores eternos de metotrexato; personas constantemente con incapacidad y sin poder socializar.

¿Y los enfermos con psoriasis que se atienden en la Secretaría de Salud? Estén o no afiliados al Seguro Popular (que hasta el momento sólo incluye al metotrexato en su catálogo de medicamentos), los enfermos que requirieran fármacos biológicos tendrían que ejercer un gasto de su propio bolsillo para tener acceso a ellos, lo que llevaría a que no pudieran continuar comprando su tratamiento o que incurrieran en un gasto catastrófico o empobrecedor.

Las personas con psoriasis que tienen cobertura por parte de un tercer pagador (por ejemplo, gastos médicos mayores, servicios médicos por parte de las empresas), antes de recibirlos, tendrán que verificar que el padecimiento y medicamento estén “cubiertos” por la póliza.

Existe evidencia científica, con niveles de recomendación 1 y 2, que justifica su administración por los beneficios positivos a la salud y calidad de vida de estos enfermos.

Los que los prescribimos no dudamos en ningún momento de su utilidad, aunque debemos reconocer que en su momento se llegó a abusar de ellos, motivo, entre otros, del surgimiento de la tristemente célebre “torre de control”.

¿Qué hay de todos los demás pacientes, que siendo aptos para recibirlos no tienen acceso a ellos? ¿Qué de los que sólo tienen de nosotros los buenos deseos, expresados en recomendaciones y posibilidades que, de entrada, no están a su alcance?

Desde ese punto de vista vivimos en dos mundos, el primero con disponibilidad de medicamentos de vanguardia y el tercer mundo sin ello. Polaridad socioeconómica y mayor inequidad.

¿Qué podemos hacer al respecto? Al igual que con otros temas relacionados con la salud, impulsar que el tema de los productos biológicos para el tratamiento de personas que viven con psoriasis (sólo los que cumplan los criterios científicos para recibirlos) se coloque en la agenda pública. Para aspirar a ello, el esfuerzo debe ser conjunto entre asociaciones académicas y científicas, con la participación de agrupaciones de pacientes. La industria farmacéutica debe ser participante en este esfuerzo, sabiendo que en un momento determinado puede argumentarse

“conflicto de intereses”. Colocar en la agenda pública es un paso necesario, antes de anhelar que se ejecute una política pública que acredite su inclusión en el Seguro Popular.

Posiblemente, si convencemos a las autoridades sanitarias y directivos de las instituciones de atención a la salud de que la psoriasis no es puramente cutánea ni estética, les demostraremos que es mayor el beneficio; tal vez así, y solo así, tomarán en consideración incluirlos en el Seguro Popular.

### CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOPATOLOGÍA

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

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

1. Ser dermatólogo con reconocimiento universitario o estar cursando el último año de la especialidad de Dermatología.
2. Presentar solicitud por escrito dirigida a la **Dra. Patricia Mercadillo Pérez**, profesora titular del Curso Universitario de la Especialidad en Dermatopatología, Jefa del Servicio de Dermatopatología, Hospital General de México O.D., Tel./fax: 5004-3845 y 5543-3794.
3. Anexar a la solicitud curriculum vitae.
4. Entrevista con el Profesor Titular del curso. La documentación debe entregarse en el periodo del 1 de agosto al 30 de septiembre de 2016.
5. Se seleccionan dos candidatos.
6. El curso tendrá una duración de dos años, iniciando el primero de marzo y concluyendo el último día de febrero. El curso es de tiempo completo con una duración diaria de ocho horas.
7. Se extenderá diploma Universitario de la Especialización en Dermatopatología por la Universidad Nacional Autónoma de México.



# IX



## Congreso de la Sociedad Mexicana de Cirugía Dermatológica y Oncológica

31 de Agosto al 3 de Septiembre 2016, Hotel Crowne Plaza, Monterrey, N.L.

31 de Agosto Curso Pre Congreso

- Reconstrucción con colgajos e injertos
- Administración y mercadotecnia básicas para dermatólogos
- Curso de cirugía básica
- Cáncer de piel no melanoma
- Cirugía avanzada
- Tópicos selectos de cáncer cutáneo
- Actualidades en Flebología
- Melanoma
- Lo In y lo Out en rejuvenecimiento
- Peelings
- Dermatoscopia
- Dermatología estética para el hombre
- Dermato-oncología pediátrica
- Dermatoscopia en apoyo diagnóstico al cáncer de piel
- Perlas quirúrgicas

- La otra cara de la cirugía dermatológica
- Pelo
- Láser y terapia fotodinámica
- Patología ungueal
- Patología de vulva
- Queratosis Actínica: campo de cancerización
- Criocirugía
- Avances Terapéuticos en neoplasias cutáneas
- Cirugía Plástica y Dermatología
- Cicatrización
- Terapias no quirúrgicas para el Carcinoma Basocelular
- Contorno corporal
- Carcinoma Basocelular: los retos de la enfermedad avanzada
- Avances en tecnología aplicada a la Dermatología
- Oculoplástica

### COSTOS DE INSCRIPCIÓN

CATEGORIA	Hasta el 31 de mayo de 2016	Durante el Congreso
Socios de la SMCDO al corriente	\$ 2,500.00	\$ 3,000.00
Socios del Colegio Médico de Dermatólogos de Nuevo León	\$ 2,500.00	\$ 3,000.00
No socios	\$ 4,000.00	\$ 5,000.00
Residentes	\$ 1,000.00	\$ 1,200.00
Práctica Quirúrgica Hospital Universitario de Nuevo León	\$ 1,200.00 (Cupo Limitado)	
Curso Pre Congreso	\$ 700.00	



Nicolas San Juan #1636 Col. Del Valle, C.P.03100, México D.F.  
[www.smcdo.org](http://www.smcdo.org) / [admsmcdo@smcdo.org](mailto:admsmcdo@smcdo.org)  
 Tel: 01 (55) 5025 - 9203

Sociedad Mexicana de Cirugía Dermatológica y Oncológica

@SMCDO\_OFICIAL



**INFORMES**  
 International Meeting Services, S.A. de C.V.  
 Tels: +52 (55) 5663 - 2803, 5663 - 0402  
 Fax: (55) 5663 - 0035  
[www.intermeeting.com.mx](http://www.intermeeting.com.mx)  
[info@intermeeting.com.mx](mailto:info@intermeeting.com.mx)

# Correlación entre las pruebas QuantiFERON-TB Gold y tuberculina para el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes susceptibles de manejo con terapia biológica

Cadavid M, Acosta LT, Jiménez SB, Londoño AM

## Resumen

**ANTECEDENTES:** la terapia biológica se asocia con aumento del riesgo de reactivación de la tuberculosis latente, lo que requiere evaluación previa al inicio del tratamiento, ya sea con prueba cutánea de tuberculina, QuantiFERON o ambas.

**OBJETIVOS:** comparar el resultado de QuantiFERON-TB Gold® y la prueba de tuberculina en pacientes susceptibles de recibir terapia biológica. Establecer si existe correlación entre los resultados de ambas pruebas.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio descriptivo, prospectivo, de corte transversal, comparativo de dos pruebas diagnósticas; se aplicó QuantiFERON-TB Gold® y prueba de tuberculina en 105 pacientes susceptibles de recibir terapia biológica. Se determinó sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de cada una de las pruebas y la correlación entre ambas.

**RESULTADOS:** se incluyeron 105 pacientes con edad promedio de  $50.7 \pm 13.5$  años. La prueba de tuberculina mostró sensibilidad de 69%, especificidad de 49%, valor predictivo positivo de 42% y valor predictivo negativo de 75.5%. Mientras que con el QuantiFERON la sensibilidad fue de 42%, la especificidad de 76%, el valor predictivo positivo de 69% y el valor predictivo negativo de 49%. La correlación (análisis de Cohen) entre ambas pruebas fue de 0.18.

**CONCLUSIONES:** la tuberculina mostró mayor sensibilidad, pero baja especificidad, ratificando la necesidad de una prueba confirmatoria. El QuantiFERON-TB Gold In Tube demostró mayor especificidad con valores predictivos positivos altos, lo que valida su uso en la confirmación de las pruebas de tuberculina positivas. La implementación de esta prueba podría disminuir las tasas de resistencia a los medicamentos antituberculosos y toxicidad farmacológica por administración innecesaria de profilaxis.

**PALABRAS CLAVE:** psoriasis, tuberculosis latente, tuberculina, TST, *interferon-gamma release assay*, IGRA, QuantiFERON-TB Gold.

Departamento de Dermatología, Grupo de investigación de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Recibido: octubre 2015

Aceptado: enero 2016

## Correspondencia

Dra. Tatiana Acosta  
tatianaacostadermatologa@gmail.com

## Este artículo debe citarse como

Cadavid M, Acosta LT, Jiménez SB, Londoño AM. Correlación entre las pruebas QuantiFERON-TB Gold y tuberculina para el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes susceptibles de manejo con terapia biológica. Dermatol Rev Mex. 2016 julio;60(4):283-294.



Dermatol Rev Mex 2016 July;60(4):283-294.

## **Agreement between QuantiFERON-TB Gold test and tuberculin skin test results for the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients eligible for biologic therapy management.**

Cadavid M, Acosta LT, Jiménez SB, Londoño AM

### **Abstract**

**BACKGROUND:** Biological therapy is associated with increased risk of reactivation of latent tuberculosis, which requires assessment prior to initiation of therapy, either tuberculin skin test, QuantiFERON or both.

**OBJECTIVES:** To compare the result of QuantiFERON-TB Gold® and tuberculin test in patients for initiation of biological therapy. To establish whether there is a correlation between the results of both tests.

**MATERIAL AND METHOD:** A descriptive, prospective, cross-sectional, comparative study of two diagnostic tests: QuantiFERON-TB Gold® and tuberculin test. Both tests were performed in 105 patients. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values for each test and correlation between them were determined.

**RESULTS:** We included 105 patients with an average age of  $50.7 \pm 13.5$  years. The tuberculin test showed sensitivity of 69%, specificity of 49%, positive predictive value of 42% and negative predictive value of 75.5%. While the QuantiFERON sensitivity was 42%, specificity 75.6%, positive predictive value was 69% and the negative predictive value of 49%. The correlation (Cohen kappa analysis) between the two tests was 0.18.

**CONCLUSIONS:** Tuberculin showed to have greater sensitivity, but low specificity, confirming the need for a confirmatory test. The QuantiFERON-TB Gold In Tube showed greater specificity with high positive predictive values, validating its use in confirming positive tuberculin tests. The implementation of this test could lead to a decrease in rates of tuberculosis drug resistance and unnecessary drug toxicity by use of prophylaxis.

**KEYWORDS:** psoriasis; latent tuberculosis; tuberculin; TST; interferon gamma release assay; IGRA; QuantiFERON-TB Gold

Departamento de Dermatología, Grupo de investigación de dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.

### **Correspondence**

Dra. Tatiana Acosta  
tatianaacostadermatologa@gmail.com



## ANTECEDENTES

La psoriasis, la artritis psoriásica, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante son enfermedades autoinmunitarias crónicas, recurrentes, asociadas con alta morbilidad, mala calidad de vida y necesidad de tratamientos prolongados, con escasa respuesta terapéutica en algunos casos. La terapia biológica con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) está aprobada por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) en casos graves y resistentes al tratamiento sistémico convencional de estas enfermedades,<sup>1-5</sup> pero estas terapias han incrementado el número de infecciones en la última década, especialmente la tuberculosis, con aumento de 14 veces la incidencia de reactivación de una tuberculosis latente en comparación con controles sanos.<sup>6-10</sup> Los protocolos para la evaluación de los pacientes y para el diagnóstico de tuberculosis latente, antes de recibir el tratamiento con moléculas anti-TNF, tradicionalmente han sido la prueba cutánea de tuberculina (TST por sus siglas en inglés de *tuberculin skin test*) y una radiografía de tórax;<sup>11</sup> sin embargo, este enfoque con frecuencia no es suficientemente sensible para diagnosticar tuberculosis latente, en particular en los pacientes con enfermedades crónicas que tienen alteraciones inmunológicas inherentes o reciben tratamiento inmunomodulador.<sup>10-13</sup>

En países como Colombia, con alta exposición de la población a micobacterias tuberculosas y no tuberculosas<sup>14,15</sup> y donde la mayoría de la población está vacunada contra la tuberculosis con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG),<sup>16</sup> la prueba de tuberculina puede no ser adecuada y puede tener alta incidencia de resultados falsos positivos. Además, esta prueba tiene otros inconvenientes técnicos en el procedimiento y el análisis, como la necesidad de una segunda visita del paciente para la lectura de la prueba

inoculada y la variabilidad interoperador en la colocación y lectura de la prueba.<sup>17,18</sup>

En los últimos años se han aprobado otros métodos diagnósticos más específicos que detectan la liberación de interferón gamma en respuesta a antígenos tuberculosos específicos, que son los llamados IGRA (*interferon-gamma release assays*), de los que existen dos técnicas comercializadas: el QuantiFERON-TB Gold In Tube (Cellestis®, Victoria, Australia) y el T-SPOT.TB (Oxford Immunotec®, Oxford, Reino Unido).<sup>19</sup> La prueba de liberación de interferón gamma más estudiada clínicamente y aprobada es el QuantiFERON-TB Gold® en tubo de ensayo (QFT). El QuantiFERON Gold® evalúa la producción *in vitro* de interferón gamma por las células T sensibilizadas en respuesta a antígenos específicos de *M. tuberculosis*-ESAT-6, CFP-10 y TB7.7, usando un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). También tiene mejor sensibilidad en pacientes inmunodeprimidos y no se ve afectada por la vacunación previa o la exposición a micobacterias no tuberculosas del ambiente.<sup>20-24</sup>

El uso de las pruebas QuantiFERON es cada vez más común para el diagnóstico de la tuberculosis latente en pacientes previo al inicio de las terapias biológicas. Los protocolos en Europa incluyen estas pruebas para este fin.<sup>25,26</sup> En Colombia, país con incidencia importante de tuberculosis, se necesitan métodos más sensibles y específicos para el diagnóstico de tuberculosis latente, para aumentar la seguridad en la administración de terapia biológica y reducir los costos, la toxicidad y la resistencia micobacteriana secundaria a profilaxis antituberculosas innecesarias.<sup>25,27</sup> La discordancia entre una prueba de tuberculina positiva y un QuantiFERON negativo en el mismo paciente puede deberse a resultados falsos positivos en la prueba de tuberculina en poblaciones con la vacuna BCG, contacto previo con micobacterias

no tuberculosas o posiblemente ser secundaria a los cambios inmunológicos asociados con la enfermedad psoriásica.<sup>28,29</sup>

El objetivo de este estudio fue evaluar y comparar la respuesta entre la prueba de tuberculina y el QuantiFERON-TB Gold® en pacientes susceptibles de recibir terapia biológica y observar el comportamiento de estas pruebas en nuestra población.

*Objetivos específicos:* 1) determinar la sensibilidad y especificidad del QuantiFERON para el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes elegibles para inicio de terapia biológica. 2) Identificar el valor predictivo positivo y negativo del QuantiFERON para el diagnóstico de tuberculosis latente en los pacientes mencionados. 3) Evaluar la relación entre la presencia o ausencia de cicatriz de vacuna BCG, el antecedente personal de tuberculosis y convivientes con tuberculosis y los resultados de las pruebas. 4) Sugerir recomendaciones que puedan llevar a la implementación de la prueba de QuantiFERON y su uso rutinario en pacientes que requieren iniciar una terapia biológica.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, prospectivo, de corte transversal, comparativo de dos pruebas diagnósticas. Se incluyeron 105 pacientes con diagnóstico confirmado de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. El diagnóstico lo realizó un dermatólogo, gastroenterólogo o reumatólogo, respectivamente. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que firmaron el consentimiento informado.

Se excluyeron los pacientes con tuberculosis activa clínica o epidemiológica confirmada, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), insuficiencia renal o hepática o

en tratamiento con quimioterapia o radioterapia. Se realizó la evaluación clínica completa y la recolección de los datos por medio de una encuesta en la que se incluyeron variables como antecedente de síntomas respiratorios crónicos, antecedentes personales o familiares de tuberculosis y antecedente de vacunación con BCG con cicatriz confirmada. El estudio fue aprobado por el comité de ética y de investigación de la Universidad CES y se siguió bajo los criterios de la declaración de Helsinki.

## Realización de las pruebas

Todos los pacientes que recibirían terapia biológica se remitieron al Instituto Colombiano de Medicina Tropical (ICMT) de la Universidad CES, donde se sangraron para la prueba de QuantiFERON-TB Gold y luego se les aplicó la prueba cutánea de tuberculina.

*Prueba de tuberculina.* La prueba usada fue PPD Tuberculin Mammalian vía intradérmica, registro invima 2012M-0013148. Al paciente se le aplicaron 0.1 cc, en jeringa de tuberculina, en el brazo izquierdo, con lectura a las 72 horas con la técnica de deslizamiento del lápiz, que está reglamentada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y estandarizada en el laboratorio del ICMT.

*Prueba de liberación de interferón gama (IGRA).* El método IGRA usado fue el QuantiFERON-TB Gold® In Tube; se realizó según las instrucciones del fabricante. La muestra de sangre recolectada (3 mL) se dispuso en tres tubos: 1 mL en el tubo que contiene los antígenos de la tuberculosis (ESAT-6, CFP-10, TB 7.7), 1 mL en el tubo con mitógeno (contiene fitohemaglutinina y es el tubo control positivo) y 1 mL en el tubo blanco (no contiene reactivo y el tubo control negativo), asegurándose que la muestra llegara a la línea negra señalada en cada tubo. Los tubos debían estar previamente a temperatura de 17-25° C. Una vez depositadas las muestras, los tubos

debían agitarse 10 veces y luego incubarse a 37°C durante 16 a 24 horas. Posteriormente los tubos se centrifugaron y se retiró el plasma para evaluar la cantidad de interferón gamma (UI/mL) producido por los linfocitos del paciente mediante la prueba de ELISA. La concentración de interferón gamma del tubo de blanco se restó de la concentración de interferón gamma del tubo de antígeno de tuberculosis y el tubo de mitógeno. Una prueba se consideró positiva para una respuesta de interferón gamma del tubo de antígeno de tuberculosis si ésta estaba significativamente por encima del valor del tubo blanco. La muestra de plasma estimulado con mitógeno sirvió como control positivo de interferón gamma para cada muestra probada. La baja respuesta al mitógeno (<0.5 UI/mL) indicó un resultado indeterminado cuando una muestra de sangre tenía también una respuesta negativa a los antígenos de tuberculosis. El resultado final se reportó como positivo, negativo o indeterminado.

### Análisis estadístico

Se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para describir las variables cualitativas y la mediana y desviación estándar se utilizaron para las variables cuantitativas. La concordancia entre las pruebas se evaluó mediante el coeficiente kappa de Cohen. Se realizaron análisis de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y valores predictivos negativos de ambas pruebas. Los análisis se realizaron con SPSS Statistics 21 (programa de IBM), y con el programa Epidat 3.

## RESULTADOS

### Características clínicas y demográficas de los pacientes

Se reclutaron 114 pacientes de acuerdo con los criterios de elegibilidad, de los que nueve se excluyeron porque se les realizó la prueba de tuberculina en otro instituto, por lo que queda-

ron 105 pacientes. De estos pacientes, 61 (58%) eran hombres y la edad media fue de 50.7±13.5 años. La mayoría de los pacientes tenía psoriasis (n=87, 83%), cinco pacientes (5%) tenían artritis psoriásica y los otros 13 pacientes (12%) tenían enfermedades autoinmunitarias, como artritis reumatoide, enfermedad de Crohn o espondilitis anquilosante, con promedio de duración de la enfermedad de 15.16±13.7 años al momento de ser incluidos en el estudio. Las características de los pacientes se resumen en el Cuadro 1.

En cuanto al tratamiento tópico y sistémico, 101 pacientes (96%) recibían al menos uno, 79 (76%) pacientes se aplicaban esteroides tópicos, 71 (68%) pacientes habían recibido tratamiento sistémico no biológico (que incluía fototerapia) y 34 (33%) pacientes habían recibido tratamiento biológico previo. De este último grupo, 23 pacientes padecían psoriasis, cuatro artritis psoriásica y siete otras enfermedades autoinmunitarias.

**Cuadro 1.** Resumen de las características clínicas, demográficas y los tratamientos de los pacientes

Sexo (hombre/mujer)	61/44
Edad (años), media ± DE	50.7±13.5
Duración de la enfermedad (años), media ± DE	15.16±13.7
Afecciones	
Psoriasis (n)	87 (83%)
Artritis psoriásica (n)	5 (5%)
Otras enfermedades autoinmunitarias (n)	13 (12%)
Espondilitis anquilosante	5
Artritis reumatoide	3
Colitis ulcerativa	3
Hidradenitis supurativa	1
Espondiloartropatía	1
Tratamientos previos (n)	
Esteroides tópicos	79 (76%)
Sistémicos no biológicos	71 (68%)
Sistémicos biológicos	34 (33%)
Comorbilidades	
Síndrome metabólico (n)	37 (35.5%)
Cicatriz por vacunación con BCG (n)	84 (80%)
Antecedente de tuberculosis (n)	7 (7%)
Convivientes con tuberculosis (n)	5 (5%)



Siete pacientes (7%) reportaron haber tenido tuberculosis, cinco pacientes (5%) antecedente epidemiológico de cohabitar con personas con diagnóstico de tuberculosis y 84 (80%) pacientes tenían cicatriz de la vacuna BCG.

**Comparación de la prueba de tuberculina y QuantiFERON**

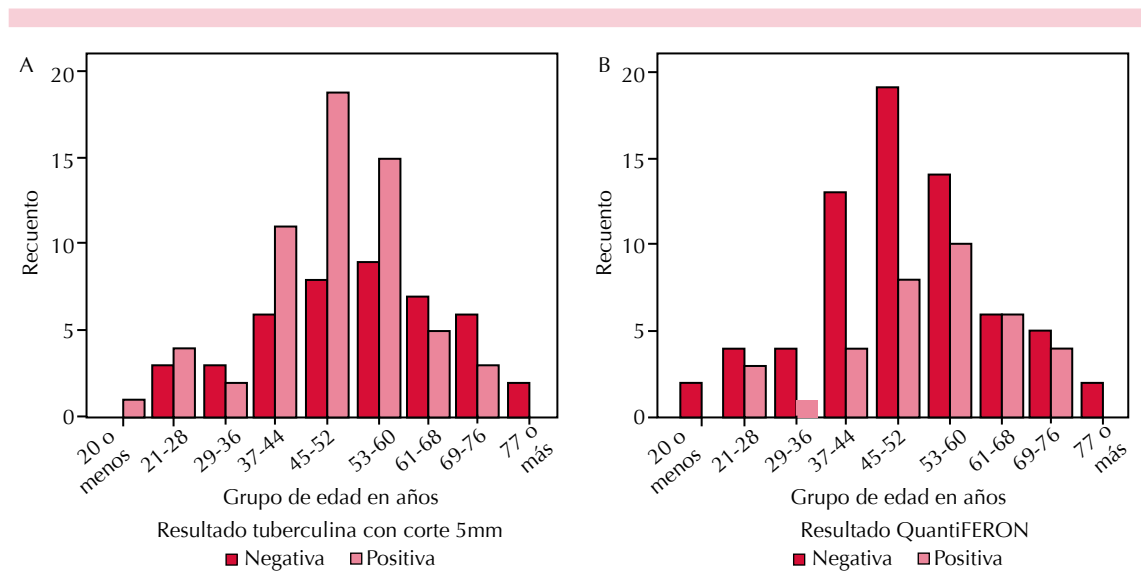
Se analizaron inicialmente dos puntos de corte (>5 mm y >10 mm) para la prueba de tuberculina. De los 60 pacientes con prueba de tuberculina positiva, 59 pacientes tuvieron lecturas mayores a 10 mm; sólo un paciente estuvo en el intervalo de 5 a 10 mm, por tanto, se decidió tomar el valor de 5 mm como punto de corte para considerar la prueba de tuberculina positiva y analizar los datos. La mayoría de los pacientes con prueba de tuberculina positiva tenía entre 37 y 60 años de edad (Figura 1).

La lectura de la prueba de QuantiFERON fue cualitativa (resultado positivo, negativo o inde-

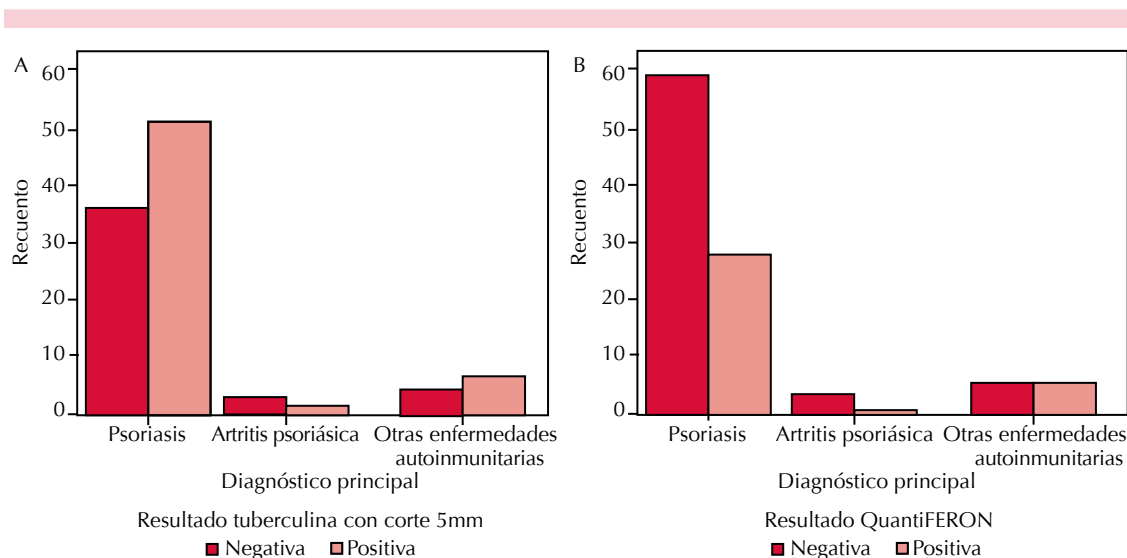
terminado). El QuantiFERON fue positivo en 36 (34%) pacientes y de éstos, 28 tenían psoriasis, uno artritis psoriásica y siete otras enfermedades autoinmunitarias. Ambas pruebas (tuberculina y QuantiFERON) fueron positivas en 25 pacientes (24%). Figura 2

**Análisis de sensibilidad, especificidad, correlación y concordancia entre la prueba de tuberculina y el QuantiFERON**

Se realizó el ejercicio de sensibilidad y especificidad para cada prueba como patrón de referencia. Al tomar como patrón de referencia la prueba de tuberculina, la sensibilidad del QuantiFERON fue de 42% y la especificidad de 76%, mientras que el valor predictivo positivo fue de 69% y el valor predictivo negativo de 49%. Al tomar como patrón de referencia el QuantiFERON, la sensibilidad de la tuberculina fue de 69% y la especificidad de 49%, el valor predictivo positivo de 42% y el valor predictivo negativo de 75.5% (Cuadro 2).



**Figura 1.** Resultados de las pruebas evaluadas de acuerdo con el grupo etario. **A.** Prueba cutánea de tuberculina. **B.** QuantiFERON-TB Gold en tubo de ensayo.



**Figura 2.** Resultados de las pruebas según la enfermedad de base de los pacientes. **A.** Prueba de tuberculina. **B.** QuantiFERON TB Gold.

**Cuadro 2.** Análisis de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las pruebas

**Valores de la prueba cutánea de tuberculina (TST) tomando como patrón de referencia el QuantiFERON**

TST	Porcentaje	IC (95%)
Sensibilidad	69	53.01-85.88
Especificidad	49	36.75-61.80
Valor predictivo positivo	42	28.36-54.97
Valor predictivo negativo	75.5	24.73-43.84

**Valores del QuantiFERON-TB Gold (QTF) tomando como patrón de referencia la prueba cutánea de tuberculina**

QTF	Porcentaje	IC (95%)
Sensibilidad	42	28.36-54.97
Especificidad	75.5	61.89-89.22
Valor predictivo positivo	69	53.01-85.88
Valor predictivo negativo	49	36.75-61.80

El análisis de correlación kappa de Cohen entre un resultado positivo de la prueba de tuberculina y un resultado positivo de QuantiFERON fue de 0.18, lo que indica correlación baja entre ambas pruebas.

**Asociación de la cicatriz de vacuna BCG, antecedente epidemiológico o personal de tuberculosis con la respuesta a la tuberculina y al QuantiFERON-TB Gold®**

De los pacientes con prueba de tuberculina positiva, 50 (86%) tenían cicatriz de la vacuna BCG, mientras que de los pacientes con prueba positiva de QuantiFERON, 29 (83%) la tenían. De los siete pacientes con antecedente personal de tuberculosis, tres (43%) tuvieron las pruebas de tuberculina y de QuantiFERON positivas, dos pacientes (28.5%) sólo tuvieron positiva la prueba de tuberculina y los otros dos (28.5%) sólo tuvieron positiva la prueba de QuantiFERON. De los cinco pacientes con antecedente de convivientes con tuberculosis, cinco (100%) tuvieron la prueba de tuberculina positiva y sólo uno (20%) tuvo la prueba de QuantiFERON positiva.

**DISCUSIÓN**

El aumento del riesgo de tuberculosis asociado con la terapia biológica plantea la necesidad de

implementar mejores pruebas diagnósticas para la búsqueda de tuberculosis latente previo al inicio de estos tratamientos.<sup>6</sup> Hasta el momento existen dos pruebas para este propósito: la prueba de tuberculina, que por años se ha usado de rutina en nuestro país, y el QuantiFERON, de aparición más reciente y de uso actual en países industrializados, que ha mostrado superioridad en cuanto a especificidad.<sup>6,10,16</sup>

La prueba de tuberculina fue positiva en más de la mitad de los pacientes y de éstos, la mayoría tuvo lecturas superiores a 10 mm. Estas observaciones se correlacionan con estudios previos que han mostrado que la enfermedad de base puede alterar la respuesta a la tuberculina. En enfermedades dermatológicas, y en especial la psoriasis, se ha demostrado que los cambios inmunológicos implicados en la fisiopatogenia pueden llevar a sobreestimar los valores de la prueba de tuberculina como parte de una reacción isomórfica o fenómeno de Koebner;<sup>27,30</sup> mientras que en otras enfermedades, como la artritis reumatoide, los datos son variables, hay estudios que demuestran que la tuberculina puede mostrar respuestas anérgicas,<sup>31</sup> mientras que otro estudio publicado en nuestra ciudad (Medellín, Colombia) demostró respuesta aumentada en la tuberculina, incluso en pacientes con artritis reumatoide que recibían tratamiento inmunosupresor.<sup>32</sup>

Sólo 24% de los pacientes tuvo ambas pruebas positivas y, al realizar el análisis de correlación de kappa de Cohen entre éstas, se obtuvo resultado de 0.18, lo que indica la baja correlación entre los resultados. La bibliografía describe hallazgos similares al nuestro. En el estudio de Latorre y colaboradores,<sup>33</sup> efectuado en 103 pacientes con psoriasis moderada a severa, susceptibles de recibir terapia biológica o en seguimiento de la misma, se compararon dos pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA), QuantiFERON-TB Gold y T-SPOT.TB con

la prueba cutánea de la tuberculina; se encontró correlación de kappa de 0.43 entre las pruebas de QuantiFERON y la tuberculina, mientras que entre las dos pruebas de QuantiFERON la correlación fue alta (kappa de 0.699). En el estudio de Garcovich y su grupo,<sup>34</sup> realizado en 50 pacientes con psoriasis moderada a severa no vacunados con la vacuna BCG, se les hizo prueba de QuantiFERON-TB Gold In Tube y prueba de tuberculina en tres ocasiones, por un periodo de 12 meses, que dio un valor de kappa de 0.32 a los 12 meses. En un estudio realizado por López y su grupo<sup>32</sup> en nuestra población (Medellín, Colombia), que comparó la respuesta entre una prueba de liberación de interferón gamma de fabricación local y la prueba de tuberculina en pacientes con artritis reumatoide que requerían inicio de terapia biológica, se encontró concordancia global entre ambas pruebas de 80% con coeficiente de kappa de 0.48. Asimismo, otros estudios reportaron baja concordancia entre la prueba de tuberculina y el QuantiFERON en pacientes con otras enfermedades inflamatorias, como enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide en poblaciones endémicas y no endémicas de tuberculosis.<sup>35-37</sup>

En nuestro estudio, la muestra de sangre para realizar el QuantiFERON se tomó previo a la realización de la prueba de tuberculina para evitar la posibilidad de que sus resultados se alteraran. Asimismo, el QuantiFERON es una prueba *in vitro* que mide la producción de interferón por parte de los linfocitos T como respuesta de memoria a antígenos micobacterianos a los que el sistema inmunitario estuvo previamente en contacto; mientras que la tuberculina es una prueba de hipersensibilidad retardada al microorganismo, mediada por células, así que la realización de ambas pruebas de manera simultánea no se contraponen en ningún momento.

Es difícil evaluar la sensibilidad y especificidad de las pruebas de liberación de interferón gam-

ma porque no hay una auténtica prueba patrón de referencia para el diagnóstico de tuberculosis activa (el diagnóstico se establece al reunir varios criterios, como los datos clínicos, antecedentes epidemiológicos de exposición a la tuberculosis, pruebas de laboratorio y radiografía de tórax) y mucho menos para el diagnóstico de tuberculosis latente en individuos asintomáticos.<sup>18</sup> Las estrategias que se han intentado implementar para obtener datos al respecto han sido seguir a los pacientes de manera prospectiva y evaluar la progresión a tuberculosis activa, evaluar personas que han estado en contacto con pacientes con infección tuberculosa activa comprobada y estratificar su riesgo en cuanto al grado de exposición o analizar la concordancia entre las pruebas existentes (tuberculina y QuantiFERON e IGRA).<sup>19,38</sup> Hay datos escasos de sensibilidad y especificidad de las pruebas en la bibliografía; sin embargo, en la revisión de Arias-Guillen<sup>19</sup> refieren sensibilidad de 70% para la prueba de tuberculina y de 81% para el QuantiFERON-TB Gold.

En nuestro estudio, la sensibilidad del QuantiFERON fue de sólo 42%, mientras que la sensibilidad de la prueba de tuberculina fue de 69%, con valor predictivo negativo para esta última de 71.5%; a pesar de que el resultado no es mayor a 90%, la tuberculina se mostró como una buena prueba de tamizaje para descartar la enfermedad en la mayoría de los casos cuando el resultado es negativo. Sin embargo, cuando el resultado de la tuberculina es positivo, la posibilidad de falsos positivos es muy alta (especificidad de 49%). En este punto el QuantiFERON adquiere su valor real porque es una prueba más específica (76%) que cuando es positiva da certeza de 69% de que el paciente tiene tuberculosis. Estos hallazgos son concordantes con los resultados encontrados previamente en la bibliografía, que demuestra que el QuantiFERON es una prueba más específica porque no se ve afectada por el antecedente de vacunación con la vacuna BCG ni la exposición a otras micobacterias no tuberculosas del ambiente.<sup>22,39,40</sup>

En el metanálisis realizado por Menzies y su grupo<sup>24</sup> demuestran que las pruebas de liberación de interferón gamma son sumamente específicas, especialmente en poblaciones que han sido vacunadas con BCG, pero la sensibilidad de ambas pruebas (tuberculina y QuantiFERON) es subóptima, porque ninguna de ellas es capaz de diferenciar entre tuberculosis latente y enfermedad activa.

Sin embargo, hay otros estudios que afirman que la vacunación con BCG puede alterar la respuesta a la prueba de tuberculina sólo durante un tiempo, como el estudio de Piñeiro y colaboradores,<sup>41</sup> en el que se plantea que sólo durante los tres años siguientes a la aplicación de la vacuna ocurre interferencia con la lectura de la tuberculina y el estudio de Menzies y su grupo,<sup>42</sup> en el que sólo 8% de los pacientes que recibieron la vacuna BCG al nacimiento tuvieron tuberculina positiva 15 años después de la aplicación de la vacuna. Por lo que algunos recomiendan ignorar el antecedente de vacunación BCG al momento de interpretar una prueba de tuberculina en países con incidencia alta de tuberculosis.<sup>43</sup> En Colombia se aplica la vacuna BCG al nacimiento por protocolo y no se repite; esto explica por qué la mayoría de pacientes tenía cicatriz de vacuna BCG (80%), pero no explica la gran cantidad de pacientes adultos con tuberculina positiva en nuestro estudio. Encontramos que por encima de los 20 años de edad los valores de tuberculina son altos, especialmente en el grupo de 37 a 60 años (Figura 1), con 43% de pruebas de tuberculina positivas. Mientras que si analizamos la positividad del QuantiFERON en el mismo grupo etario, éste sólo fue positivo en 21% de los casos, lo que podría llevarnos a pensar que hay otros factores que causan falsos positivos de la prueba de tuberculina, como pueden ser la exposición a otras micobacterias no tuberculosas en el ambiente.<sup>44,45</sup>

De los pacientes con antecedente personal de tuberculosis, todos tuvieron al menos una prueba



positiva; tres pacientes (43%) tenían tuberculina y QuantiFERON positivos, dos pacientes (28.5%) sólo la prueba de tuberculina positiva y los otros dos pacientes (28.5%) sólo el QuantiFERON positivo. En estos casos, es difícil analizar y sacar conclusiones al respecto porque nuestro estudio es de corte transversal y no hubo seguimiento de los pacientes ni de las pruebas. Además, se sabe que cuando se realizan pruebas de liberación de interferón gamma de manera seriada pueden producirse conversiones y reversiones de los resultados, al ser estas pruebas dinámicas, al igual que ocurre con la tuberculina cuando se realiza de manera seriada (efecto Booster); sin embargo, aún no está claro de qué manera esto influye al momento de interpretar los resultados.<sup>17,19,46</sup> Se cree que las reversiones de las pruebas de liberación de interferón gamma pueden producirse por curación de la infección tuberculosa (con tratamiento o de manera espontánea), variaciones biológicas entre individuos con pruebas positivas o por variabilidad del procesamiento de la muestra en el laboratorio.<sup>19</sup> Con base en lo anterior, pensamos que el hallazgo de los dos pacientes que tuvieron la prueba de tuberculina positiva y el QuantiFERON negativo podría explicarse por la negativización o reversión del QuantiFERON en el tiempo que ocurre luego de que la infección reciente es controlada y la respuesta inmunitaria cambia de células T activadas a células T de memoria, como se observó en un trabajo realizado en India, en el que 24% de los trabajadores que tenían QuantiFERON-TB Gold positivo se negativizó a los 18 meses,<sup>47</sup> mientras que los dos pacientes que tuvieron la prueba de tuberculina negativa con QuantiFERON positivo podrían corresponder con resultados débilmente positivos o justo por encima del nivel de corte, o más remotamente a conversión del QuantiFERON, que implicaría una nueva infección de adquisición reciente que aún no es detectable por el método de tuberculina. Además, encontramos que había cinco pacientes con el QuantiFERON positivo, aun con el antecedente de haber sido tratados, lo que podría deberse a que el tratamiento fue

reciente y aún no habían negativizado la prueba, se reinfectaron o estaban mal tratados.

De los cinco pacientes que tenían convivientes con tuberculosis, la tuberculina fue positiva en todos, mientras que el QuantiFERON sólo dio positivo en un paciente, lo que podría indicar que sólo este último tiene tuberculosis latente y que los demás pacientes tuvieron resultados falsos positivos con la prueba de tuberculina.

Con los resultados obtenidos en este estudio, podemos decir que la prueba de tuberculina es una prueba sensible, pero su mayor validez resulta cuando es negativa, lo que confirma su utilidad como prueba de tamizaje, pero con poca especificidad, por lo que se requiere, sobre todo en los casos de resultados positivos, una prueba confirmatoria como el QuantiFERON para evitar falsos positivos que lleven a quimioprofilaxis innecesarias con la consiguiente toxicidad y resistencia medicamentosa.

El QuantiFERON-TB Gold® usado en este estudio demostró que es una prueba que puede usarse con validez en nuestra población para confirmar o detectar casos de tuberculosis latente; sin embargo, y al ser conscientes de los costos que implicaría el uso rutinario de esta prueba para nuestro sistema de salud, pensamos que la tuberculina debe ser la prueba de tamizaje rutinaria y el QuantiFERON-TB Gold® se reserve para la confirmación de los resultados positivos de la prueba de tuberculina o en los casos en los que haya dudas en el diagnóstico.

### Agradecimientos

Al grupo del Instituto Colombiano de Medicina Tropical (ICMT), Medellín, Colombia, a la Dra. Liliana Montoya (epidemióloga de la Universidad CES), Dra. Lina María Yassin (Dra. en Ciencias Básicas Biomédicas, inmunóloga) y a la Dra. Valeria de Bedout, por toda la ayuda prestada durante la realización de este trabajo.

## REFERENCIAS

1. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244-279.
2. Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis* 2008;8:601-611.
3. Jackson JM. TNF- alpha inhibitors. *Dermatol Ther* 2007;20:251-264.
4. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:851-864.
5. Kimura K, Takayanagi R, Yokoyama H, Yamada Y. Theory-based analysis of the anti-inflammatory effect of TNF inhibitors on rheumatoid arthritis. *Drug Metab Pharmacokinet* 2014;29:272-277.
6. Yoo IK, Choung RS, Hyun JJ, Kim SY, et al. Incidences of serious infections and tuberculosis among patients receiving anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *Yonsei Med J* 2014;55:442-448.
7. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148-155.
8. Hernandez C, Cetner AS, Jordan JE, Puangsuvan SN, Robinson JK. Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:363-380;quiz 382-384.
9. Wallis RS. Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon gamma. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2007;12:16-21.
10. Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, Bruchfeld J, et al. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann Rheum Dis* 2015;74:1212-1217.
11. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2008;8:147-152.
12. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA* 2005;293:2756-2761.
13. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Thorax* 2005;60:800-805.
14. Hernández Sarmiento JM, Correa N, Correa M, Franco JG, et al. Tuberculosis among homeless population from Medellín, Colombia: associated mental disorders and socio-demographic characteristics. *J Immigr Minor Health* 2013;15:693-699.
15. Rueda ZV, López L, Vélez LA, Marín D, et al. High incidence of tuberculosis, low sensitivity of current diagnostic scheme and prolonged culture positivity in four Colombian prisons. A cohort study. *PLoS ONE* 2013;8:80592.
16. Ministerio de la protección social. Retos y acciones futuras del Programa Ampliado de Inmunizaciones. Colombia 2006-2010. 2010.
17. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, et al. Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003;361:1168-1173.
18. Lalvani A, Pathan AA, Durkan H, Wilkinson KA, et al. Enhanced contact tracing and spatial tracking of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Lancet* 2001;357:2017-2021.
19. Arias Guillén M. Advances in the diagnosis of tuberculosis infection. *Arch Bronconeumol* 2011;47:521-530.
20. Andrisani G, Armuzzi A, Papa A, Marzo M, et al. Comparison of QuantiFERON-TB Gold versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22:21-25.
21. Canadian Tuberculosis Committee (CTC). Updated recommendations on interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep* 2008;34:1-13.
22. Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:59-64.
23. Madariaga MG, Jalali Z, Swindells S. Clinical utility of interferon gamma assay in the diagnosis of tuberculosis. *J Am Board Fam Med* 2007;20:540-547.
24. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340-354.
25. Beglinger C, Dudler J, Mottet C, Nicod L, et al. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Swiss Med Wkly* 2007;137:620-622.
26. Desai N, Raste Y, Cooke NT, Harland CC. QuantiFERON-TB Gold testing for tuberculosis in psoriasis patients commencing anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Br J Dermatol* 2008;158:1137-1138.
27. Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P, Thielen AM, et al. Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumour necrosis factor therapy: comparison of an interferon-gamma release assay vs tuberculin skin test. *Br J Dermatol* 2009;161:797-800.
28. Zhao X, Mazlagic D, Flynn EA, Hernandez H, Abbott CL. Is the QuantiFERON-TB blood assay a good replacement for the tuberculin skin test in tuberculosis screening? a pilot study at Berkshire Medical Center. *Am J Clin Pathol* 2009;132:678-686.

29. Silva LCR, Silveira GG, Arnone M, Romiti R, et al. Decrease in *Mycobacterium tuberculosis* specific immune responses in patients with untreated psoriasis living in a tuberculosis endemic area. Arch Dermatol Res 2010;302:255-262.
30. Tsiouri G, Gaitanis G, Kiorpelidou D, Dionysiou A, et al. Tuberculin skin test overestimates tuberculosis hypersensitivity in adult patients with psoriasis. Dermatology 2009;219:119-125.
31. Ali M, Ponchel F, Wilson KE, Francis MJ, et al. Rheumatoid arthritis synovial T cells regulate transcription of several genes associated with antigen-induced anergy. J Clin Invest 2001;107:519-528.
32. López Y, Vargas F, Velásquez M, Ortiz C, et al. Correlation between the response to *Mycobacterium tuberculosis* antigens and the tuberculin skin test in patients with rheumatoid arthritis in Colombia. Biomedica 2013;33:226-232.
33. Latorre I, Carrascosa JM, Vilavella M, Díaz J, et al. Diagnosis of tuberculosis infection by interferon-gamma release assays in patients with psoriasis. J Infect 2014;69:600-606.
34. Garcovich S, Ruggeri A, D'Agostino M, Ardito F, et al. Clinical applicability of Quantiferon-TB-Gold testing in psoriasis patients during long-term anti-TNF-alpha treatment: a prospective, observational study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:1572-1576.
35. Soborg B, Ruhwald M, Hetland ML, Jacobsen S, et al. Comparison of screening procedures for *Mycobacterium tuberculosis* infection among patients with inflammatory diseases. J Rheumatol 2009;36:1876-1884.
36. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, Gutierrez C, et al. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. J Rheumatol 2008;35:776-781.
37. Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumour necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:19-30.
38. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. N Engl J Med 2002;347:1860-1866.
39. Lein AD, von Reyn CF, Ravn P, Horsburgh CR, et al. Cellular immune responses to ESAT-6 discriminate between patients with pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex and those with pulmonary disease due to *Mycobacterium tuberculosis*. Clin Diagn Lab Immunol 1999;6:606-609.
40. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:736-742.
41. Piñeiro R, Mellado MJ, Cilleruelo MJ, García-Ascaso M, et al. Tuberculin skin test in bacille Calmette-Guérin-vaccinated children: how should we interpret the results? Eur J Pediatr 2012;171:1625-1632.
42. Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity. Am Rev Respir Dis 1992;145:621-625.
43. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:221-247.
44. Duman N, Ersoy-Evans S, Karadağ O, Aşçıoğlu S, et al. Screening for latent tuberculosis infection in psoriasis and psoriatic arthritis patients in a tuberculosis-endemic country: a comparison of the QuantiFERON®-TB Gold In-Tube test and tuberculin skin test. Int J Dermatol 2014;53:1286-1292.
45. Rangaka MX, Wilkinson KA, Glynn JR, Ling D, et al. Predictive value of interferon-g release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2012;12:45-55.
46. Hill PC, Jeffries DJ, Brookes RH, Fox A, et al. Using ELISPOT to expose false positive skin test conversion in tuberculosis contacts. PLoS ONE 2007;2:183.
47. Pai M, Joshi R, Dogra S, Mendiratta DK, et al. Serial testing of health care workers for tuberculosis using interferon-gamma assay. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:349-355.



## Espiradenoma ecrino: análisis clínico de seis casos

Díaz-González JM<sup>1</sup>, Domínguez-Cherit J<sup>2</sup>, Wheelock-Gutiérrez LM<sup>3</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** el espiradenoma ecrino es una neoplasia anexial benigna que históricamente se ha descrito con diferenciación ecrina. Por lo general, afecta la cabeza, el tronco o las extremidades como una neoformación en la dermis o subcutánea de consistencia renitente de color rosa, rojo o azul. Aunque puede ocurrir a cualquier edad, es más común en jóvenes adultos, sin predilección de género.

**OBJETIVO:** describir los datos epidemiológicos y las características clínicas del espiradenoma ecrino en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán, de la Ciudad de México, de 2009 a 2015.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio retrospectivo, descriptivo y observacional en el que se incluyeron las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de espiradenoma ecrino confirmado por estudio histopatológico de enero de 2009 a octubre de 2015.

**RESULTADOS:** se encontraron seis casos de espiradenoma ecrino; los tumores fueron más frecuentes en el género femenino a razón de 2:1; 4 casos (66%) ocurrieron en pacientes mayores de 65 años. La topografía predominante fue la cabeza (50% de los pacientes) y el resto afectó lugares poco habituales.

**CONCLUSIONES:** debido a la baja incidencia de este tumor, suele confundirse o diagnosticarse erróneamente a la inspección clínica, por lo que para su diagnóstico es necesario realizar biopsia. La transformación maligna se ha descrito en pocos casos en todo el mundo; se manifiesta con crecimiento rápido de una lesión que tiene larga evolución.

**PALABRAS CLAVE:** espiradenoma ecrino.

Dermatol Rev Mex 2016 July;60(4):295-299.

### *Eccrine spiradenoma: clinical analysis of six cases.*

Díaz-González JM<sup>1</sup>, Domínguez-Cherit J<sup>2</sup>, Wheelock-Gutiérrez LM<sup>3</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Eccrine spiradenoma is a benign adnexal neoplasm that has been historically designated as a tumor of eccrine differentiation. It usually presents on head, trunk and extremities as a tender dermal

<sup>1</sup> Profesor adjunto de pregrado del Tecnológico de Monterrey. Médico adscrito al Departamento de Dermatología.

<sup>2</sup> Jefa del Departamento de Dermatología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Médico interno de pregrado del Tecnológico de Monterrey.

Recibido: noviembre 2015

Aceptado: enero 2016

### Correspondencia

Dra. Judith Domínguez Cherit  
Vasco de Quiroga 15  
14000 Ciudad de México  
dr\_jd\_derma@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Díaz-González JM, Domínguez-Cherit J, Wheelock-Gutiérrez LM. Espiradenoma ecrino: análisis clínico de seis casos. Dermatol Rev Mex. 2016 julio;60(4):295-299.

or subcutaneous tumor frequently with a pink, red or blue coloration. Although it can occur at any age, they are common in young adults without any sex predilection.

**OBJECTIVE:** To describe the epidemiology and clinical characteristics of eccrine spiradenoma at Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán, Mexico City, from 2009 to 2015.

**MATERIAL AND METHOD:** A retrospective, descriptive and observational study was conducted in which clinical characteristics of patients with diagnosis of eccrine spiradenoma confirmed by histopathology were recorded from January 2009 to October 2015.

**RESULTS:** Six cases of eccrine spiradenoma were found; tumors were more frequent in females at 2:1 ratio; 4 cases (66%) occurred in patients over 65 years. The predominant topography was in head (50% of patients); the other lesions were in unusual places.

**CONCLUSIONS:** Due to the low incidence of this tumor, it may be overlooked or misdiagnosed on primary examination; so, biopsy is required for diagnosis. Malignant transformation has been described in few cases worldwide, presenting as rapid increase in size of a long-standing lesion.

**KEYWORDS:** eccrine spiradenoma

<sup>1</sup> Profesor adjunto de pregrado del Tecnológico de Monterrey. Médico adscrito al Departamento de Dermatología.

<sup>2</sup> Jefa del Departamento de Dermatología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Médico interno de pregrado del Tecnológico de Monterrey.

#### Correspondence

Dra. Judith Domínguez Cherit  
Vasco de Quiroga 15  
14000 Ciudad de México  
dr\_jd\_derma@hotmail.com

## ANTECEDENTES

El espiroadenoma ecrino es una neoplasia benigna epitelial de anexos poco frecuente, de crecimiento lento y de curso crónico, derivado de la glándula sudorípara ecrina, descrito por primera vez en 1956 por Kerting y Helwig en una serie de 134 casos.<sup>1</sup>

La frecuencia mundial del espiroadenoma es difícil de determinar, pero es bien sabida su asociación con el síndrome de Brooke-Spiegler, en el que también se encuentran de manera simultánea tricoepiteliomas y cilindromas por el defecto del gen *CYLD* localizado en el cromosoma 9 en esta afección;<sup>2</sup> respecto a la incidencia del espiroadenoma maligno se han descrito 50 casos.<sup>3</sup> Debido a la rareza de esta lesión, su incidencia en la población mexicana

no ha podido establecerse, pero se han descrito casos congénitos, múltiples y asociados con neoplasias malignas.<sup>4-7</sup> En la actualidad no se han definido los factores de riesgo, el origen o las causas predisponentes de los espiroadenomas solitarios.<sup>3</sup>

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de pacientes atendidos de 2009 a 2015 en la consulta externa de Dermatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Los pacientes acudieron refiriendo una neoformación asintomática y de crecimiento lento. La lesión se documentó fotográficamente, se realizó una biopsia por escisión y posteriormente se mandó el espécimen a patología para análisis.

## RESULTADOS

Se encontraron seis espiradenomas ecrinos en seis pacientes; las lesiones fueron más frecuentes en el género femenino a razón de 2:1 y 66% de los tumores eran de pacientes mayores de 65 años. Asimismo, dos tercios de los pacientes tenían un estado de inmunodepresión aunado a sus comorbilidades (Cuadro 1).

Cuatro de las lesiones se localizaron en la cabeza, una en la extremidad superior y una tuvo presentación anormal en el testículo (Figuras 1 a 3); esta última lesión ocurrió en un adulto joven VIH positivo.

Durante la exploración física de los pacientes se pensó en diferentes diagnósticos diferenciales de las lesiones, todos ellos benignos (nevo melano-cítico intradérmico, poroma, dermatofibroma, leiomioma); se realizó la biopsia por escisión sin complicaciones y el resultado en cada caso fue de espiradenoma ecrino. En ninguno se tuvo la sospecha diagnóstica clínica.

## DISCUSIÓN

El espiradenoma es un tumor anexial que afecta de igual manera a hombres y a mujeres entre 15 y 35 años de edad, sin predilección racial.<sup>8</sup> La transformación maligna del espiradenoma es muy baja; sin embargo, cuando ocurre se describe enfermedad metastásica del tumor, incluso, en 50% de los casos culmina en la muerte.<sup>3</sup>



Figura 1. Imagen característica de un espiradenoma.

Es de resaltar que los espiroadenocarcinomas ecrinos que se localizan en la piel cabelluda tienen morbilidad y mortalidad incrementadas.<sup>9</sup> El diagnóstico diferencial del espiradenoma es muy amplio e incluye nevo intradérmico, quiste dermoide y tumores de tejido subcutáneo o de anexos.

Cuadro 1. Características clínicas de los pacientes con espiroadenomas

Caso	Edad (años)	Género	Comorbilidades	Lugar de la lesión
1	70	Masculino	Hipertensión arterial, bloqueo AV	Brazo izquierdo
2	87	Femenino	Cirrosis hepática	Cara
3	67	Femenino	Diabetes mellitus, hipotiroidismo	Frente
4	85	Femenino	Enfermedad arterial periférica, colecistectomía	Preauricular izquierda
5	59	Femenino	Diabetes mellitus, hipertensión arterial	Preauricular derecha
6	31	Masculino	VIH+	Testículo derecho



**Figura 2.** Localización no descrita de espiroadenoma.



**Figura 3.** Nótase la coloración discretamente violácea y los vasos sanguíneos en la superficie de estos tumores.

Los factores de riesgo o predisponentes de los espiroadenomas solitarios no se han definido,<sup>3</sup> pero en esta revisión la mayor parte de las lesiones ocurrió en mujeres, de las que 75% era de la tercera edad y en el género masculino representó un tercio de la muestra y la mitad era de la tercera edad; asimismo, dos tercios de los pacientes estudiados tenían comorbilidades que los situaba en un estado de inmunodepresión.

En términos clínicos, el espiroadenoma ecrico generalmente se localiza en la cabeza y el tronco como una neoformación o nódulo solitario en más de 97% de los casos,<sup>10</sup> puede ser de coloración rosada, grisácea, rojiza o azul y tiende a ser suave y doloroso a la palpación;<sup>3</sup> las extremidades, el cuello y la cabeza son otras localizaciones frecuentes. Es raro encontrar lesiones en las palmas, las plantas, las axilas, los pezones, las areolas, el perineo o los genitales.<sup>1</sup> En esta serie todas las impresiones diagnósticas fueron benignas al momento de la extirpación; sin embargo, debe tomarse en cuenta que los espiroadenomas malignos tienden a ser más grandes (3.9 cm en promedio), se ulceran y preferentemente están en el tronco y las extremidades,<sup>11</sup> aunque se cree que pueden ocurrir casi en cualquier sitio;<sup>12</sup> si no se da tratamiento su mortalidad es, incluso, de 39%.<sup>10</sup>

La biopsia cutánea es obligatoria porque a través de ella se realiza el diagnóstico, los hallazgos histológicos son de proliferación basofílica densa en la dermis descrita como en "balas de cañón" por su agrupación en nódulos, cordones o islas; igualmente, hay infiltrado linfocítico que puede imitar al tejido linfoide.<sup>13</sup>

El tratamiento de elección es quirúrgico y debe extirparse totalmente la lesión.

## CONCLUSIÓN

En esta serie de casos se analizó un espiroadenoma por cada año estudiado. Debido a la cantidad de biopsias que se analizan en el Departamento de Dermatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (en promedio 1,500 biopsias anuales), el espiroadenoma representa menos de 0.0006%. Al ser un tumor poco frecuente, es difícil estimar la incidencia real.

El parecido que tiene con otros tumores hace complicada incluso la sospecha al momento de



la inspección clínica y, a pesar del avance en la tecnología con la dermatoscopia, todavía no hay criterios que permitan diferenciarlo porque hasta este nivel comparte patrones con otros tumores anexiales, como el cilindroma o tricoblastoma.<sup>14</sup> Por ello insistimos en realizar siempre el estudio patológico de las lesiones que se extirpan, independientemente de la apariencia benigna.

## REFERENCIAS

1. Kersting DW, Helwig EB. Eccrine spiradenoma. *AMA Arch Derm* 1956;73:199-227.
2. Weyers W, Nilles M, Eckert F, Schill WB. Spiradenomas in Brooke-Spiegler syndrome. *Am J Dermatopathol* 1993;15:156-161.
3. Scheinfeld NS, Butler DF, Callen JP. Spiradenoma. *Medscape from WebMD*. Available from: <http://emedicine.medscape.com/>[Última actualización el 2015 Enero 08; citado: 2015 Oct 6]
4. Mora S, Pérez S, Navarrete G. Espiradenoma ecrino congénito. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2001;10:80-83.
5. Muñoz H, Vega E, Domínguez L. Espiradenoma ecrino múltiple en disposición lineal: presentación de un caso. *Dermatología Rev Mex* 1998;42:16-18.
6. De la Barreda F, Vega M, Domínguez. Espiradenoma ecrino: análisis de trece casos. *Dermatología Rev Mex* 1995;39:142-145.
7. Medina D, Calderón C, Castelar ME, Ramos-Garibay A. Espiradenoma ecrino. Presentación de un caso. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2002;11:101-104.
8. Emam EE, Sawan AS, Al-Tamimi SR, Molah RM. Malignant spiradenoma/cylindroma of the vulva. *Saudi Med J* 2012;33:1229-1233.
9. Chow W, Griffiths M. A malignant eccrine spiradenoma of the scalp. *BMJ Case Report* 2014 May 19;2014. pii: bcr2013202524. doi: 10.1136/bcr-2013-202524.
10. Englander L, Emer JJ, McClain D, Amin B, Turner RB. A rare case of multiple segmental eccrine spiradenomas. *J Clin Aesthetic Dermatol* 2011;4:38-44.
11. Beekley AC, Brown TA, Porter C. Malignant eccrine spiradenoma: a previously unreported presentation and review of the literature. *Am Surg* 1999;65:236-240.
12. Arslan E, Unal S, Cinel L, Demirkan F, Cin I. Malignant eccrine spiradenoma occurring on a traumatized area. *Plastic Reconstructive Surgery* 2002;110:365-367.
13. McKee PH, Calonje JE, Granter SR. *Pathology of the Skin with Clinical Correlation*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2005;1642-1644.
14. Tschandl P. Dermatoscopic pattern of a spiradenoma. *Dermatol Pract Conceptual* 2012;2:39-40.

### Fundación para la Dermatitis Atópica (FDA) en México

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

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

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

### Misión y Visión de la FDA

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

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

# Prevalencia del cáncer de piel tipo melanoma y no melanoma en pacientes trasplantados de corazón

Gaviria-Giraldo CM<sup>1</sup>, Giraldo-Hoyos AP<sup>1</sup>, Jiménez-Tamayo SB<sup>2</sup>, Fernández-Ruiz RL<sup>4</sup>, Montoya-Vélez L<sup>3</sup>

## Resumen

**ANTECEDENTES:** el cáncer de piel afecta a miles de personas en todo el mundo y más a los pacientes con trasplante cardíaco debido al grado de inmunosupresión al que están sometidos, por lo que son más propensos a malignidades, como linfoma y cáncer de piel.

**OBJETIVO:** determinar la prevalencia de cáncer de piel melanoma y no melanoma en pacientes trasplantados de corazón entre 1985 y 2015 en la Clínica CardioVID de Medellín, Colombia.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio descriptivo, observacional, realizado con los pacientes trasplantados de corazón de la clínica CardioVID, en el Departamento de Dermatología de la Universidad CES, en Medellín, Colombia, entre febrero y abril de 2015. Se practicó un examen clínico dermatológico completo por dermatólogos y se tomaron biopsias de piel de las lesiones sospechosas de malignidad para confirmar el diagnóstico, que fueron leídas por un dermatopatólogo experto.

**RESULTADOS:** se incluyeron 41 pacientes, de los que 71.5% eran hombres. La media de edad fue de 53.9 años. Se tomaron 14 biopsias en 10 pacientes, en 7 se encontraron lesiones benignas y en 7 malignas, con lo que se demuestra prevalencia de cáncer de piel de 19.5%.

**CONCLUSIONES:** los pacientes trasplantados se consideran una población especial, porque tienen factores adicionales que predisponen a la aparición de cáncer de piel. En ellos es obligatorio el uso diario de bloqueador solar y el seguimiento estricto por el dermatólogo, además de incorporar esta medida en los protocolos de trasplante, especialmente en los pacientes con trasplante de corazón.

**PALABRAS CLAVE:** cáncer de piel, trasplante de corazón, inmunosupresión.

Dermatol Rev Mex 2016 July;60(4):300-310.

## *Prevalence of skin cancer, melanoma and non-melanoma, in heart transplant patients.*

Gaviria-Giraldo CM<sup>1</sup>, Giraldo-Hoyos AP<sup>1</sup>, Jiménez-Tamayo SB<sup>2</sup>, Fernández-Ruiz RL<sup>4</sup>, Montoya-Vélez L<sup>3</sup>

## Abstract

**BACKGROUND:** Skin cancer affects thousands of people around the world and even more the heart transplanted patients due to the degree

<sup>1</sup> Dermatóloga.

<sup>2</sup> Dermatóloga. Jefa del programa de Dermatología.

<sup>3</sup> Epidemióloga.

Universidad CES, Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Cardiólogo de la Clínica CardioVID, Medellín, Colombia.

Recibido: octubre 2015

Aceptado: marzo 2016

## Correspondencia

Dra. Claudia Marcela Gaviria Giraldo  
claugavi02@hotmail.com

## Este artículo debe citarse como

Gaviria-Giraldo CM, Giraldo-Hoyos AP, Jiménez-Tamayo SB, Fernández-Ruiz RL, Montoya-Vélez L. Prevalencia del cáncer de piel tipo melanoma y no melanoma en pacientes trasplantados de corazón. Dermatol Rev Mex. 2016 julio;60(4):300-310.

of immunosuppression to which they are subjected, being more prone to malignancies such as lymphoma and skin cancer.

**OBJECTIVE:** To determine the prevalence of skin melanoma and non-melanoma cancer in heart transplanted patients between 1985 and 2015 in CardioVID Clinic of Medellín, Colombia.

**MATERIAL AND METHOD:** A descriptive study was conducted with heart-transplanted patients from CardioVID Clinic, in the Dermatology Department at CES University, Medellín, Colombia, from February to April 2015. Dermatologists performed a complete dermatological clinical examination and skin biopsies were taken from malignant suspicious lesions to confirm the diagnosis, which was read by and expert dermatopathologist.

**RESULTS:** 41 patients were included, 71.5% were men. The average age was 53.9 years. Fourteen biopsies from 10 patients were taken, finding seven benign and seven malignant lesions, showing a prevalence of 19.5% of skin cancer.

**CONCLUSIONS:** Transplanted patients are considered a special population, since they have additional factors that predispose to the development of skin cancer. For them it is compulsory the daily use of sunscreen and close monitoring by a dermatologist, as well as including this measure in transplantation protocols, especially in patients with heart transplant.

**KEYWORDS:** skin cancer; heart transplanted; immunosuppression

<sup>1</sup> Dermatóloga.

<sup>2</sup> Dermatóloga. Jefa del programa de Dermatología.

<sup>3</sup> Epidemióloga.

Universidad CES, Medellín, Colombia.

<sup>4</sup> Cardiólogo de la Clínica CardioVID, Medellín, Colombia.

#### Correspondence

Dra. Claudia Marcela Gaviria Giraldo  
claugavi02@hotmail.com

## ANTECEDENTES

El cáncer de piel es una enfermedad frecuente en la población general debido a múltiples factores, como la exposición a la radiación ultravioleta, ocupación, edad y el fototipo de piel. Existen otros aspectos especiales, como los pacientes trasplantados, quienes están sometidos a un alto grado de inmunosupresión, lo que genera un ambiente incapaz de corregir los defectos del ADN, lo que se asocia, además, con el potencial propio que tienen los inmunosupresores de propiciar la formación de malignidades.<sup>1,2</sup> En este grupo, el carcinoma escamocelular es el más frecuente porque la relación carcinoma basocelular/carcinoma

escamocelular en los pacientes trasplantados se invierte, debido a causas desconocidas hasta el momento.<sup>3-5</sup>

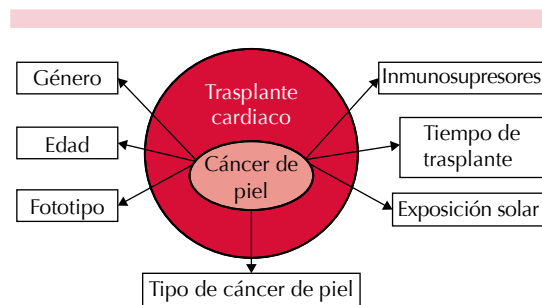
La Clínica CardioVID de Medellín, Colombia, es un centro de referencia en la ciudad y en todo el país, tiene la mayor población de pacientes trasplantados de corazón en Colombia y cada año aumenta el número de pacientes a los que se les realiza este procedimiento.

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de cáncer de piel melanoma y no melanoma en pacientes trasplantados de corazón entre 1985 y 2015 en la Clínica CardioVID de Medellín.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, observacional, efectuado en el departamento de Dermatología de la Universidad CES de la ciudad de Medellín, Colombia, entre febrero y abril de 2015, cuyo objetivo general fue determinar la prevalencia del cáncer de piel, tipo melanoma y no melanoma, en todos los pacientes trasplantados de corazón que estuvieran incluidos en la base de datos de la Clínica CardioVID de Medellín, entre 1985 y 2015. Los objetivos específicos fueron: caracterizar demográficamente esta población y describir los factores de riesgo de cáncer de piel melanoma y no melanoma en ésta. Todos los pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: ser adultos, de uno y otro sexo, mayores de 18 años, con antecedente de trasplante cardíaco, pacientes trasplantados de corazón en la Clínica CardioVID de Medellín entre 1985 y 2015, que aceptaran ingresar voluntariamente al estudio y firmaran el consentimiento informado por escrito. Se excluyeron los pacientes que vivían en otras ciudades y no pudieran desplazarse para la evaluación dermatológica en la ciudad de Medellín o pacientes que por sus comorbilidades no se les permitiera la realización de biopsia de piel. La información provino de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y en caso de que alguno de ellos tuviera algún problema de salud que los limitara a dar la información, ésta se obtendría de un familiar o acompañante en el momento de la evaluación. Estos datos se consignaron en una encuesta que incluía los datos sociodemográficos del paciente y las variables que se resumen en la Figura 1.

Los pacientes se citaron en el departamento de Dermatología de la Universidad CES, Medellín, Colombia, donde se les realizó un examen dermatológico completo que incluyó evaluación clínica con la ayuda de un dermatoscopio con luz polarizada, realizada por un dermatólogo (de manera individual, observador 1) y dos



**Figura 1.** Variables evaluadas en el estudio.

residentes del último año de Dermatología (en conjunto, observador 2). En caso de que alguna lesión fuera sospechosa de malignidad, desde el punto de vista clínico, dermatoscópico o ambos, por cualquiera de los observadores, se tomó una biopsia de piel con un sacabocados de 3 mm o una muestra por escisión para confirmar el diagnóstico. Esta muestra se envió al laboratorio de patología de la institución, donde se le realizaron las coloraciones de rutina (hematoxilina-eosina), que fueron analizadas por un dermatopatólogo experto.

Si la lesión se reportaba como maligna, el paciente se enviaba a su entidad prestadora de salud con una carta de remisión para continuar con el trámite de cirugía y seguimiento por un dermatólogo de la entidad correspondiente.

Los datos recolectados se almacenaron en una base de datos que se analizó en el programa estadístico SPSS. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central, como el promedio, y de dispersión, como la desviación estándar. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias relativas o porcentajes.

Este estudio lo aprobó el comité de investigación y de ética de la Universidad CES bajo los criterios de Helsinki.



## RESULTADOS

En la base de datos de 1985 a 2015, en la Clínica CardioVID, estaban incluidos 452 pacientes trasplantados, de los que se contactaron 105 que residían en Medellín o en municipios vecinos. De éstos, cinco fallecieron, cinco estaban hospitalizados, seis estaban fuera de la ciudad y no podían asistir por motivos laborales, dos rechazaron la invitación al estudio, 36 no pudieron contactarse porque los datos telefónicos habían cambiado y 10 no asistieron a la cita a Dermatología a pesar de haber confirmado su asistencia y mostrado interés en recibir evaluación de sus lesiones de la piel por el especialista. Al final, se incluyeron 41 pacientes en el estudio.

### Datos demográficos

De los 41 pacientes, 31 (72%) eran hombres; 12 pacientes (29%) tenían 50 años o menos y 29 pacientes (71%) eran mayores de 50 años, con edad mínima de 23 años, máxima de 70 años y media de 53.9 años.

El fototipo de piel de los pacientes, según la escala de Fitzpatrick, se muestra en el Cuadro 1, al igual que su actividad laboral.

### Factores de riesgo

Los pacientes incluidos en el estudio se trasplantaron entre 1997 y el primer semestre de 2015. El tiempo transcurrido entre el trasplante y la fecha de evaluación dermatológica del estudio se observa en el Cuadro 2. Todos los pacientes se sometieron a tratamiento con medicamentos inmunosupresores antes del trasplante, siguiendo el protocolo de la Clínica CardioVid, que constaba de esteroides sistémicos, inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus, everolimus) y antimetabolitos (mofetil micofenolato), que se ajustan después del procedimiento de acuerdo con la evolución del paciente y la

**Cuadro 1.** Datos sociodemográficos de los pacientes incluidos en el estudio

<b>Sexo</b>	
Hombres	31 (71.5%)
Mujeres	10 (24.5%)
<b>Edad (media: 53.9 años)</b>	
Mayores de 50 años	29 (71%)
De 50 años o menos	12 (29%)
<b>Fototipo</b>	
III	24 (58.5%)
II	9 (21.5%)
IV	6 (15%)
V	1 (2.5%)
VI	1 (2.5%)
<b>Trabajo</b>	
De oficina	24 (58%)
Al aire libre	11 (29%)
Desempleados	2 (5%)
Pensionados	2 (5%)

**Cuadro 2.** Tiempo transcurrido entre el trasplante y la fecha de evaluación dermatológica del estudio

Años transcurridos entre el trasplante y la evaluación dermatológica	Número de pacientes (%)
18	2 (5)
15	2 (5)
13	1 (2)
9	2 (5)
8	2 (5)
7	3 (7)
6	1 (2)
5	6 (14.5)
4	6 (14.5)
3	4 (10)
2	4 (10)
1	6 (15)
<1	2 (5)

presencia o no de rechazo del órgano. Al momento del estudio, 26 pacientes (63%) recibían tres medicamentos y 15 pacientes (36.5%), dos medicamentos (Cuadro 3).

Las comorbilidades de los pacientes estaban representadas especialmente por hipertensión arterial

**Cuadro 3.** Medicamentos inmunosupresores que recibían los pacientes al momento del estudio

Medicamento	Número de pacientes (%)
Mofetil micofenolato	35 (85)
Tacrolimus	24 (58.5)
Ciclosporina	15 (37)
Esteroides sistémicos	30 (73)
Everolimus	5 (12)

en 25 pacientes (61%), diabetes mellitus en 10 pacientes (24%), dislipidemia en 21 pacientes (50%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica en tres pacientes (7%), accidente cerebrovascular (ACV) en seis pacientes (15%), insuficiencia renal crónica en 8 pacientes (19.5%), cualquier tipo de cáncer, excepto de piel, en tres pacientes (7%) y cáncer de piel en dos pacientes (5%).

Cuando se interrogó a los pacientes acerca de la existencia de alguna lesión cutánea que generara sospecha de cambios o malignidad, cinco (12%) refirieron haber notado alguna lesión en la piel antes del trasplante, mientras que 26 (63%) la notaron después de la intervención.

Quince pacientes (36.5%) dijeron haber recibido información acerca de la importancia del uso diario de protección solar, 12 pacientes (29%) usaban fotoprotección y los 29 pacientes restantes no tenían este hábito.

El grado de exposición solar se evaluó mediante una escala que iba de 10 a 30 minutos al día y más de 30 minutos al día; con base en esto, en el momento de la evaluación 31 pacientes (76%) estaban expuestos más de 30 minutos al día, frente a nueve pacientes (22%) que sólo estaban expuestos entre 10 y 30 minutos y cuatro pacientes (10%) tenían antecedente de quemaduras de cualquier tipo (por sol, agua, químicos) durante toda su vida.

Veintiún pacientes (51%) fueron fumadores antes del trasplante. Ningún paciente continuó fumando después de la cirugía.

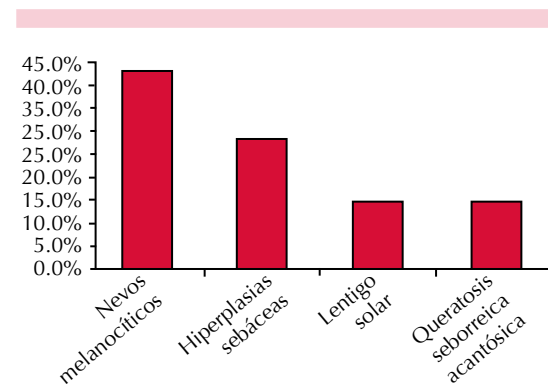
En las evaluaciones clínicas por los dermatólogos se detectaron lesiones sospechosas de malignidad en 10 pacientes, a los que se les tomaron biopsias distribuidas de esta manera: tres muestras a un paciente, dos a dos y sólo una a los siete pacientes restantes, que da un total de 14 biopsias, de las que siete dieron como resultado histopatológico lesiones benignas y las siete restantes fueron lesiones malignas.

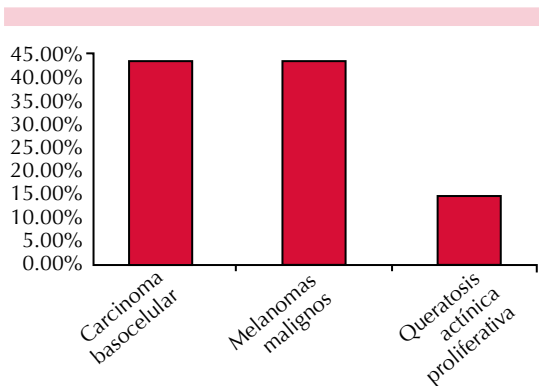
Las lesiones benignas fueron un lentigo solar, tres nevos melanocíticos, dos hiperplasias sebáceas y una queratosis seborreica acantósica; mientras que de las siete lesiones malignas, se obtuvieron tres carcinomas basocelulares (43%), tres melanomas malignos (43%) y una queratosis actínica proliferativa (14%). Figuras 2 y 3.

Con los datos anteriores se obtuvo una prevalencia de cáncer de piel en estos pacientes de 19.5%, 12% de cáncer de piel no melanoma y 7.5% de melanoma.

## DISCUSIÓN

El cáncer de piel afecta a miles de personas en todo el mundo y más aún a los pacientes que reciben trasplante cardíaco, debido al grado de inmunosupresión al que están sometidos, antes

**Figura 2.** Lesiones benignas halladas en las biopsias tomadas.



**Figura 3.** Lesiones malignas halladas en las biopsias tomadas.

y después de la intervención quirúrgica por largos periodos, lo que aumenta la morbilidad y los costos económicos. Asimismo, el trasplante cardiaco es un procedimiento quirúrgico de alta complejidad que con el paso de los años ha adquirido fuerza; hoy por hoy en Colombia es un procedimiento frecuente, que pasó de 11 trasplantes en 1999 a más de 80 en 2013.<sup>6</sup>

Las neoplasias de órgano sólido son de las principales causas de muerte en los pacientes trasplantados y una consecuencia de la administración de inmunosupresores.<sup>7</sup> Entre los más frecuentes en esta población están el linfoma y el cáncer de piel; este último es una de las principales complicaciones a largo plazo de estos pacientes porque los medicamentos originan un ambiente incapaz de corregir los defectos del ADN, además del potencial que tienen de propiciar la formación de malignidades.<sup>2,8</sup>

En todo el mundo se han hecho grandes esfuerzos para determinar la frecuencia del cáncer de piel en los pacientes con trasplante cardiaco y se ha estandarizado el protocolo de seguimiento dermatológico para estos pacientes,<sup>9-11</sup> pero en nuestro medio esta conducta aún no existe porque hasta el momento no se había investigado.

Según los datos encontrados en la bibliografía mundial, los pacientes trasplantados de corazón tienen riesgo 10 a 100 veces mayor de padecer cáncer que la población general; los tumores de piel y los linfomas son los más frecuentes. El cáncer de piel ocupa un porcentaje importante (42 a 50% de todas las malignidades).<sup>2,8</sup> A su vez, la población de trasplantados cardiacos es dos veces más propensa a padecer cáncer de piel que los pacientes con trasplante renal (19 vs 9% a 20 años),<sup>8,12</sup> debido al mayor grado de inmunosupresión al que están sometidos los trasplantados de corazón, lo que causa la aparición de cáncer en un periodo más corto, luego de iniciar la supresión inmunitaria (3.9 años en los trasplantados cardiacos vs 8.6 años en los trasplantados renales). Cuando se compararon con los trasplantados de pulmón, en un estudio realizado en la Clínica Mayo, se observó que 5 a 10 años postrasplante, la incidencia acumulada fue de 31 a 47% para cualquier tipo de cáncer de piel.<sup>13</sup>

Se espera que en la medida que aumente la expectativa de vida de los trasplantados, aumente también la incidencia de tumores.<sup>3,14</sup>

En nuestro estudio encontramos prevalencia de cáncer de piel de 19.5%: de 12% de cáncer de piel no melanoma y de 7.5% de melanoma, con mayor prevalencia de carcinoma basocelular que de carcinoma escamocelular; datos que difieren de lo encontrado en la bibliografía, en la que el carcinoma escamocelular en pacientes trasplantados es 65 a 250 veces más frecuente que en población general, mientras que la incidencia de carcinoma basocelular en estos pacientes es sólo 10 veces mayor.<sup>15-17</sup> Este cambio en la proporción carcinoma basocelular-carcinoma escamocelular a favor de este último se basa en que ciertos medicamentos inmunosupresores, como la azatioprina, tienen el potencial de aumentar la incidencia de carcinoma escamocelular, mientras que el riesgo relativo de

carcinoma basocelular no se ve afectado por un inmunosupresor específico.<sup>15,18</sup> Este argumento es congruente con lo encontrado en nuestro estudio porque ninguno de nuestros pacientes recibía azatioprina, lo que podría justificar el hecho de que no haya cambiado la proporción carcinoma basocelular-carcinoma escamocelular respecto a la población general.

El melanoma es la neoplasia maligna de piel menos común en pacientes trasplantados y la hipótesis de esta situación es que, al ser un tumor mediado inmunológicamente, el tratamiento inmunosupresor en estos pacientes altera la historia natural de la enfermedad.<sup>19</sup> Este tumor corresponde a 6% del cáncer de piel en pacientes adultos trasplantados. El intervalo entre el momento del trasplante y su diagnóstico es de cinco años,<sup>9</sup> como lo demuestran los registros de la Clínica Mayo de receptores de trasplante de órgano sólido, lo que revela un intervalo de 5.5 años entre el trasplante y la aparición del melanoma;<sup>20</sup> en nuestro estudio, dos de los tres pacientes con diagnóstico de melanoma se trasplantaron en 1997 y 2008, respectivamente, superando los cinco años de intervalo entre el trasplante y el diagnóstico de melanoma.

La edad al momento del trasplante es un factor muy importante a tener en cuenta al momento de evaluar la prevalencia del cáncer de piel, porque su papel promotor de esta enfermedad está evidenciado en múltiples estudios,<sup>21,22</sup> como lo demuestra el realizado por Alida y colaboradores, que estableció que los pacientes mayores de 50 años tienen 7.3 veces más riesgo de cáncer; éste no es el único factor, también hay disminución en el intervalo de tiempo entre el momento del trasplante y la aparición de la primera lesión cutánea maligna.<sup>23</sup>

La bibliografía reporta que el tiempo promedio de aparición del cáncer luego del trasplante según la edad es de ocho años en los pacientes

menores de 40 y de tres años en los pacientes mayores de 50 en el momento del trasplante.<sup>9</sup> En nuestro estudio, sólo una paciente tenía menos de 40 años y su trasplante fue en 2008, lo que da un rango de siete años entre el momento del trasplante y el diagnóstico de cáncer de piel; los otros cuatro pacientes que tenían lesiones malignas eran mayores de 50 años y los intervalos entre el momento del trasplante y el diagnóstico de cáncer variaron entre 3 y 18 años.

Según las guías de la Clínica CardioVID respecto a los medicamentos que incluye el protocolo de mantenimiento que deben recibir los pacientes trasplantados de corazón, hay tres grupos: esteroideos sistémicos, inhibidores de calcineurina y antimetabolito.<sup>7</sup> Algunos de estos medicamentos se han visto marcadamente implicados en la aparición de mutaciones genéticas y daños en la reparación del ADN. La ciclosporina produce inhibición de los genes reparadores del ADN y promueve el crecimiento tumoral por un mecanismo no inmunitario al estimular la producción del factor de crecimiento transformante beta.<sup>2,14</sup> Asimismo, el tacrolimus tiene propiedades inmunosupresoras similares a las de la ciclosporina, pero con mayor potencia, aunque se ha observado incidencia similar a la de los demás inmunosupresores en la aparición de cáncer de piel.<sup>10</sup>

En nuestro estudio, de los cinco pacientes a los que se les diagnosticó cáncer de piel melanoma y no melanoma, dos recibían dos inmunosupresores y los tres restantes, tres medicamentos, todos con regímenes diferentes (Cuadro 4). Esto concuerda con los resultados encontrados en la bibliografía, donde se demuestra que el tiempo que dura la exposición a la terapia inmunosupresora se relaciona con el cáncer de piel.<sup>22</sup>

La exposición solar es un factor de riesgo de gran repercusión de cáncer de piel no melanoma en pacientes trasplantados, porque la radiación ultravioleta produce daño directo en el ADN



**Cuadro 4.** Inmunosupresores que recibía cada uno de los pacientes a los que se les diagnosticó cáncer de piel

Paciente	Mofetil micofenolato	Tacrolimus	Ciclosporina	Prednisolona	Everolimus
1	X		X	X	
2		X		X	X
3				X	X
4	X		X		
5	X	X		X	

celular y, a su vez, tiene efecto inmunosupresor.<sup>24</sup> Nuestros pacientes viven en el trópico y están sometidos permanentemente a radiación solar sin protección, como lo demuestra nuestro estudio, en el que de los cinco pacientes con lesiones malignas, tres se exponían más de 30 minutos al día y dos de ellos, de 10 a 30 minutos; sin embargo, y a pesar de estos argumentos, aún hay grandes barreras en el uso del protector solar, con cobertura de sólo 35 a 75% de los pacientes trasplantados en los países industrializados; esto se debe a múltiples causas, como la dificultad en el acceso al medicamento, la falta de información acerca de su importancia y las incomodidades cosméticas que genera el producto, entre otras.<sup>19</sup>

Asimismo, en diferentes estudios se ha tratado de evaluar las razones por las que este tipo de cáncer ha aumentado tanto en los pacientes receptores de trasplante y se ha demostrado que la falta de asesoramiento adecuado, el desconocimiento de la importancia de la protección solar y la falta de compromiso de los pacientes y el propio médico en este tema son los principales responsables del poco efecto que ha tenido el uso de protector solar en la prevención del cáncer;<sup>11,18</sup> este aspecto fue uno de los que más llamaron la atención en este estudio porque de los 41 pacientes evaluados, sólo 15 (36.5%) dijeron haber recibido información y de los pacientes a los que se les diagnosticó cáncer de piel sólo uno (20%) refirió haberla recibido y tenía el hábito de su uso; mientras que los cuatro pacientes restantes dijeron no haber re-

cibido información acerca de la importancia de la fotoprotección y, por tanto, no la practicaban, factor que cobra gran importancia porque no hay una intervención preventiva oportuna para evitar este desenlace.

Diversos estudios demuestran que la educación al paciente es de gran importancia y tiene gran efecto en la percepción que éste tiene acerca de la necesidad de la protección solar.<sup>25-28</sup>

Además de los factores descritos, el aumento en la incidencia de cáncer de piel en este tipo de pacientes está provocado por el aumento en la supervivencia postrasplante por los grandes avances en la inmunosupresión y nuevos tratamientos prescritos con el fin de evitar rechazo del órgano trasplantado.<sup>28</sup>

En nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que se realiza en nuestro país en pacientes trasplantados de corazón, con el que se pretende demostrar la importancia de la evaluación dermatológica previa a la realización del trasplante y de la recomendación de protección solar permanente; además de incorporar la revisión por Dermatología de manera periódica después del procedimiento como parte del protocolo postrasplante.

#### Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Ana Cristina Ruiz, dermatopatóloga del Servicio de Dermatología de

la Universidad CES, quien estuvo a cargo del estudio de las biopsias de piel, y al Dr. Álvaro Mauricio Quintero, cardiólogo de la Clínica CardioVID. Para este estudio se recibió apoyo y patrocinio de la Universidad CES.

## REFERENCIAS

- Mendoza F. Aspectos ético-legales del trasplante de corazón. *Rev Colomb Cardiol* 2007;14:259-275.
- Naldi L, Fortina AB, Lovati S, et al. Risk of melanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study. *Transplantation* 2000;70:1479-1484.
- Wu JJ, Orengo IF. Squamous cell carcinoma in solid-organ transplantation. *Dermatol Online J* 2002;8:4.
- Harwood C, Mesher D, McGregor JM, Mitchell L, et al. A surveillance model for skin cancer in organ transplant recipients: a 22-year prospective study in an ethnically diverse population. *Am J Transpl* 2013;13:119-129.
- Yagdi T, Sharples L, Tsui S, Large S, Parameshwar J. Malignancy after heart transplantation: analysis of 24-year experience at a single center. *J Card Surg* 2009;24:572-579.
- Marco Legal, documentos técnicos y estadísticas [Internet]. [cited 2014 Jun 4]. Available from: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Red-Nacional-Laboratorios/Paginas/marco-Legal-documentos-tecnicos-y-estadisticas.aspx>
- Beltrán J, Franco C, Echeverría L, Gómez E, et al. Guías Colombianas de Cardiología. Trasplante cardiaco. *Rev Colomb Cardiol* 2009;16:29-69.
- Krynitz B, Edgren G, Lindelöf B, Bäcklund E, et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008—a Swedish population-based study. *Int J Cancer* 2013;132:1429-1438.
- Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681-1691.
- Chen PL, Chang HH, Chen IM, Lais ST, et al. Malignancy after heart transplantation. *J Chin Med Assoc* 2009;72:588-593.
- Dal Sasso MK, Murad F, Da Costa L, Prado K, et al. Photoeducation and photoprotection among liver transplant candidates. *Gastroenterol Nurs* 2013;36:215-221.
- Madeleine M, Johnson LG, Daling JR, Schwartz SM, et al. Cohort profile: the skin cancer after organ transplant study. *Int J Epidemiol* 2013;42:1669-1677.
- Rashtak S, Dierkhising RA, Kremers WK, Peters SG, et al. Incidence and risk factors for skin cancer following lung transplantation. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:92-98.
- Ubilla M, Mastrobouni S, Martín A, Cordero A, et al. Heart transplant. *Ann Sist Sanit Navar* 2006;29:63-78.
- Molina BD, Leiro MG, Pulpón LA, et al. Incidence and risk factors for nonmelanoma skin cancer after heart transplantation. *Transplant Proc* 2010;42:3001-3005.
- Geusau A, Dunkler D, Messeritsch E, Sandor N, et al. Non-melanoma skin cancer and its risk factors in Austrian population of heart transplant recipients receiving induction therapy. *Int J Dermatol* 2008;47:918-925.
- Liu AS, Eriksson E. Four hundred seventeen squamous cell cancers in a heart transplant patient. *Ann Plast Surg* 2011;67:545-546.
- Tessari G, Girolomoni G. Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors and management. *Dermatol Surg* 2012;38:1622-1630.
- Ali FR, Lear JT. Melanoma in organ transplant recipients: incidence, outcomes and management considerations. *J Skin Cancer* 2012;2012:1-5.
- Brewer JD, Christenson LJ, Weaver AL, Dapprich DC, et al. Malignant melanoma in solid transplant recipients: collection of database cases and comparison with surveillance, epidemiology and end results data for outcome analysis. *Arch Dermatol* 2011;147:790-796.
- Alam M, Brown RM, Silber DH, Mullen GM, et al. Increased incidence and mortality associated with Skin cancers after cardiac transplant. *Am J Transplant* 2011;11:1488-1497.
- Jensen P, Hansen S, Møller B, Leivestad T, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and differet long-term immunosuppressive. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:177-186.
- Caforio AL, Fortina AB, Piaserico S, Alaibac M, et al. Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy. *Circulation* 2000;102:III222-227.
- Mihalís E, Wysong A, Boscardin WJ, Tang JY, et al. Factors affecting sunscreen use and sun avoidance in a U.S. national sample of organ transplant recipients. *Br J Dermatol* 2013;168:346-353.
- Falk M, Magnusson H. Sun protection advice mediated by the general practitioner: an effective way to achieve long-term change of behaviour and attitudes related to sun exposure? *Scand J Prim Health Care* 2011;29:135-143.
- Bandi P, Cokkinides VE, Weinstock MA, Ward EM. Physician sun protection counseling: prevalence, correlates, and association with sun protection practices among US adolescents and their parents, 2004. *Prev Med* 2010;51:172-177.
- Feuerstein I, Geller AC. Skin cancer education in transplant recipients. *Prog Transplant* 2008;18:232-241.
- Rinaldi M, Pellegrini C, D'Armini A, Aiello M, et al. Neoplastic disease after heart transplantation: single center experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:696-701.

## ANEXO

## Historia clínica para ser diligenciada por el médico

Nombres y apellidos \_\_\_\_\_

Sexo F \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_

Entidad prestadora de salud (EPS) \_\_\_\_\_

Fototipo I \_\_\_\_\_ II \_\_\_\_\_ III \_\_\_\_\_ IV \_\_\_\_\_ V \_\_\_\_\_

Ocupación \_\_\_\_\_

Lugar de residencia \_\_\_\_\_

Fecha del trasplante \_\_\_\_\_ Núm. de trasplantes \_\_\_\_\_

¿Ha presentado rechazo al trasplante? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Número de rechazos \_\_\_\_\_

Tipo de rechazo: Celular \_\_\_\_\_ Grado \_\_\_\_\_ Vascular \_\_\_\_\_ Grado \_\_\_\_\_

Medicamentos inmunosupresores actuales y dosis

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Medicamentos inmunosupresores durante el rechazo y dosis

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Hipertensión arterial Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Diabetes mellitus Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Dislipidemia Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Enfermedad cardiovascular Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Insuficiencia renal Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Cáncer Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Cuál: \_\_\_\_\_

¿Ha tenido antecedente personal de cáncer de piel? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Recuerda el tipo de cáncer de piel? \_\_\_\_\_

¿Revisa constantemente su piel en busca de lesiones nuevas? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Notó alguna lesión antes de ser trasplantado? Sí \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ ¿Dónde? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

¿Ha notado una nueva lesión después del trasplante? Sí\_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ ¿Dónde? \_\_\_\_\_

¿Usa protector solar de manera regular (diariamente)? Sí\_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ ¿Cuál? \_\_\_\_\_

Modo de uso: \_\_\_\_\_

¿Se le informó acerca de la necesidad de protección solar durante el pretrasplante o durante el seguimiento? Sí\_\_\_ No\_\_\_ ¿Qué se le informó? \_\_\_\_\_

¿Después del trasplante ha sufrido quemadura solar? Sí\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

Normalmente en un día se expone al sol:

Menos de 10 minutos \_\_\_\_\_ Entre 10 y 30 minutos \_\_\_\_\_ Más de 30 minutos \_\_\_\_\_

¿Tiene o ha tenido contacto con químicos como arsénico o quemaduras en su vida? Sí\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_ ¿Con cuáles? \_\_\_\_\_

Tabaquismo Sí\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_ Núm. cigarrillos al día: \_\_\_\_\_

¿Cuánto tiempo lleva fumando? \_\_\_\_\_

**Antecedentes personales**

Patológicos \_\_\_\_\_

Quirúrgicos \_\_\_\_\_

Ginecoobstétricos \_\_\_\_\_

Alérgicos \_\_\_\_\_

Hábitos tóxicos \_\_\_\_\_

**Antecedentes familiares**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Firma del médico

CC \_\_\_\_\_



## Expresión de CD34, Ki-67, p53 y citoqueratina AE1/AE3 en el carcinoma basocelular sólido y adenoideo

Cuevas-González MV<sup>1</sup>, Vega-Memije ME<sup>3</sup>, Cuevas-González JC<sup>2</sup>, García-Vázquez FJ<sup>4</sup>, Cháirez-Atienzo P<sup>1</sup>, Ávila-Valdez R<sup>2</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** el carcinoma basocelular es una neoplasia maligna heterogénea de las más frecuentes, su histopatología llega a tener gran parecido con la de algunas neoplasias benignas de origen folicular, por lo que es necesario establecer el diagnóstico correcto.

**OBJETIVO:** determinar la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica CK AE1/AE3, p53, Ki-67 y CD34 en el carcinoma basocelular sólido y adenoideo.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio descriptivo (n=59) en el que se incluyeron bloques de tejido incluido en parafina con diagnóstico de carcinoma basocelular: 39 sólidos y 20 adenoideos; se realizó la técnica de inmunohistoquímica con los anticuerpos CK AE1/AE3, p53, Ki-67 y CD34; los resultados los analizaron de manera semicuantitativa dos examinadores previamente estandarizados que valoraron la intensidad y cantidad de expresión de cada marcador.

**RESULTADOS:** la expresión de CK AE1/AE3 fue de 100% en intensidad y en cantidad en ambos subtipos histopatológicos, el marcador CD34 en el carcinoma basocelular sólido apareció de manera predominante en el estroma por debajo de la neoplasia; en el carcinoma basocelular adenoideo se expresó entre los nidos celulares, con los anticuerpos CK AE1/AE3, p53, CD34 y Ki-67 no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la localización.

**CONCLUSIONES:** si bien p53 y Ki-67 son de gran utilidad para determinar el pronóstico de la neoplasia, no son decisivos al momento de diferenciar entre uno y otro tipo histopatológico de carcinoma basocelular; por el contrario, CD34 podría fungir como marcador que ayude a diferenciar entre ambos subtipos histopatológicos, debido a las diferencias topográficas expresadas entre ambas neoplasias.

**PALABRAS CLAVE:** carcinoma basocelular, adenoideo, sólido, panel de inmunohistoquímica.

<sup>1</sup> Alumna de la Maestría en Ciencias Estomatológicas.

<sup>2</sup> Laboratorio de Patología.

Facultad de Odontología, Universidad Juárez del Estado de Durango, Durango, México.

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

<sup>4</sup> Laboratorio de Patología Molecular, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: noviembre 2015

Aceptado: abril 2016

### Correspondencia

Dr. Juan Carlos Cuevas González  
Departamento de Investigación  
Facultad de Odontología  
Universidad Juárez del Estado de Durango  
Av. Predio Canoas s/n  
34000 Durango, México  
cuevas\_gonzalez@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Cuevas-González MV, Vega-Memije ME, Cuevas-González JC, García-Vázquez FJ y col. Expresión de CD34, Ki-67, p53 y citoqueratina AE1/AE3 en el carcinoma basocelular sólido y adenoideo. Dermatol Rev Mex. 2016 julio;60(4):311-318.

Dermatol Rev Mex 2016 July;60(4):311-318.

## **Expression of CD34, Ki-67, p53 and cytokeratin AE1/AE3 in solid and adenoid basal cell carcinoma.**

Cuevas-González MV<sup>1</sup>, Vega-Memije ME<sup>3</sup>, Cuevas-González JC<sup>2</sup>, García-Vázquez FJ<sup>4</sup>, Cháirez-Atienzo P<sup>1</sup>, Ávila-Valdez R<sup>2</sup>

### **Abstract**

**BACKGROUND:** The basal cell carcinoma (BCC) is a very common heterogeneous malignant neoplasm, its histopathology has a strong similarity with some benign neoplasms of follicular origin; therefore it is necessary to establish a correct diagnosis.

**OBJECTIVE:** To determine the expression of immunohistochemical markers CK AE1/AE3, p53, Ki-67 and CD34 in solid and adenoid basal cell carcinoma.

**MATERIAL AND METHOD:** A descriptive study (N=59) was done; paraffin-embedded tissue blocks with diagnosis of BCC were included, n=39 solid type and n=20 adenoid type, the immunohistochemistry technique with antibodies CK AE1/AE3, p53, Ki-67 and CD34 was performed, the results were analyzed semi-quantitatively by two examiners previously standardized assessing the intensity and quantity expression of each marker.

**RESULTS:** The expression of CK AE1-AE3 was of 100% in intensity and quantity in both histopathological subtypes, the marker CD34 in solid BCC was presented predominantly in the stroma below the lesion, in the adenoid CBC it was expressed between the nests of the neoplasm, the antibodies CK AE1/AE3, p53, CD34 and Ki-67 had not significant differences in their localization.

**CONCLUSIONS:** While p53 and Ki-67 are very helpful to determine the prognosis of the neoplasm, they are not decisive when it comes to differentiate between histopathological subtypes of BCC; on the contrary, CD34 could be useful as a marker to help distinguish between histopathological subtypes, this due to the topographical differences expressed between both neoplasms.

**KEYWORDS:** basal cell carcinoma; adenoid; solid; immunohistochemistry panel

<sup>1</sup> Alumna de la Maestría en Ciencias Estomatológicas.

<sup>2</sup> Laboratorio de Patología.

Facultad de Odontología, Universidad Juárez del Estado de Durango, Durango, México.

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

<sup>4</sup> Laboratorio de Patología Molecular, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

### **Correspondence**

Dr. Juan Carlos Cuevas González  
Departamento de Investigación  
Facultad de Odontología  
Universidad Juárez del Estado de Durango  
Av. Predio Canoas s/n  
34000 Durango, México  
cuevas\_gonzalez@hotmail.com

### **ANTECEDENTES**

El carcinoma basocelular es una neoplasia maligna heterogénea en cuanto a los aspectos clínicos,

histológicos y de comportamiento biológico; es de los carcinomas más comunes en todo el mundo, cuya incidencia continúa en aumento según los reportes anuales.<sup>1</sup> En términos histológicos,

se distingue por acumulaciones y cordones de células basaloideas que se asemejan a las células de la epidermis y de los folículos pilosos; son células basófilas con citoplasma escaso y mitosis anormales reducidas, con disposición en empalizada en la periferia.<sup>2</sup> Las disposiciones, detalles y características histológicas de estos tumores originaron los subtipos (Cuadro 1).

En México existe subregistro del carcinoma basocelular; sin embargo, se cuenta con reportes en población mexicana que mencionan que esta alteración representa entre 74.5 y 80.5% del total de neoplasias malignas en la piel;<sup>3</sup> algunos estudios reportan que los subtipos histológicos sólido y superficial son los más frecuentes.<sup>4</sup> En un estudio realizado en un centro de diagnóstico histopatológico en la ciudad de Durango, México, en 2016, se obtuvo el dato de que los carcinomas basocelulares adenoideos y sólidos predominaban con 25 y 19.5%, respectivamente.<sup>5</sup>

Respecto a las características histopatológicas, el subtipo adenoideo muestra disposición celular en cordones entrelazados y localizados alrededor de los nidos del tejido conjuntivo con material mucinoso.<sup>6</sup> El carcinoma basocelular sólido se caracteriza por grandes nidos de células basaloideas en la dermis papilar o reticular superficial, acompañados por retracción peritumoral del estroma y por disposición celular de empalizada en la periferia.<sup>7</sup>

Existen auxiliares de diagnóstico del carcinoma basocelular, entre los que destacan la dermatos-

copia o dispositivos que emiten luz polarizada magnificada, con los que pueden apreciarse telangiectasias, áreas de ulceración, así como áreas pigmentadas de coloración azul; sin embargo, el estudio histopatológico sigue siendo el patrón de referencia.<sup>7</sup> La histopatología de esta lesión tiene gran parecido con la de ciertas neoplasias benignas de origen folicular, por lo que es necesario establecer el diagnóstico correcto debido a la gran diferencia que hay en el tratamiento entre una neoplasia benigna y una maligna;<sup>8</sup> debido a lo anterior, complementar el diagnóstico con diversos marcadores de inmunohistoquímica se ha convertido en una necesidad para el especialista.

p53 es el gen mutado que se reporta con mayor frecuencia en los procesos oncológicos; éste se activa cuando hay daño en el ADN, en respuesta a la activación oncogénica u otro tipo de estrés, lo que genera reparación en el material genético, controlando el ciclo celular, deteniéndolo y llevando a la célula a apoptosis.<sup>9</sup> Ki-67 es una proteína nuclear que se expresa en todas las fases activas del ciclo celular, excepto en la fase G0 o de quiescencia, que se utiliza para medir la fracción de crecimiento de los tejidos sanos y neoplásicos.<sup>10</sup> Kramer y colaboradores, en 2014, mencionaron que este marcador se encuentra con índice bajo de proliferación en tumores benignos o biológicamente silenciosos, por lo que el índice de proliferación alto es indicativo de tumores malignos;<sup>11</sup> la expresión de CD34 se atañe a la vascularidad de la lesión, CK AE1/AE3 se utiliza para determinar el fenotipo epitelial debido a que tiene especificidad para epítopes expresados por la mayor parte de las citoqueratinas básicas y ácidas.<sup>12</sup>

El objetivo de este trabajo fue determinar la expresión de los marcadores de inmunohistoquímica CK AE1/AE3, p53, Ki-67 y CD34 en el carcinoma basocelular sólido y adenoideo.

**Cuadro 1.** Tipos histopatológicos del carcinoma basocelular

Adenoideo
Sólido o nodular
Micronodular
Infiltrante
Folicular
Superficial
Pigmentado
Ulcerado

## MATERIAL Y MÉTODO

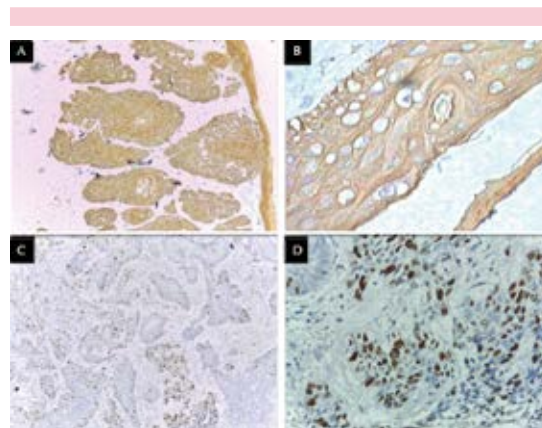
Estudio descriptivo; la muestra se tomó de un centro de diagnóstico histopatológico de la ciudad de Durango, México, por cuota y conveniencia (n=59), se incluyeron bloques con tejido incluido en parafina con diagnóstico de carcinoma basocelular, los casos los corroboraron por medio de la tinción de hematoxilina y eosina (H&E) dos examinadores previamente estandarizados (kappa 0.86 inter e intraobservador); se formaron dos grupos, uno correspondiente al carcinoma basocelular sólido (n=39) y otro al adenoideo (n=20) y se procedió a realizar nuevamente cortes histológicos a 2 micras para realizar la técnica de inmunohistoquímica; se procedió a la recuperación antigénica con sustrato de sodio a 0.1% pH 6.2, la peroxidasa endógena se inactivó con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a 0.2% efectuando los lavados con agua destilada; finalmente las laminillas se dejaron en reposo durante cinco minutos en amortiguador de fosfato salino. El tejido se incubó durante 45 minutos con los anticuerpos primarios marca Dako (citoqueratina clona: AE1/AE3 1:50, p53 clona: DO-7 1:100, Ki-67 clona: MIB-1 1:100, CD34 clona: QBEnd10 1:50); se utilizó el sistema MACH 1 durante 15 minutos para visualizar la reacción utilizando 3,3'-diaminobenzidina-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (ambos de Biocare Medical) como sustrato bajo el microscopio; como control positivo para realizar la técnica de inmunohistoquímica para la citoqueratina se utilizó piel sin alteración histopatológica, para p53, Ki-67 y CD34, sarcoma que previamente había mostrado positividad.

Los tejidos se contratiñeron con hematoxilina Lillie-Mayer's (Biocare Medical). Los resultados se analizaron de manera semicuantitativa al valorar la intensidad y cantidad de expresión de cada uno de los anticuerpos, se realizó estadística descriptiva y  $\chi^2$  (variables cualitativas).

## RESULTADOS

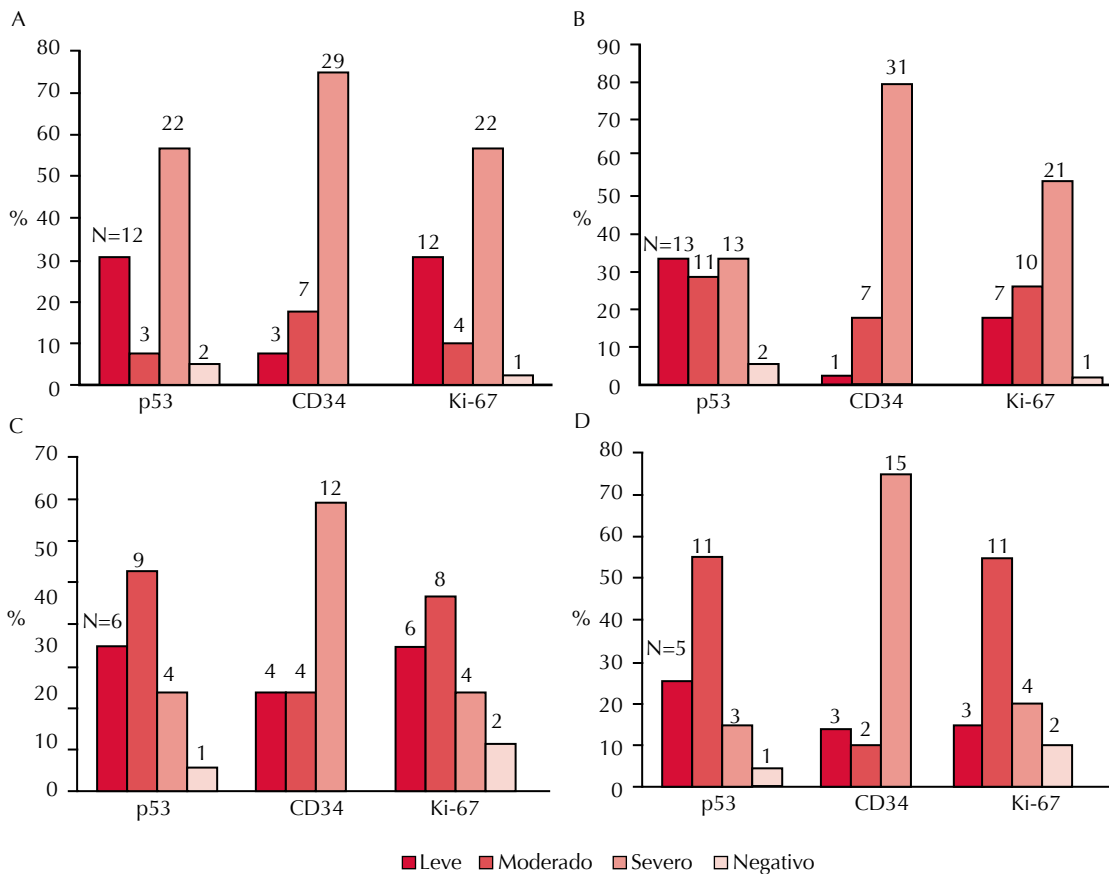
De 59 casos de carcinoma basocelular, 39 (78%) correspondieron a estirpe sólida y 20 (22%) a estirpe adenoidea; la media de edad de los pacientes fue de 66.75±16.05 años.

La positividad de la CK AE1/AE3 fue de 100% en ambos subtipos histopatológicos (Figura 1). La inmunoexpresión de la CK AE1/AE3, p53, CD34 y Ki-67 en los carcinomas basocelulares no mostró diferencias en cuanto a la localización, contrario a la intensidad ( $\chi^2=8.26$ , p=0.041) y cantidad ( $\chi^2=11.16$ , p=0.011), en donde sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el anticuerpo Ki-67 y con el marcador p53 ( $\chi^2=13.02$ , p=0.05) en cuanto a la cantidad (Figura 2). CD34 en el carcinoma basocelular sólido se observó de manera predominante en el estroma por debajo de la neoplasia; por el contrario, en el carcinoma basocelular adenoideo se expresó entre los nidos celulares (Figura 3).



**Figura 1.** A y B. CK AE1/AE3. Reacción intensa en el epitelio y en los nidos basaloides (10 y 40x). C y D. p53 positividad en el carcinoma basocelular sólido y adenoideo de manera leve y moderada, respectivamente (10 y 40x).





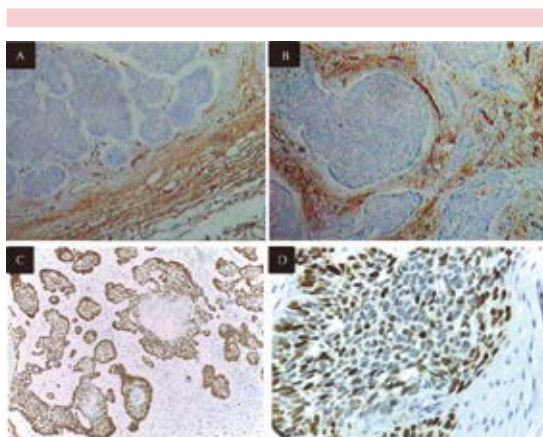
**Figura 2.** Expresión en cantidad (A) e intensidad (B) de los anticuerpos en el carcinoma basocelular sólido. Cantidad (C) e intensidad (D) del inmunomarcaje en el subtipo adenoidal.

## DISCUSIÓN

El diagnóstico histopatológico del carcinoma basocelular sigue representando un reto para el patólogo debido al gran parecido que tiene con otras neoplasias benignas de origen folicular; si bien la bibliografía menciona diversos paneles de inmunohistoquímica para realizar la correcta diferenciación, es indispensable primero conocer cómo se expresan los diferentes marcadores entre los principales subtipos histopatológicos. Entre los marcadores que generalmente se utilizan está p53, cuya mutación interviene en

la génesis de neoplasias malignas y se expresa cuando éste está mutado; se cree que aparece en estadios tempranos de la carcinogénesis; se utiliza como marcador pronóstico en diversos tipos de neoplasias malignas.

Karagece y Seckin, en 2012, realizaron un estudio en el que determinaron la expresión de p53 y COX-2 en diversos tipos de carcinoma basocelular, carcinoma epidermoide y queratosis actínica, con 50 casos de carcinoma basocelular con distintos subtipos histopatológicos, en el que predominó el nodular con 58%, seguido por el



**Figura 3.** **A.** CD34. Expresión en el estroma por debajo de la neoplasia en el carcinoma basocelular sólido (10x). **B.** Marcaje de la vascularidad periférica a las islas epiteliales en el carcinoma basocelular adenoideo (40x). **C.** Ki-67. Proliferación celular en el subtipo sólido (10x). **D.** Ki-67. Marcaje severo en intensidad y cantidad en el carcinoma basocelular adenoideo (40x).

infiltrativo, metatípico, queratósico, morfeiforme y superficial con 42% en conjunto, que se subclasificaron como agresivos (infiltrativo, metatípico y morfeiforme); el resto se consideró no agresivo, sin encontrar diferencias significativas en la expresión de p53 entre ambos grupos.<sup>13</sup> Asimismo, Auepemkiate y su grupo determinaron la relación entre la expresión de p53 en diversas variantes del carcinoma basocelular en 158 casos, en los que se incluyeron variantes de tipo nodular, infiltrativo, superficial y mixto, con positividad para el nodular en 45 casos, para el infiltrativo de 27 casos, para el superficial de dos y para el mixto de tres casos; los autores llegaron a la conclusión de que la expresión de p53 se relaciona con los subtipos histológicos agresivos.<sup>14</sup>

En nuestro estudio, la inmunoexpresión de p53 se mostró en el carcinoma sólido en 37 de 39 casos y en el carcinoma adenoideo en 19 de 20; la expresión severa en intensidad y en cantidad

predominó en el carcinoma basocelular sólido y en el adenoideo fue moderada; en el carcinoma sólido el inmunomarcaje de p53 se identificó principalmente en la periferia de los nidos de células basaloides y de manera generalizada en toda la neoplasia, lo que indica que dentro de un mismo tipo histológico pueden apreciarse diferentes patrones de expresión; en el caso del adenoideo la inmunoexpresión se identificó, al igual que en el sólido, en la periferia de los nidos basaloides y dentro de los nidos se apreció de manera dispersa.

Kramer y colaboradores realizaron un estudio para establecer la relación entre el nivel de proliferación celular del carcinoma basocelular con las diferentes variantes clínicas e histopatológicas del mismo, mediante a expresión de Ki-67; entre los subtipos histológicos incluidos predominó el nodular, seguido por el mixto, superficial, infiltrativo, queratósico y morfeiforme; se encontró correlación positiva entre la mitosis y la existencia de ulceración con los índices de proliferación; esto lo atribuyen a que los tumores con alta replicación celular se caracterizan por tasa de crecimiento rápida, lo que conlleva a que a la larga el aporte sanguíneo llegará a ser insuficiente y la lesión terminará en necrosis o ulceración.<sup>11</sup> Asimismo, Bieniek y su grupo, en 2012, determinaron la expresión de Ki-67 en diferentes tipos de carcinoma basocelular; con una muestra de 58 casos se incluyeron subtipos histológicos, como el nodular, metatípico, infiltrativo y adenoideo y reportaron que la expresión más frecuente fue en el tipo metatípico y menos intensa en el nodular; al realizar el análisis estadístico no encontraron diferencias significativas entre todos los subtipos histológicos y concluyeron que el Ki-67 se limita al uso pronóstico de los carcinomas basocelulares.<sup>15</sup>

Vega-Memije y colaboradores, en 2014, propusieron un panel de inmunohistoquímica

para diferenciar el carcinoma basocelular y el tricoblastoma, en el que incluyeron el marcador Ki-67 y p53 y concluyeron que Ki-67 sirve para diferenciar entre neoplasias benignas y malignas de origen folicular.<sup>16</sup>

En este trabajo observamos positividad al anticuerpo Ki-67 en el carcinoma sólido en 38 (97%) casos y en el adenoideo en 18 (90%), con predominio de la expresión severa en el sólido y moderada en el adenoideo; la reacción que observamos de Ki-67 en el carcinoma sólido y adenoideo muestra de manera muy marcada la positividad en la periferia de los nidos basaloides que llega a formar cordones, lo que da a entender que el crecimiento de este tipo de neoplasias, en particular en los subtipos mencionados, se da de la periferia hacia el centro de la lesión; si bien los resultados con este marcador no permiten que se utilice para diferenciar entre un carcinoma basocelular y otro, sí es de gran utilidad para entender la fisiopatogenia del mismo y como factor pronóstico de la neoplasia, por lo que coincidimos con los autores mencionados.

Sengul y colaboradores, en 2010, realizaron un estudio en el que determinaron la expresión de CD34 en tumores de origen cutáneo provenientes de folículos pilosos, como el tricoblastoma, tricolemoma y tricofolículo, así como en carcinomas basocelulares (n=30); en el grupo de los carcinomas basocelulares incluyeron subtipos histológicos, como el nodular, superficial, infiltrativo y otro grupo mixto que tenía dos patrones distintos. La expresión en tumores de origen cutáneo provenientes de folículos pilosos fue principalmente en las áreas adyacentes a los nidos tumorales; no así en el caso de los carcinomas basocelulares, en los que la expresión encontrada se observó en el estroma que rodeaba la neoplasia, por lo que los autores concluyeron que el anticuerpo CD34 puede utilizarse como herramienta para diferenciar entre los tumores provenientes de folículos pilosos y el carcinoma basocelular.<sup>17</sup>

En nuestro caso, la positividad al marcador CD34 fue en el carcinoma sólido y en el adenoideo en 100% de los casos; la localización del inmunomarcaje en el sólido se apreció principalmente en el estroma localizado por debajo de los nidos basaloides; contrario a los carcinomas basocelulares de tipo adenoideo en los que la positividad pudo apreciarse entre los nidos, lo que indica que este carcinoma tiene diferencias importantes en el aporte vascular en sus diferentes subtipos; al mostrar estas discrepancias de expresión podría confundir al especialista al momento de realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades si no se cuenta con un modelo de expresión bien definido.

Bedir y colaboradores, en 2015, determinaron la expresión de la CK 19 en 25 casos de carcinoma basocelular y 25 de tricoepitelioma, mostrando expresión difusa en 15 de 25 casos y expresión focal en otros siete, mientras que en el tricoepitelioma 10 casos fueron negativos; los autores concluyeron que la CK 19 puede utilizarse para establecer una diferencia entre estas dos enfermedades.<sup>18</sup> Asimismo, Sabeti y colaboradores realizaron un estudio para determinar el patrón de expresión de CK 15 y Bcl-2 entre tricoepiteliomas y carcinoma basocelular, con un total de 22 casos de carcinoma nodular y 12 de tricoepitelioma; encontraron que en un solo caso de carcinoma nodular se tuvo expresión de la CK 15 y concluyeron que este marcador puede ser útil también en la diferenciación entre estas dos neoplasias.<sup>19</sup>

En nuestro estudio, en el 100% de los casos se obtuvo positividad en la expresión de las citoqueratinas con intensidad y cantidad severa en ambos grupos; este marcador forma parte del panel básico de inmunohistoquímica de marcadores epiteliales, por lo que estos resultados eran de esperarse y corroboran el origen epitelial de la neoplasia; es necesario seguir esta línea de investigación dirigida a la búsqueda de marcadores más específicos.

## CONCLUSIONES

Si bien p53 y Ki-67 son de gran utilidad para determinar el pronóstico de la lesión, no son decisivos al momento de diferenciar entre un tipo histopatológico y otro de carcinoma basocelular; por el contrario, CD34 sí podría fungir como marcador que ayude a diferenciar entre ambos subtipos histopatológicos debido a las diferencias topográficas expresadas entre ambas enfermedades.

## REFERENCIAS

- Deng M, Marsch AF, Petronic-Rosic V. Basal cell carcinoma. Part 1: Basal cell carcinoma has come of age. *Skinmed* 2015;13:206-213.
- Correia de Sá TR, Silva R, Lopes JM. Basal cell carcinoma of the skin (part 2): diagnosis, prognosis and management. *Future Oncol* 2015;11:3023-3038.
- Alonzo ME, Calderón C, Rubio H, Proy H, et al. Cáncer de piel en Yucatán: un estudio epidemiológico de 10 años. *Dermatología CMQ* 2015;13:7-11.
- Chanussot C, Arenas R, Vega ME. Cánceres de piel más frecuentes en el Hospital General de Pemex de Veracruz. *Dermatología CMQ* 2014;12:13-17.
- Cuevas-González MV, Vega-Memije ME, Cháirez-Atienzo P, García-Calderón AM y col. Frecuencia de cáncer de piel en un centro de diagnóstico histopatológico en la ciudad de Durango, Durango, México. *Dermatol Rev Mex* 2016;60:11-17.
- Tambe SA, Ghate SS, Jerajani HR. Adenoid type of basal cell carcinoma: rare histopathological variant at an unusual location. *Indian J Dermatol* 2013;58:159.
- Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med* 2015;1:167-179.
- Sangwaiya A, Sharma J, Sharma S, Munghate A y col. Multiple familial trichoepithelioma with an adjacent basal cell carcinoma, transformation or collision - a case report and review of literature. *Indian J Dermatol* 2015;60:280-283.
- Huang SW, Chang SH, Mu SW, Jiang HY y col. Imiquimod activates p53-dependent apoptosis in a human basal cell carcinoma cell line. *J Dermatol Sci* 2016;81:182-191.
- Uguen A, Talagas M, Costa S, Duigou S y col. A p16-Ki-67-HMB45 immunohistochemistry scoring system as an ancillary diagnostic tool in the diagnosis of melanoma. *Diagn Pathol* 2015;26:195.
- Kramer E, Herman O, Frand J, Leibou L y col. Ki67 as a biologic marker of basal cell carcinoma: a retrospective study. *Isr Med Assoc J* 2014;16:229-232.
- Li S, Ge, Yang P. Expression of cytokeratins in enamel organ, junctional epithelium and epithelial cell rests of Malassez. *J Periodontal Res* 2015;50:846-854.
- Karagece Yalçın U, Seçkin S. The expression of p53 and COX-2 in basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and actinic keratosis cases. *Turk Patoloji Derg* 2012;28:119-127.
- Auepemkiate S, Boonyaphiphat P, Thongsuksai P. p53 expression related to the aggressive infiltrative histopathological feature of basal cell carcinoma. *Histopathology* 2002;40:568-573.
- Bieniek A, Pula B, Piotrowska A, Podhorska-Okolow M y col. Expression of metallothionein I/II and Ki-67 antigen in various histological types of basal cell carcinoma. *Folia Histochem Cytobiol* 2012;50:352-357.
- Vega-Memije ME, Luna EM, de Almeida OP, Taylor AM, Cuevas-González JC. Immunohistochemistry panel for differential diagnosis of basal cell carcinoma and trichoblastoma. *Int J Trichology* 2014;6:40-44.
- Sengul D, Sengul I, Astarci MH, Ustun H, Mocan G. Differential diagnosis of basal cell carcinoma and benign tumors of cutaneous appendages originating from hair follicles by using CD34. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11:1615-1619.
- Bedir R, Sehitoglu I, Yurdakul C, Saygin I y col. The importance of cytokeratin 19 expression in the differentiation of basal cell carcinoma and trichoepithelioma. *J Clin Diagn Res* 2015;9: doi: 10.7860/JCDR/2015/10915.5414.
- Sabeti S, Malekzad F, Ashayer M, Fouladi RF y col. The rate and pattern of bcl-2 and cytokeratin 15 expression in trichoepithelioma and nodular basal cell carcinoma: a comparative study. *Indian J Dermatol* 2013;58:331-336.



## Tratamientos actuales de hemangiomas infantiles

Labastida-Gómez de la Torre O<sup>1</sup>, Moreno-Vázquez K<sup>2</sup>

### Resumen

Los tumores vasculares benignos más comunes en la edad pediátrica son los hemangiomas infantiles. En este artículo se revisa la clasificación de las anomalías vasculares, las características más importantes de los hemangiomas infantiles, así como los tratamientos, posibles complicaciones, dosis y sus limitantes. Las modalidades de tratamiento que se revisan son: el láser de colorante pulsado, los corticoesteroides, el propranolol, otros tratamientos sistémicos y algunas combinaciones.

**PALABRAS CLAVE:** hemangiomas infantiles, láser de colorante pulsado, propranolol, lesiones cutáneas vasculares, tumores vasculares.

Dermatol Rev Mex 2016 July;60(4):319-325.

## Current treatments of pediatric hemangiomas

Labastida-Gómez de la Torre O<sup>1</sup>, Moreno-Vázquez K<sup>2</sup>

### Abstract

*The most common benign pediatric vascular tumors are infantile hemangiomas. We review the classification of these tumors, as well as their treatment options, possible complications, dosing and limitations. Treatment modalities reviewed are: pulse dye laser, steroids, propranolol, other systemic treatments and combinations.*

**KEYWORDS:** infantile hemangiomas; pulse dye laser; propranolol; cutaneous vascular lesions; vascular tumors

<sup>1</sup> Directora.

<sup>2</sup> Dermatóloga.

Clínica Sensalaser, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: julio 2015

Aceptado: septiembre 2015

### Correspondencia

Dra. Olga Labastida Gómez de la Torre

Clínica Sensalaser

Periférico Sur 3707, Piso 3

10700 Ciudad de México

sensalaser@prodigy.net.mx

### Este artículo debe citarse como

Labastida-Gómez de la Torre O, Moreno-Vázquez K.

Tratamientos actuales de hemangiomas infantiles.

Dermatol Rev Mex. 2016 julio;60(4):319-325.

## ANTECEDENTES

En nuestra consulta diaria los dermatólogos vemos un rango muy amplio de pacientes con lesiones cutáneas vasculares; en este artículo nos enfocaremos a los tumores vasculares más comunes en la edad pediátrica, que son los hemangiomas infantiles, proporcionamos una breve introducción al tema, las diversas modalidades de tratamiento, las nuevas tendencias, posibles complicaciones, dosis y sus limitantes.

### Clasificación

La clasificación y nomenclatura de las anomalías vasculares ha sido confusa; en 1996, la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA), con base en la clasificación biológica previa de Mulliken y Glowacki,<sup>1</sup> clasificó a las lesiones vasculares en dos grandes grupos: tumores y malformaciones, la actualización más reciente de esta sociedad se aprobó en el vigésimo grupo de trabajo realizado en Melbourne, en abril de 2014, en la que se clasifica a los tumores vasculares como benignos, localmente agresivos y malignos. La clasificación completa se muestra en el Cuadro 1.<sup>2,3</sup>

### Hemangiomas infantiles

Los hemangiomas infantiles son las neoplasias benignas más frecuentes en la infancia; son proliferaciones de tejido endotelial, que afectan a 1-3% de los neonatos, pero pueden ocurrir en 10% de los niños menores de un año.<sup>4,5</sup> Los factores de riesgo para su aparición son: sexo femenino, prematuridad, bajo peso al nacer, embarazos múltiples, edad materna avanzada y tratamientos de fertilización *in vitro*.<sup>6</sup>

Los hemangiomas infantiles tienen un comportamiento biológico único; pueden ser lesiones poco notorias al nacer, posteriormente inician una fase proliferativa en la que sobreviene un

**Cuadro 1.** Clasificación de tumores vasculares aprobada en el 20° curso de la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares, Melbourne, Australia, abril de 2014

#### Tumores vasculares benignos

- Hemangiomas infantiles
- Hemangiomas congénitos (rápidamente involutivos<sup>a</sup>, no involutivos, parcialmente involutivos)
- Angioma en penacho<sup>a,b</sup>
- Hemangioma fusocelular
- Hemangioma epiteloide
- Granuloma piógeno
- Otros

#### Tumores vasculares localmente agresivos o limítrofes

- Hemangioendoteloma kaposiforme<sup>a,b</sup>
- Hemangioendoteloma retiforme
- Angioendoteloma papilar intralinfático (tumor de Dabska)
- Hemangioendoteloma compuesto
- Sarcoma de Kaposi
- Otros

#### Tumores vasculares malignos

- Angiosarcoma
- Hemangioendoteloma epiteloide
- Otros

<sup>a</sup> Algunas lesiones pueden asociarse con trombocitopenia, coagulopatía de consumo o ambas.

<sup>b</sup> Muchos expertos creen que éstos son parte de un espectro, en lugar de una entidad distinta.

crecimiento más rápido entre los primeros cuatro y seis meses de vida, y puede durar hasta los 18 meses,<sup>7,8</sup> seguida de una fase involutiva en la que se observa una regresión lenta y espontánea durante el transcurso de los años, que es completa en 50% de los hemangiomas infantiles a la edad de cinco años y en 70% a la edad de siete años.<sup>8</sup>

El 20 a 40% de los pacientes queda con alguna secuela; se observa tejido fibroadiposo, cicatrices, hipopigmentación, telangiectasias, en especial, las lesiones de mayor volumen, profundidad y localizadas en topografías específicas, como la punta nasal, el labio, la glabella, las orejas, la región parotídea y el área anogenital.<sup>5,8</sup>

En términos clínicos se manifiestan como lesiones de diversas morfologías en su profundidad, localización y fase evolutiva. Los patrones, tipos

y sus asociaciones con otras lesiones se señalan en el Cuadro 2.

Afectan a 50-60% la cabeza y el cuello, 25% el tronco y 15% las extremidades,<sup>9,10</sup> en 80% se manifiestan como lesiones únicas.<sup>5</sup> El diagnóstico es clínico. Los hemangiomas infantiles tienen un futuro impredecible porque algunos alcanzan dimensiones muy grandes y llegan a causar complicaciones importantes.

El tratamiento de los hemangiomas infantiles es extremadamente controvertido; debido a su curso benigno y a que desaparecen de manera espontánea, no requieren tratamiento específico. El tratamiento debe individualizarse en cada paciente valorando el tamaño de la lesión, la localización, la fase evolutiva, la presencia o ausencia de ulceración y la afectación de otros órganos.<sup>11</sup>

En general, debe darse tratamiento a cualquier hemangioma infantil que provoque alteración en la función (ocular, nasal, en los oídos, los labios y los genitales), lesiones grandes que desfiguren la cara, ulceradas, asociadas con daño sistémico o las que ponen en riesgo la vida.<sup>12,13</sup>

**Cuadro 2.** Clasificación de hemangiomas infantiles de la Sociedad Internacional para el Estudio de las Anomalías Vasculares

Patrones	Diversos tipos
- Focal	- Superficial
- Multifocal	- Profundo
- Segmentario	- Mixto
- Intermittente	- Reticular-abortivo-mínimo crecimiento
	- Otros
<b>Asociación con otras lesiones</b>	
Síndrome PHACE: malformaciones de la fosa posterior, hemangioma, anomalías arteriales, cardíacas, ojos, fisura esternal, rafe supraumbilical.	
Síndrome lumbar (sacro, pelvis): hemangioma de la parte inferior del cuerpo, anomalías urogenitales, ulceración	

## Modalidades de tratamiento

### Láser de colorante pulsado

Este tratamiento en los hemangiomas infantiles aún es motivo de controversia debido a la historia natural de estas lesiones y a que existen pocos estudios controlados basados en la evidencia que evalúen este tratamiento.<sup>14</sup>

Este tratamiento es ideal en las lesiones precursoras que se manifiestan con una mancha rojiza<sup>3</sup> o para remover las telangiectasias residuales<sup>7</sup> y sobre todo en los hemangiomas infantiles ulcerados, en los que el láser de colorante pulsado reduce el dolor y promueve la cicatrización.<sup>15</sup>

Los beneficios del láser de colorante pulsado están limitados a la profundidad de penetración del láser, que es alrededor de 1.2 a 1.5 mm; por este motivo no es efectivo en lesiones con componente profundo.<sup>3</sup> Las complicaciones que pueden sobrevenir al realizar este tratamiento son: ulceración, cicatrices, atrofia, cambios de pigmentación y de textura de la piel, pero con la integración de un sistema de enfriamiento dentro de estos láseres ha disminuido de manera importante el daño térmico en la epidermis y con esto, las complicaciones.<sup>11</sup> No existe consenso para utilizar esta tecnología en el tratamiento de estas lesiones; por tanto, es importante que el dermatólogo especializado en el uso de láser de colorante pulsado decida qué paciente es apto para someterse a él. Sin embargo, diversos estudios concluyen que el uso temprano del láser de colorante pulsado es efectivo y seguro para algunos pacientes con hemangiomas infantiles, puede evitar efectos adversos de otros tratamientos sistémicos cuando se combina con ellos, pero con o sin otros tratamientos conjuntos, el uso de láser de colorante pulsado resulta en una respuesta más rápida y disminuye el riesgo de secuelas, como ulceración o desfiguración.<sup>16,17</sup>

### *Corticoesteroides*

Por tradición, los corticoesteroides habían sido el tratamiento de primera línea, pueden administrarse por vía oral, sistémica e intralesional. Su mecanismo de acción no se conoce ni se entiende exactamente, se ha postulado que inhibe la producción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en las células madre de los hemangiomas.<sup>18</sup> Son más efectivos en la fase temprana proliferativa.<sup>10</sup>

La dosis recomendada de prednisona o prednisolona por vía oral es 2 a 3 mg/día, con la que se consigue respuesta de 75%; con dosis mayores a 3 mg/kg/día se observa respuesta mayor de 94%, pero con mayores efectos adversos. No existen estudios que indiquen una dosis óptima.<sup>19</sup>

Los pulsos por vía sistémica de metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg/día durante una hora por tres días son de gran utilidad cuando se necesita una respuesta terapéutica inmediata.<sup>10</sup>

La administración de corticoesteroides intralesionales es una opción terapéutica para limitar el crecimiento rápido de los hemangiomas infantiles, se recomienda en lesiones pequeñas, localizadas, en etapa proliferativa; es un tratamiento seguro con mínimos efectos secundarios para el paciente y con frecuencia se combina con láser de colorante pulsado.<sup>20</sup>

Algunos efectos adversos provocados por el tratamiento con corticoesteroides son: hiperglucemia, retención hídrica, glaucoma, alteración del eje hipotálamo-adrenal, retardo del crecimiento, aumento de peso y del apetito, predisposición a infecciones, alteraciones en la personalidad, estrías, acné, telangiectasias y atrofia cutánea.<sup>21</sup>

### *Propranolol*

La utilidad del propranolol en los hemangiomas infantiles la descubrieron de manera

accidental en 2008 Léauté-Labrèze y su grupo, quienes reportaron la regresión de un hemangioma infantil facial en un niño al que se le administró propranolol como tratamiento de cardiomiopatía obstructiva.<sup>22</sup> Es un beta-bloqueador que se prescribe desde hace 40 años, que tiene diferentes efectos farmacológicos: uno de ellos es la vasoconstricción, que se refleja en un cambio de color considerable de la lesión, inhibe la angiogénesis al disminuir la expresión de los factores proangiogénicos, el factor de crecimiento de los fibroblastos y el factor de crecimiento vascular endotelial, y produce la apoptosis de células endoteliales, lo que resulta en regresión de la lesión.<sup>23</sup>

Antes de iniciar el tratamiento es necesario determinar la glucosa sérica, realizar valoración cardiológica e historia clínica adecuadas porque en pacientes con problemas bronquiales puede exacerbar el broncoespasmo. Debe iniciarse lo antes posible antes de la fase rápida proliferativa de la lesión; existe un consenso reciente que indica iniciar a dosis de 1-3 mg/kg/día; se recomienda iniciar con una dosis de 1 mg/kg/día que se aumenta de manera gradual hasta lograr la dosis adecuada. Hay criterios todavía no definidos en su administración, como la duración del tratamiento, pero debe ser por lo menos de seis meses. Debe evaluarse si hay recidivas al suspender el medicamento, así como tratamientos coadyuvantes. Los casos resistentes al tratamiento con propranolol son pacientes con ausencia de respuesta después de por lo menos cuatro semanas con tratamiento a dosis mayor o igual a 2 mg/kg/día.<sup>24</sup>

La administración de propranolol ha revolucionado el tratamiento de los hemangiomas infantiles porque al ser un medicamento con pocos efectos secundarios y con alto índice de respuesta, se ha convertido en el tratamiento de elección.

Hace poco se prescribió la combinación de propranolol por vía sistémica con la aplicación de láser de colorante pulsado, que resultó en un efecto sinérgico; diversos estudios demostraron respuesta más rápida en la desaparición de los hemangiomas infantiles en comparación con la administración separada de estos tratamientos.<sup>25,26</sup>

Otro tratamiento descrito en la bibliografía es la administración de propranolol a 1% en crema en los casos de hemangiomas infantiles superficiales; se aplica dos veces al día durante aproximadamente 10 meses; se observó una mínima penetración sistémica con buenos resultados en los pacientes y sin los efectos adversos del medicamento por vía oral.<sup>7</sup>

Desde el descubrimiento del tratamiento con propranolol podemos tratar casi cualquier hemangioma, pero aún deben definirse guías actuales de tratamiento.

#### Otros tratamientos

Otras modalidades de tratamientos sistémicos prescritos son: interferón alfa, vincristina, ciclofosfamida, que se reservan para tratar las lesiones que ponen en riesgo la vida del paciente y que no responden a tratamientos convencionales.<sup>12</sup>

Los tratamientos tópicos que también se han prescrito son el timolol, que es una alternativa segura, inocua y de bajo costo en los hemangiomas infantiles no complicados<sup>17,27</sup> imiquimod<sup>28</sup> y esteroides.<sup>29</sup> También se ha propuesto el tratamiento quirúrgico en ciertos hemangiomas infantiles, pero tiene varios riesgos, entre ellos, secuelas cicatriciales.

En 2011 iniciamos tratamientos conjuntos de propranolol con láser de colorante pulsado en una paciente con un hemangioma grande que afectaba la mitad derecha de la cara (Figura 1),



**Figura 1.** Paciente pediátrica con un hemangioma grande que afectaba la mitad derecha de la cara.

que no toleró la dosis completa de propranolol por padecer reflujo gastroesofágico severo; se mantuvo con dosis de 1 mg/kg/día y se realizaron seis sesiones de láser de colorante pulsado con muy buenos resultados (Figura 2).

Para tratar las secuelas de los hemangiomas infantiles utilizamos el láser de colorante pulsado cuando quedan telangiectasias o manchas rojas residuales y en caso de tejido fibroadiposo residual y de cicatrices usamos el láser fraccionado de erbio o de CO<sub>2</sub>.

#### CONCLUSIONES

Todos los hemangiomas infantiles son únicos y diferentes, por lo que cada tratamiento debe





**Figura 2.** Misma paciente de la Figura 1 después de recibir tratamiento con dosis de 1 mg/kg/día de propranolol y seis sesiones de láser de colorante pulsado.

individualizarse y darse tempranamente para evitar complicaciones y lesiones residuales. Proponemos que el propranolol sea el tratamiento de primera línea debido a su eficacia y a que puede administrarse de manera segura en la edad pediátrica. Existe un efecto sinérgico con la administración de propranolol y la aplicación de láser de colorante pulsado. Se necesitan guías de tratamiento para su mejor utilización. Pueden combinarse diversos tratamientos para un resultado óptimo y diversas tecnologías láser son muy útiles para tratar las lesiones residuales de la involución de los hemangiomas infantiles.

## REFERENCIAS

1. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982;69:412-422.
2. Enjolras O, Wassef M, Chapot M. *Color atlas of vascular tumors and vascular malformations*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2006;3-11.
3. International Society for the Study of Vascular Anomalies. <http://www.issva.org>
4. Stier MF, Glick SA, Hirsch RJ. Laser treatment of pediatric vascular lesions: port wine stains and hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:261-285.
5. Kramer D, Muñoz P, Alfaro P, Aranibar D y col. Propranolol en el tratamiento de los hemangiomas de la infancia. *Rev Chil Pediatr* 2010;81:523-530.
6. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008;25:168-173.
7. Kovačević M, Lukinović Škudar V, Maričić G, Krnjević-Pezić G, Stanimirović A. Topical propranolol cream in treatment of superficial infantile hemangiomas: a literature review and 4 years of clinical experience. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2014;23:75-78.
8. Tobón A, Aluma MS, Jiménez G. Hemangiomas infantiles. *Rev Asoc Col Dermatol* 2008;16:277-287.
9. Balma-Mena A, Lara-Corrales I. Clasificación, manejo y complicaciones de los hemangiomas de la infancia. *Acta Pediatr Costarric* 2012;22:7-13.
10. Antaya Richard J. Infantile Hemangioma. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1083849>
11. Sánchez-Carpintero I, Ruiz-Rodríguez R, López-Gutiérrez JC. Propranolol en hemangiomas infantiles: eficacia clínica, riesgos y recomendaciones. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102:766-779.
12. Sethuraman G, Yenamandra VK, Gupta V. Management of infantile hemangiomas: current trends. *J Cutan Aesthet Surg* 2014;7:75-85.
13. Haimowitz JE. Guidelines of care: hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:662.
14. Rizzo C, Brightman L, Chapas Am, Hale EK, et al. Outcomes of childhood hemangiomas treated with the pulsed-dye laser with dynamic cooling: a retrospective chart analysis. *Dermatol Surg* 2009;35:1947-1954.
15. David LR, Malek MM, Argenta LC. Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated haemangiomas: a review of 78 patients. *Br J Plast Surg* 2003;56:317-327.
16. Admani S, Krakowski AC, Nelson JS, Eichenfield LF, Friedlander SF. Beneficial effects of early pulsed dye laser therapy in individuals with infantile hemangiomas. *Dermatol Surg* 2012;38:1732-1738.

17. Sethuraman G, Yenamandra VK, Gupta V. Management of infantile hemangiomas: current trends. *J Cutan Aesthet Surg* 2014;7:75-85.
18. Greenberger S, Boscolo E, Adini I, Mulliken JB, Bischoff J. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells. *N Engl J Med* 2010;362:1005-1013.
19. Bennett ML, Fleischer AB, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol* 2001;137:1208-1213.
20. Couto JA, Greene AK. Management of problematic infantile haemangioma using intralesional triamcinolone: efficacy and safety in 100 infants. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67:1469-1474.
21. Nijamin TR, Sciancalepore GP, Barabini LN, Palimieri MM, Grees SA. Timolol tópico para el tratamiento de Hemangiomas Infantiles. *Dermatol Argent* 2012;18:208-212.
22. Léauté-Labrèze C, Dumad de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-2651.
23. Pandey V, Tiwari P, Gangopadhyay AN, Gupta DK, et al. Propranolol for infantile haemangiomas: experience from a tertiary center. *J Cutan Aesthet Surg* 2014;7:37-41.
24. Caussé S, Aubert H, Saint-Jean M, Puzenat E, et al. Propranolol-resistant infantile haemangiomas. *Br J Dermatol* 2013;169:125-129.
25. Admani S, Feldstein S, Gonzalez EM, Friedlander FS. Beta blockers: an innovation in the treatment of infantile hemangiomas. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014;7:37-45.
26. Ehsani AH, Noormohammadpoor P, Abdolreza M, Balighi K, et al. Combination therapy of infantile hemangioma with pulsed dye laser with topical propranolol: a randomized clinical trial. *Arch Iran Med* 2014;17:657-660.
27. Chan H, McKay C, Adams S, Wargon O. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5 to 24 weeks olds. *Pediatrics* 2013;131:1739-1747.
28. Qiu Y, Ma G, Yang J, Hu X, et al. Imiquimod 5% cream versus timolol 0.5% ophthalmic solution for treating superficial proliferating infantile haemangiomas: a retrospective study. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:845-850.
29. Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:281-6.

**XXII SEMINARIO INTERNACIONAL  
CLÍNICO-PATOLÓGICO DE DERMATOPATOLOGÍA**

**Fecha:** Sábado 20 de agosto de 2016  
de las 08:00 a las 16:00 horas

**Sede:** Auditorio Dr. Abraham Ayala González,  
Hospital General de México

**Profesor invitado:**  
Prof. Dr. Jaime Eduardo Calonje  
Instituto de Dermatología St. John, Hospital St. Thomas  
Londres, Inglaterra

**Informes**  
**Sociedad médica:** Tel. 5578-5222, tel./fax: 5578-0505  
Dra. Patricia Mercadillo: tel./fax: 5004-3845

**Dirigir correspondencia:** Sociedad Médica Dr. Abraham Ayala González,  
Hospital General de México  
Dr. Balmis 148, col. Doctores, CP 06726, Ciudad de México.

## Maltrato infantil en México

Palacios-López C<sup>1</sup>, Durán-McKinster C<sup>2</sup>, Orozco-Covarrubias L<sup>1</sup>, Saéz-De Ocariz M<sup>1</sup>, Ruiz-Maldonado R<sup>3</sup>

### Resumen

La Organización Mundial de la Salud define al maltrato infantil como los abusos y desatención que sufren los menores de 18 años, con mayor incidencia en menores de tres años. Incluso en 90% de las víctimas que sufren maltrato físico se observan hallazgos cutáneos. El dermatólogo es el personal más calificado para identificar los signos cutáneos de maltrato y diferenciarlo de las condiciones dermatológicas que puedan simularlo. Los objetivos de este artículo son revisar las manifestaciones cutáneas del maltrato infantil y dar pistas que ayuden a discernir entre las lesiones causadas por maltrato y las producidas de manera accidental.

**PALABRAS CLAVE:** maltrato, infantil, abuso, manifestaciones cutáneas.

Dermatol Rev Mex 2016 July;60(4):326-333.

### *Child abuse in Mexico.*

Palacios-López C<sup>1</sup>, Durán-McKinster C<sup>2</sup>, Orozco-Covarrubias L<sup>1</sup>, Saéz-De Ocariz M<sup>1</sup>, Ruiz-Maldonado R<sup>3</sup>

### Abstract

*World Health Organization defines child abuse as the abuses and negligence in childhood and adolescence, more frequently in children younger than three years old. Near 90% of the children that suffer physical abuse have cutaneous manifestations. The dermatologist is the most trained in diagnosis and he can differentiate similar skin conditions. The objectives of this article are to review skin manifestation's abuse in child and to give clues for the best diagnosis between abuse and accidental skin manifestations.*

**KEYWORDS:** abuse; children; cutaneous manifestations

<sup>1</sup> Adscrita al servicio de Dermatología.

<sup>2</sup> Jefa del servicio de Dermatología.

<sup>3</sup> Investigador emérito.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2015

Aceptado: enero 2016

### Correspondencia

Dra. Carolina Palacios López  
Departamento de Dermatología  
Instituto Nacional de Pediatría  
Insurgentes Sur 3700-C  
04530 Ciudad de México  
caroderma@yahoo.com.mx

### Este artículo debe citarse como

Palacios-López C, Durán-McKinster C, Orozco-Covarrubias L, Saéz-De Ocariz M, Ruiz-Maldonado R. Maltrato infantil en México. Dermatol Rev Mex. 2016 julio;60(4):326-333.

## ANTECEDENTES

Desde 1999, la Organización Mundial de la Salud define al maltrato infantil como un problema de salud pública mundial. Debido a su alarmante crecimiento en Estados Unidos, recientemente se señaló como “urgencia nacional” que requiere atención por especialistas en medicina en el tema.<sup>1</sup>

Se considera maltrato a toda agresión u omisión física, sexual, psicológica o negligencia intencional contra una persona de menor edad, en cualquier etapa de la vida, que afecte su integridad biopsicosocial, realizada de manera habitual u ocasional, dentro o fuera de su hogar, por una persona, institución o sociedad, en función de su superioridad física, intelectual o económica. La Organización Mundial de la Salud asegura que en el mundo existen 275 millones de niños que son maltratados con golpes, insultos, humillaciones y abandono. Además, una cantidad significativa de niños son obligados a trabajar, prostituirse o realizar prácticas pornográficas; otros son víctimas de tráfico humano y muchos son obligados a enlistarse en el ejército. También indica que México se ubica en el sexto lugar en América Latina de maltrato infantil, al registrar un alto número de homicidios de menores; en los últimos 25 años fueron asesinados diariamente dos niños o adolescentes menores de 14 años. Se estima que un niño maltratado tiene la posibilidad de sufrir de nuevo malos tratos en 50% de los casos. Si no se detecta el maltrato la probabilidad de muerte es de 10%.<sup>1</sup>

La realidad social que los médicos enfrentamos en la actualidad gira alrededor de otros problemas, como la violencia social, familiar o ambas, el fenómeno creciente de las adicciones, la gran y creciente desigualdad económica que resulta en hacinamiento, número creciente de divorcios y bajo nivel educativo y necesidad de trabajo en los niños. Todo esto origina inestabilidad emocional y social en la población, condición

que se denomina “síndrome de disfunción social múltiple”. Este fenómeno tiene varios aspectos y uno de ellos es el maltrato infantil, que representa un problema médico-social y legal que ha adquirido las dimensiones de un problema de salud pública.<sup>1,2</sup>

El riesgo de maltrato infantil es el resultado de características individuales, familiares y sociales. Los agresores más comunes son, en orden de frecuencia, el padre, el novio de la madre, la nana y la madre.<sup>1,2</sup>

Es más frecuente relacionar maltrato grave con padres sustitutos, miembros secundarios de la familia y extraños que con los padres biológicos.<sup>1,2</sup>

Entre los niños con maltrato confirmado, 61% sufre negligencia, 19% abuso físico, 10% abuso sexual y 5% abuso emocional o psicológico.

Los tipos principales de maltrato son: negligencia, físico, abuso sexual y emocional.

Cuando un niño llega al consultorio y sospechamos maltrato debemos hacer una anamnesis concienzuda del niño y los padres por separado, así como exploración física completa de la piel, los anexos y las mucosas, así como radiológica y hematológica del menor. Debemos sospechar maltrato infantil cuando existe una historia vaga del mecanismo de producción de las lesiones por parte de los cuidadores, distintas versiones de los hechos, historial que cambia con el tiempo y antecedente de visitas frecuentes al pediatra.<sup>1-3</sup>

### Manifestaciones cutáneas de maltrato físico

*Hematomas.* La existencia de hematomas en diferentes estadios evolutivos es altamente sugerente de maltrato; cuando los hematomas son de color amarillo tienen más de 18 horas de evolución. La espalda es a menudo la zona elegida por los maltratadores.<sup>1</sup>

La forma de los hematomas puede sugerir maltrato:

- Lineales: producidos por cuerdas, cordón o alambre en zonas como en forma de impronta de los dedos en los brazos (Figura 1).
- En circunferencia alrededor del cuello, los tobillos o las muñecas, por ataduras o estrangulación.

El diagnóstico diferencial de equimosis debe incluir:

- Mancha mongólica extensa, que desaparece con la edad (por lo general a los cinco años). Figura 2
- Eritema pigmentado fijo ampoloso y al suspender el fármaco que lo causa desaparecen las lesiones.



**Figura 1.** Hematoma en un niño maltratado.



**Figura 2.** Diagnóstico diferencial de maltrato con manchas mongólicas ectópicas.

- Púrpura por defecto del factor XII de la coagulación o alguna otra alteración de la coagulación (Figura 3).

*Contusiones.* Representan la forma más frecuente de lesión en el maltrato infantil. Pueden considerarse normales las contusiones en los niños activos que afectan áreas expuestas, en número menor de tres y con tamaño menor de 10 mm cada una.



**Figura 3.** Diagnóstico diferencial de maltrato con púrpura por defecto del factor XII de la coagulación.



*Erosiones.*

*Laceraciones.*

*Quemaduras.* Constituyen 6 a 20% de todos los maltratos físicos (Figura 4).<sup>2,3</sup>

Los niños menores de tres años son los más afectados. Se observan las siguientes características:

1. Quemadura de tiempo mayor que el referido por la historia.
2. Retraso mayor de dos horas en búsqueda de atención médica.
3. Distribución simétrica de las quemaduras.
4. Localización: en el periné o las nalgas.
5. Quemaduras sugerentes de inmersión forzada (guante y calcetín).
6. Afectación del hemicuerpo posterior: región occipital y espalda.
7. Quemaduras de profundidad homogénea y graves (segundo y tercer grados).
8. Quemaduras en múltiples localizaciones anatómicas.



**Figura 4.** Quemaduras en un niño maltratado.

9. Quemaduras en forma del objeto causante.

10. Quemaduras por cigarrillo; se asocian con abuso sexual.

*Mordeduras.* Son de morfología elíptica u ovoidea, superficiales. A los dos a tres días de producirse la lesión la forma de la mordedura puede apreciarse mejor. Se diferencian de las producidas por un niño por la distancia entre los caninos (en las producidas por adultos la distancia es mayor de 3 cm). Se asocian con abuso sexual (Figura 5).

*Alopecia por maltrato.* De tipo cicatricial por arrancamiento brusco. Debe diferenciarse de alopecia por fricción, alopecia areata y tricotilomanía (Figuras 6 y 7).

*Negligencia física.* Es más común que el maltrato; se observa en la higiene personal y la vestimenta. En un bebé la detectamos como eccema del pañal, descamación de la piel por cuadros carenciales y mala alimentación. Las quemaduras solares que aparentemente fueron por no pensar en las consecuencias de la exposición al sol en el bebé denotan descuido.

*Niño sacudido.* Cuando un niño es sacudido (en ocasiones por juego) puede producirse san-



**Figura 5.** Mordeduras, lesiones antiguas y recientes.



**Figura 6.** Alopecia cicatricial por maltrato.



**Figura 7.** Alopecia no cicatricial por fricción.

grado del sistema nervioso central y los ojos. Es la segunda causa de parálisis cerebral infantil.

*Abuso sexual.* Es frecuente, afecta a niños y niñas y aumenta con la edad; sin embargo, podemos verlo en todas las edades, en todas las razas y todos los estratos socioeconómicos. En 90% de los casos es cometido por hombres; 70 a 90% es causado por familiares o conocidos directos del menor. El dermatólogo debe ser capaz de identificar los signos cutáneos sugerentes de abuso sexual para realizar el diagnóstico temprano. El abuso sexual no se limita a los actos con penetración, también incluye los hechos, como el manoseo inapropiado, caricias y besos sexuales.<sup>1</sup> La mayoría de las víctimas no muestra rastros físicos de abuso sexual en el momento de la exploración física.<sup>4-6</sup>

Las manifestaciones en el niño con abuso sexual son: cambios de comportamiento, problemas escolares, regresión-depresión, problemas relacionados con la alimentación, provocación sexual, síntomas relacionados con el aparato genitourinario, embarazo, enfermedades de transmisión sexual.

Las manifestaciones cutáneas de abuso sexual son: laceraciones perianales, desgarros, dilatación. Sólo en 10% de los casos las lesiones son irrefutables de abuso sexual. Una exploración anogenital normal no excluye un abuso sexual anterior.

Cuando se sospecha abuso sexual en niñas debe realizarse examen directo del himen. Es poco frecuente que ocurra hemorragia vaginal franca, se observan lesiones himenales agudas, parciales o completas con equimosis, ausencia de tejido himenal y cicatrices en la horquilla himenal.<sup>2,3</sup> En cualquier paciente con sospecha de abuso sexual y exudado vaginal purulento debemos descartar enfermedades de transmisión sexual, como tricomonas, herpes simple, gonococo, clamidia, sífilis y VIH (sumamente indicativas de abuso).<sup>2-3,7</sup> Figura 8



**Figura 8.** Hematoma en el introíto por abuso sexual.

Encontrar verrugas anogenitales en un niño no es indicativo de abuso sexual, debemos recordar las formas de transmisión del virus del papiloma en niños, puede ser a través del canal del parto, a través de cuidadores con verrugas anogenitales que realizan limpieza de la zona del pañal del bebé y lo contagian, por abuso sexual y por último, la forma de transmisión más frecuente es la autoinoculación en niños preescolares y escolares con verrugas vulgares. No obstante, es conveniente descartar abuso sexual en un paciente con lesiones en forma de coliflor con falla del tratamiento. Siempre debe tipificarse para el seguimiento de lesiones de alto riesgo.<sup>1-8</sup>

## CONCLUSIONES

El maltrato en niños va en aumento. El riesgo de maltrato infantil es el resultado de características individuales, familiares y sociales. Los agresores más comunes son, en orden de frecuencia, el padre, el novio de la madre, la nana y la madre.

El maltrato físico es una de las formas más comunes de maltrato infantil, las lesiones cutáneas traumáticas son el signo principal que el médico puede reconocer.

En ocasiones detectamos manifestaciones clínicas que pensamos pueden tratarse de maltrato infantil y no sabemos qué hacer y dónde consultar o pedir ayuda. En el Instituto Nacional de Pediatría existe la Clínica de Atención Integral del Niño Maltratado (CAIN) con todo el enfoque multidisciplinario para la atención de estos niños.

Es importante tener claro que un mal diagnóstico de maltrato infantil tiene serias repercusiones en el niño y en su familia.

## REFERENCIAS

1. Charles P, Darwich-Soliva E, Grimalt R. Signos cutáneos de maltrato infantil. *Actas Dermatosifilográficas* 2012;103:94-99.
2. Loredó-Abdalá A, Cisneros L, Rodríguez R, Castillo L. Multidisciplinary care for the battered child. An appraisal of three years of action in Mexican children. *Bol Hosp Infant Mex* 1999;56:483-489.
3. Norrie C, Rogers M. Cutaneous manifestations of child abuse. In: Schachner L, and Hansen R, editors. *Pediatric Dermatology*. China: Mosby Elsevier, 2011;1665-1674.
4. Anania C, Malinack R. Anomalías del desarrollo de la vulva y la vagina. En: Kaufman R, Faro S, editores. *Enfermedades benignas de la vulva y la vagina*. España: McGraw-Hill, 1996;23-61.
5. Loredó-Abdalá A. Maltrato infantil: Consideraciones básicas para el diagnóstico de las formas más preponderantes. *Acta Pediatr Méx* 2008;29:255-261.
6. Loredó-Abdalá A. El maltrato infantil: conceptos básicos para cambiar de utopía a realidad en México. *Acta Pediatr Méx* 2008;29:253-254.

7. Paller A, Mancini AJ. Maltrato y enfermedades facticias In: Hurwitz, editor. Dermatología pediátrica. Chicago: Elsevier, 2014;1089-1107.
8. Palacios-López C, Peniche J, Peniche A, Neri E y col. Tratamiento de verrugas anogenitales en niños con imiquimod crema al 5%. Dermatol Rev Mex 2013;57:342-359.

## EVALUACIÓN

1. El maltrato infantil se define, según la OMS:
  - a) como los abusos y desatención que sufren los menores de 18 años
  - b) como el abuso físico y mental que sufren los menores de 14 años
  - c) como el abuso y negligencia que afecta a menores de 16 años
  - d) como los abusos sexuales que sufren los menores de edad
2. Se estima que un niño maltratado tiene la posibilidad de sufrir de nuevo malos tratos en:
  - a) 80% y 10% de probabilidad de muerte si no se detecta el maltrato
  - b) 50% y 10% de probabilidad de muerte si no se detecta el maltrato
  - c) 10% y 5% de probabilidad de muerte si no se detecta el maltrato
  - d) 2% y 2% de probabilidad de muerte si no se detecta el maltrato
3. ¿Cuál es la forma de maltrato infantil más frecuente?
  - a) sexual
  - b) negligencia
  - c) físico
  - d) emocional
4. Acerca de las manifestaciones cutáneas de maltrato físico infantil:
  - a) ocurren en 10% de los casos
  - b) las quemaduras constituyen 6 a 20% de todos los maltratos físicos
  - c) los hematomas en zonas visibles es la manifestación común
  - d) es más común en niños mayores de tres años
5. La negligencia física puede detectarse en un niño:
  - a) por el tipo de juguetes que usa
  - b) higiene, alimentación y vestimenta
  - c) por padecer una dermatitis atópica
  - d) en un niño con alopecia por tracción
6. El abuso sexual:
  - a) se observa con más frecuencia en niños menores de tres años de edad
  - b) 90% de los casos los cometen mujeres
  - c) 70 a 90% de los casos es provocado por un familiar o conocido del menor
  - d) sólo 20% tiene lesiones irrefutables de abuso sexual
7. Son manifestaciones de un niño con abuso sexual, excepto:
  - a) anorexia o bulimia
  - b) provocación sexual
  - c) regresión y depresión
  - d) trastorno o déficit de atención
8. Son manifestaciones cutáneas de abuso sexual:
  - a) laceraciones perianales
  - b) liquen escleroso y atrófico
  - c) vitiligo en genitales
  - d) eccema del área del pañal
9. En un paciente con sospecha de abuso sexual:

- a) si tiene exudado vaginal debemos descartar enfermedades de transmisión sexual
  - b) la mayoría de las víctimas muestra rasgos físicos de abuso sexual en el momento de la exploración
  - c) es indispensable la exploración hime-nal porque sólo se limita a actos de pe-netración
  - d) la exploración anogenital normal ex-clude un abuso sexual anterior
10. Son diagnósticos diferenciales de maltrato infantil:
- a) la mancha mongólica extensa
  - b) lupus eritematoso
  - c) eccema numular
  - d) escabiasis

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 2016, una por una o todas juntas, a la siguiente dirección:

**Dermatología Revista Mexicana**  
José Martí 55, colonia Escandón, CP 11800, Ciudad de México.

**Fecha límite de recepción de evaluaciones:**  
31 de enero de 2017.



## Pénfigo vulgar localizado

Gallegos-Ríos MA<sup>1</sup>, Soto-Ortiz JA<sup>2</sup>, Solís-Ledesma G<sup>3</sup>

### Resumen

El pénfigo vulgar localizado en la piel es una variante extremadamente rara de pénfigo vulgar, con poco más de 10 casos reportados hasta la fecha en la bibliografía médica mundial. No existen reportes previos en nuestro país. Su fisiopatogenia se desconoce y la teoría de la compensación de las desmogleínas no explica cómo puede haber afectación cutánea por pénfigo vulgar sin existir afección mucosa. No existen guías de tratamiento y, de acuerdo con los casos publicados, el tratamiento tópico ha mostrado ser efectivo.

**PALABRAS CLAVE:** pénfigo, pénfigo vulgar, pénfigo vulgar localizado, desmogleínas.

Dermatol Rev Mex 2016 July;60(4):334-337.

### *Localized pemphigus vulgaris.*

Gallegos-Ríos MA<sup>1</sup>, Soto-Ortiz JA<sup>2</sup>, Solís-Ledesma G<sup>3</sup>

### Abstract

*Pemphigus vulgaris localized to the skin is an extremely unusual type of pemphigus vulgaris, with little more than 10 cases reported in medical literature. There are no reported cases in our country. Its pathophysiology is unknown and desmoglein compensation theory fails to explain how there can be cutaneous manifestations without mucosal involvement. There are no guidelines for its treatment but, according to previously reported cases, topical treatment can be effective.*

**KEYWORDS:** pemphigus; pemphigus vulgaris; localized pemphigus vulgaris; desmogleins

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

<sup>2</sup> Internista y dermatólogo.

<sup>3</sup> Dermatopatólogo.

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

Recibido: agosto 2015

Aceptado: noviembre 2015

### Correspondencia

Dr. Martín Alejandro Gallegos Ríos  
Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio  
Av. Federalismo Norte 3102  
45190 Zapopan, Jalisco, México  
dr@thesk.in

### Este artículo debe citarse como

Gallegos-Ríos MA, Soto-Ortiz JA, Solís-Ledesma G. Pénfigo vulgar localizado. Dermatol Rev Mex. 2016 julio;60(4):334-337.

## ANTECEDENTES

El pénfigo vulgar por lo general inicia en la mucosa bucal, sitio donde puede permanecer localizado por un tiempo que va de semanas a años, tras lo cual se disemina y afecta grandes áreas del tegumento.<sup>1-3</sup> Lo inusual es que se manifieste localizado en la piel, sin afectación de las mucosas; fenómeno que hasta el día de hoy carece de explicación.<sup>2,4</sup> En los casos de pénfigo vulgar localizado a la piel se ha encontrado que después de seguimientos de incluso nueve años, permanece en su sitio original.<sup>5-8</sup> La topografía habitual corresponde a la cara, en particular la nariz.<sup>6-8</sup> Se ha prescrito tratamiento con esteroides sistémicos y tópicos, con respuesta adecuada y rápida,<sup>5-8</sup> aunque las recidivas son frecuentes, lo que es común en el pénfigo vulgar.<sup>9</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 74 años de edad, sin antecedentes de importancia. Acudió a consulta por padecer un cuadro clínico de aproximadamente un año de evolución, que se manifestaba por una "ampolla" en la piel cabelluda, que originaba la formación intermitente de "costras", mismas que se esfacelaban de manera espontánea. No se acompañaba de síntomas ni había lesiones en ningún otro sitio. La paciente negó haber recibido tratamientos previos. A la exploración se observó una dermatosis que afectaba la piel cabelluda, en el vértice, constituida por una zona eritematosa, discretamente violácea, de aproximadamente 3.2x1.8 cm de tamaño, en cuya superficie se observaban áreas de erosión y escasas costras amarillentas (Figuras 1 y 2). Las mucosas estaban indemnes. El estudio histopatológico reveló la ausencia de las capas superiores de la epidermis, porque sólo se apreciaba la basal, lo que permite inferir la pérdida del techo de una ampolla. A mayor aumento se apreciaron escasas células acantolíticas y en el estrato basal se observó disposición en "hilera de lápidas" (Figuras 3 y 4). En la inmunofluores-



**Figura 1.** Vista panorámica de la localización en el vértice en asociación con zona de alopecia.

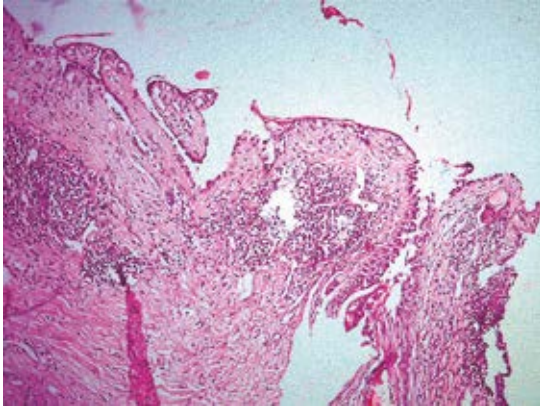


**Figura 2.** Lesión eritematoviolácea, erosionada en su superficie y con costras amarillentas.

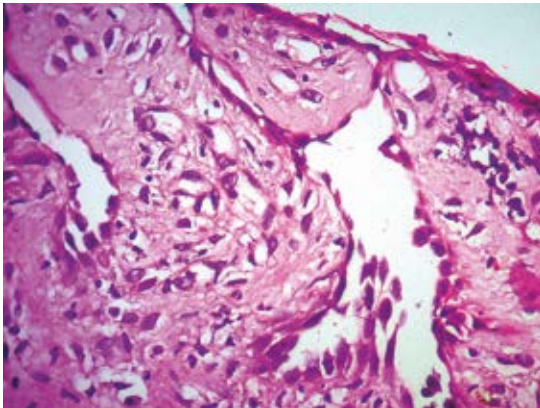
cencia directa se encontraron depósitos de IgG y C3 en los espacios intercelulares de la epidermis (Figura 5). Con los hallazgos clínico-patológicos y de inmunofluorescencia se diagnosticó pénfigo vulgar localizado en el cuero cabelludo.

## DISCUSIÓN

El pénfigo vulgar es una enfermedad ampollosa autoinmunitaria, de escasa frecuencia y con

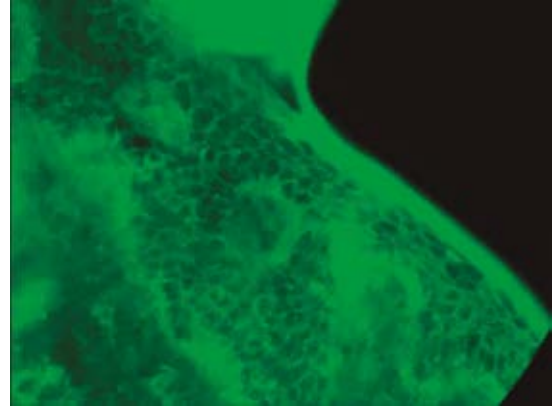


**Figura 3.** Ausencia de las capas superiores de la epidermis. Células basales con acantólisis que se extiende a los folículos pilosos. Hematoxilina y eosina, 10x.



**Figura 4.** Acercamiento de la Figura 3. Imagen en "hilera de lápidas".

discreto predominio en mujeres.<sup>1,2</sup> Constituye la variante más frecuente de pénfigo en aproximadamente 80% de los casos.<sup>3,10</sup> Los desmosomas son el blanco de los autoanticuerpos en esta enfermedad, más específicamente la desmogleína 3 y en algunos casos la desmogleína 1.<sup>2-4</sup> El estímulo que desencadena la producción de éstos se desconoce.<sup>11</sup>



**Figura 5.** Inmunofluorescencia directa. Depósitos de IgG (mostrados en la figura) y C3 en patrón intercelular característico. 10x.

Desde el punto de vista clínico, se distingue por ampollas flácidas y frágiles, así como erosiones extensas, que afectan la piel y las mucosas, donde suele iniciar.<sup>3,11</sup> Los signos de Nikolsky y Asboe-Hansen son frecuentes en la enfermedad. Los pacientes con pénfigo vulgar se clasifican en los que tienen afectación predominantemente mucosa y otros con afectación mucocutánea;<sup>1,2</sup> es poco frecuente la existencia de enfermedad exclusivamente cutánea.<sup>5,10</sup>

El diagnóstico clínico debe corroborarse mediante biopsia e inmunofluorescencia;<sup>10</sup> en la histopatología se observa una ampolla intraepidérmica suprabasal, así como la imagen típica en "hilera de lápidas",<sup>1-3</sup> condicionada por la pérdida de la unión de los queratinocitos basales con sus vecinos, mientras permanecen adosados a la membrana basal a través de los hemidesmosomas. La inmunofluorescencia directa mostrará depósitos de IgG y C3 en la superficie de los queratinocitos, en un patrón reticular y en toda la epidermis.<sup>1-4</sup> A su vez, la inmunofluorescencia indirecta revelará anticuerpos IgG circulantes dirigidos contra la superficie de las células epiteliales.<sup>3,4</sup>

Los esteroides constituyen la piedra angular del tratamiento<sup>4,10</sup> a los que pueden agregarse agentes inmunosupresores ahorradores de esteroides.<sup>1,2</sup> El tratamiento suele ser prolongado, incluso de por vida en algunos pacientes.<sup>3,9</sup> Con base en lo publicado previamente, el pénfigo vulgar localizado puede tratarse con esteroide tópico como tratamiento único, lo que parece ser suficiente,<sup>5,6,8</sup> con lo que se evitan los efectos adversos que conlleva el tratamiento sistémico.<sup>7</sup>

## CONCLUSIÓN

El pénfigo vulgar de localización exclusivamente cutánea es una variante poco frecuente. Hasta la fecha no se ha reportado diseminación sistémica de un pénfigo con estas características. Antaño, el término “hilera de lápidas” resultaba del todo cierto por la alta mortalidad que había previo a la era de los esteroides; en esa época era de más de 90%, cuando hoy día ésta es de aproximadamente 10%, condicionada, ante todo, por los efectos adversos del tratamiento. Ante la evidencia, podríamos concluir que el pénfigo confinado a la piel es de pronóstico favorable y con buena respuesta al tratamiento tópico. Creemos que su infrecuencia puede obedecer, en parte, a que otros casos existentes no se han reportado. Comunicamos el primer caso en México.

## REFERENCIAS

1. Payne AS, Stanley JR. Pénfigo. En: Goldsmith LA, Katz SI, Paller AS, editores. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. 8ª ed. Madrid: Panamericana, 2014;585-598.
2. Amagai M. Pemphigus. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. Dermatology. 3ª ed. China: Elsevier, 2012;461-474.
3. Joly P, Litrowski N. Pemphigus group (vulgaris, vegetans, foliaceus, herpetiformis, brasiliensis). Clin Dermatol 2011;29:432-436.
4. Valencia OJ, Velásquez MM. Inmunopatogenia del pénfigo vulgar y el pénfigo foliáceo. Iatreia 2011;24:272-286.
5. Lapière K, Caers S, Lambert J. A case of long-lasting localized pemphigus vulgaris of the scalp. Dermatology 2004;209:162-163.
6. Baykal C, Azizlerli G, Thoma-Uszynski S, Hertl M. Pemphigus vulgaris localized to the nose and cheeks. J Am Acad Dermatol 2002;47:875-880.
7. Arango A, Echeverri MA, Ruiz AC. Pénfigo vulgar localizado: presentación atípica del pénfigo vulgar. Reporte de caso. Rev CES Med 2010;24:99-104.
8. Singal A, Pandhi D. Localized pemphigus vulgaris on cheeks responding to topical steroids. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2009;75:80-81.
9. Strowd LC, Taylor SL, Jorizzo JL, Namazi MR. Therapeutic ladder for pemphigus vulgaris: emphasis on achieving complete remission. J Am Acad Dermatol 2011;64:490-494.
10. Gharote HP, Nair PP, Kasetty S, Thomas S, Kulkarni A. Pemphigus vulgaris – a report of three cases. BMJ Case Rep. 2012. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3316867/pdf/bcr.11.2011.5239.pdf>
11. Santoro FA, Stoopler ET, Werth VP. Pemphigus. Dent Clin North Am 2013;57:597-610.

## Calcifilaxis sistémica asociada con insuficiencia renal crónica

---

Chang P<sup>1</sup>, Lizama-Auyón EM<sup>2</sup>

### Resumen

Se comunica un caso de calcifilaxis sistémica en un paciente de 53 años de edad con antecedente de diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica en tratamiento de hemodiálisis, ambos factores predisponentes de la calcifilaxis.

**PALABRAS CLAVE:** calcifilaxis sistémica, insuficiencia renal crónica, hiperparatiroidismo.

Dermatol Rev Mex 2016 July;60(4):338-343.

### *Systemic calciphylaxis associated with chronic renal failure.*

Chang P<sup>1</sup>, Lizama-Auyón EM<sup>2</sup>

### Abstract

*This paper reports the case of a 53-year-old male patient with systemic calciphylaxis in association with other comorbidities including type 2 diabetes and chronic kidney disease treated with hemodialysis, both of which are risk factors to the development of the former.*

**KEYWORDS:** systemic calciphylaxis; chronic renal failure; hyperparathyroidism

<sup>1</sup> Dermatóloga adscrita.

<sup>2</sup> Electiva en Dermatología.

Hospital General de Enfermedades, Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Recibido: septiembre 2015

Aceptado: enero 2016

### Correspondencia

Dra. Patricia Chang  
Paseo Plaza Clinic Center Of 404  
3ª av 12-38  
Zona 10 Guatemala  
pchang2622@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Chang P, Lizama-Auyón EM. Calcifilaxis sistémica asociada con insuficiencia renal crónica. Dermatol Rev Mex. 2016 julio;60(4):338-343.



## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 53 años de edad que ingresó al servicio de Medicina Interna por cambio de coloración en los dedos de las manos y los pies acompañado de adormecimiento y dolor desde hacía dos meses, con impresión clínica de vasculitis vs endocarditis bacteriana, motivo por el que se realizó interconsulta al servicio de Dermatología.

Al examen físico se encontró una dermatosis diseminada al pliegue proximal y la cara palmar del dedo meñique derecho (Figura 1A y B), el pulpejo del dedo índice izquierdo (Figura 1C), pulpejos del primero y segundo orfejos del pie izquierdo y el dorso del cuarto orfejo del mismo pie (Figura 2), constituida por costra sanguínea, eritema y edema. El resto del examen físico estaba en los límites normales.

Entre los antecedentes de importancia destacaba que el paciente era diabético desde hacía 20 años, controlado con insulina NPH 35 U y rápida 15 en la mañana, al mediodía tomaba sitagliptina y en la noche insulina NPH 25 U y rápida 10 U; hipertensión arterial tratada con irbersartán 150 mg/día, insuficiencia renal de siete meses de evolución, en tratamiento de hemodiálisis tres veces por semana.

El paciente inició su padecimiento con cambio de coloración en el dedo meñique derecho que



**Figura 2.** Eritema en los pulpejos.

luego pasó a los dedos de los pies; el paciente empezó a sentir adormecimiento y dolor, motivo por el que acudió al hospital donde ingresó para estudio. Con estos datos clínicos se hizo el diagnóstico de calcifilaxis sistémica.



**Figura 1.** Lesiones eritematosas en los dígitos meñique derecho e índice izquierdo.

Además de los exámenes solicitados por el servicio de urgencias (biometría hemática completa y determinación de glucemia, nitrógeno de urea, creatinina, Na, K, cloruro, magnesio, fósforo, calcio, proteínas totales, relación A/G, hormona paratiroidea y pruebas de coagulación) se solicitó radiografía de las manos y los pies.

La biometría hemática mostró como datos positivos: Hb 10.95 g/dL (11.5-14.5 g/dL), Ht 32% (11.5-14.5%), creatinina 5.41 mg/dL (0.6-1.3 mg/dL), nitrógeno de urea 39 mg/dL (8.0-26 mg/dL) glucemia 226 mg/dL (80-110 mg/dL), hormona paratiroidea 137.4 pg/mL (15.0-85 pg/mL). El resto de los exámenes estaba dentro de límites normales.

La radiografía de las manos y los pies mostró calcificaciones (Figura 3). El estudio radiográfico confirmó el diagnóstico clínico de calcifilaxis sistémica; el paciente se envió al servicio de Nefrología y se agregó tratamiento con sevelamer, 800 mg cada 12 horas, tramadol, 150 mg cada 24 horas, calcio, 600 mg cada 8 horas,



**Figura 3.** Radiografía que muestra calcificaciones.

eritropoyetina, 2,000 U subcutáneas tres veces por semana y tinzaparina, 3,500 U subcutáneas.

Veinte días después de su hospitalización las lesiones cutáneas mostraron el progreso de la enfermedad con acentuación de la necrosis en el meñique derecho, el primer pulpejo izquierdo y lesiones purpúricas en el segundo pulpejo del mismo pie (Figuras 4 y 5); el paciente se dio de alta y continúa en control en el servicio de Nefrología.

Éste es el cuarto caso de calcifilaxis sistémica diagnosticado en 32 años de funcionamiento del servicio de Dermatología de nuestra unidad hospitalaria, uno de ellos asociado con VIH-SIDA, dos con diabetes mellitus y uno con



**Figura 4.** Evolución de la lesión necrótica en el meñique derecho.



**Figura 5.** Evolución de las lesiones purpúricas-necróticas a nivel acral.

enfermedad renal crónica; tres eran pacientes del sexo masculino.

## DISCUSIÓN

La calcifilaxis o arteriopatía urémica calcificante es un síndrome poco común, caracterizado por la calcificación vascular progresiva en diversos tejidos (arterias de pequeño y mediano calibre) con posterior proliferación, fibrosis y trombosis que ocasionan necrosis y formación de úlceras cutáneas. Afecta con mayor frecuencia la piel y los tejidos blandos.<sup>1,2</sup>

Es una enfermedad casi exclusiva de pacientes con insuficiencia renal crónica con prevalencia de 1 a 4%. Puede afectar a pacientes con hiperparatiroidismo secundario prolongado y ocasionalmente en ausencia de insuficiencia renal. Predomina en mujeres y puede asociarse con mal estado nutricional, VIH, edad avanzada, diabetes y obesidad; en ésta se considera por la mayor cantidad de tejido adiposo que está en contacto con la circulación sanguínea; las lesiones más afectadas en las mujeres son las nalgas, las caderas, el área infraumbilical y la parte superior de los muslos.<sup>2-4</sup>

No se conoce con exactitud la patogenia de esta enfermedad, pero se considera un padecimiento que genera calcificación vascular acelerada. Entre los factores que la desencadenan están: la disfunción de la proteína C, el hiperparatiroidismo secundario, dosis altas de metabolitos activos de vitamina D, concentraciones altas de calcio en la sangre, aumento del producto CaxP superior a 55 mg/dL (el producto calcio por fósforo se expresa en mg y la concentración normal es de 40, resultante de 10 mg de calcio por 4 mg de fósforo; cuando este producto aumenta disminuye la solubilidad de sales de calcio precipitándose en forma de fosfato, lo que da lugar a la calcificación ósea), acumulación de calcio en las valvas del corazón, hipertensión

arterial, anticoagulantes, terapia con warfarina, hipoalbuminemia, entre otros factores que causen afectación vascular y que predisponen a la calcifilaxis.<sup>2,5</sup>

Las lesiones se distribuyen con mayor preferencia en las extremidades, las lesiones se localizan preferentemente en las manos y los dedos y existen dos formas de manifestación clínica: 1) calcifilaxis acral, llamada distal, es el tipo más frecuente y afecta las piernas, los pies y los dedos; 2) calcifilaxis proximal, tipo menos frecuente, por tal motivo tiene peor pronóstico; afecta los muslos, las nalgas y el abdomen. Este tipo se relaciona con más frecuencia con diabetes.<sup>4</sup>

Las lesiones cutáneas son nódulos subcutáneos y placas violáceas purpúricas o equimóticas, que son dolorosas sobre una base con eritema reticular; después progresan con la formación de úlceras necróticas en la piel y la grasa subcutánea que ocasionan lesiones profundas y gangrenosas recubiertas de escaras negras.<sup>2,4</sup>

Los hallazgos histopatológicos de la calcifilaxis se distinguen por calcificaciones, microtrombosis, hiperplasia de la capa íntima de las pequeñas arterias y arteriolas, que conduce a isquemia y a paniculitis septal intensa. Las calcificaciones con frecuencia afectan la capa media de las pequeñas arterias y arteriolas, pero en algunos casos se reporta la calcificación de la capa íntima y el intersticio del tejido adiposo subcutáneo. La calcificación se considera una etapa temprana y esencial en el proceso del desarrollo y la formación de la placa de calcifilaxis. Se cree que la calcificación vascular lleva a daño y disfunción endotelial.<sup>4</sup>

El diagnóstico se realiza fundamentalmente con el cuadro clínico que manifiesta el paciente en conjunto con la evidencia de lesiones cutáneas con úlceras necróticas e intensamente dolorosas,

mismas que se manifiestan con más frecuencia (90%) en las extremidades inferiores, principalmente los tobillos, las piernas y los dedos; en los miembros superiores afecta las manos y los dedos; estas características más la anamnesis y el examen físico detallado confirman el diagnóstico de calcifilaxis sistémica. Los antecedentes del paciente son de vital importancia para detallar los factores de riesgo que predispongan a padecer la enfermedad. La biopsia de piel determina el diagnóstico definitivo de la calcifilaxis, pero en algunos casos no se realiza para evitar el riesgo de sepsis que implica. En pacientes renales crónicos, en terapia de reemplazo y con trasplante renal, la calcifilaxis es un factor de riesgo. Se reportaron cuatro casos de pacientes del sexo femenino con enfermedad renal, de las que tres estaban en tratamiento con hemodiálisis y una con diálisis peritoneal; la edad media de las pacientes fue de 64 años y en todas se observaron úlceras necróticas y dolorosas que estaban localizadas en las piernas y aparecieron con media de 50 meses desde el comienzo de la diálisis. Como antecedente de importancia se encontró que todas las pacientes tenían hiperparatiroidismo secundario con alteración del producto calcio-fósforo. Se realizó biopsia cutánea que confirmó el diagnóstico de calcifilaxis sistémica y el tratamiento en dos de ellas consistió en realizar paratiroidectomía; permanecieron vivas 5 y 27 meses, respectivamente, después de la intervención, a diferencia de las otras dos pacientes que fallecieron a causa de choque séptico.<sup>3</sup> En una serie de tres casos se comunicó que el riesgo de calcifilaxis aumenta con la duración del tiempo de diálisis y es más frecuente en mujeres.<sup>6</sup> En una paciente de 68 años de edad, con enfermedad renal crónica KDOQIV, diabetes, hipertensión y miocardiopatía hipertensiva dilatada en fibrilación auricular e insuficiencia venosa se reportaron lesiones necróticas en el miembro inferior izquierdo nueve meses después de iniciar la hemodiálisis; la radiografía de columna dorsolumbar y

pelvis mostró calcificaciones en la aorta y la gammagrafía ósea del tejido blando de la región gemelar de la pierna izquierda evidenció calcificaciones compatibles con calcifilaxis; se inició tratamiento con hemodiálisis diaria con baños de diálisis baja en Ca, gabapentina, sevelamer y pamidronato sin recibir tratamientos de vitamina D ni calciomiméticos; la paciente empeoró y falleció a pesar de los tratamientos administrados.<sup>7</sup>

Uno de los procedimientos más sensibles para diagnosticar este padecimiento es la radiografía, que puede mostrar calcificaciones vasculares. Se reportó que en 29 pacientes con calcifilaxis, la radiografía simple fue muy sensible y que el patrón en forma de red de calcificaciones fue altamente específico, al detectar pequeñas calcificaciones vasculares en los tejidos subcutáneos.<sup>8</sup> En la gammagrafía ósea puede captarse hipercaptación subcutánea del isótopo tecnecio 99, que es característica de placas calcificadas propias de la calcifilaxis.<sup>2</sup>

El tratamiento consiste en normalizar los productos de calcio-fósforo y el cuidado de las lesiones. La prevención es la mejor medida para evitar esta enfermedad, realizar controles periódicos en pacientes con insuficiencia renal y mantener concentraciones adecuadas de calcio 9.6 mg/dL y de fósforo de 5.5 mg/dL, y mantener el producto calcio-fósforo en concentraciones inferiores de 55.<sup>2</sup>

En los pacientes con insuficiencia renal se aumenta el número y el tiempo de sesiones de diálisis; otra medida es utilizar baños de diálisis con concentraciones bajas de calcio (2.5 mEq/L) que logra mejor depuración del fósforo y disminuye el producto calcio-fósforo (CaxP).<sup>2</sup>

Una medida eficaz para frenar la calcificación vascular es controlar el hiperparatiroidismo secundario mediante calciomiméticos como cinacalcet, que actúa aumentando la sensibilidad



del receptor de calcio en la glándula paratiroides y reduce así la producción de la hormona paratiroidea; éste se prescribe sólo en casos en los que la paratiroidectomía se retrasa o contraindica; el tratamiento se suspende una vez que la paratohormona haya alcanzado una concentración normal de 1.5 para evitar osteodistrofia renal. Otra medida es la extirpación de la paratiroides de manera total o subtotal, procedimiento que aumenta la supervivencia del paciente.<sup>9</sup>

Se recomienda evitar la administración de anticoagulantes orales, porque aumentan la progresión de la enfermedad. Los traumatismos aumentan el riesgo de infecciones de las úlceras. No se recomienda medicación por vía subcutánea porque ésta puede causar contaminaciones del tejido.<sup>2</sup>

Se estima que una vez producidos los depósitos vasculares de calcio, son potencialmente irreversibles y las medidas terapéuticas son poco eficaces; se realiza quelación adecuada del fósforo con captadores no cálcicos, como sevelamer o carbonato de lantano; la normalización de calcemia del producto de CaxP por los quelantes cálcicos debe suspenderse para no aumentar el producto; por tanto, debe evitarse la administración de metabolitos activos de vitamina D.<sup>2</sup>

Se administran bisfosfonatos que inhiben la resorción ósea, reducen la concentración de calcio en sangre y disminuyen la formación de los núcleos minerales, mismos que crecen en las paredes arteriales. Las dosis de bisfosfonatos son: alendronato 70 mg por vía oral una vez a la semana o risedronato una dosis oral de 35 mg una vez a la semana. En pacientes con hemodiálisis, al final de la sesión, se administra pamidronato 60 mg vía intravenosa.<sup>2</sup>

La gabapentina ha mostrado efectividad contra el dolor que ocasionan las úlceras en estos pacientes.<sup>7</sup>

El pronóstico de la enfermedad es desalentador: tiene mortalidad cercana a 50%. En 60 a 80% de los casos conlleva a muerte alrededor de 10 meses después del diagnóstico, misma que se produce por daño séptico y disfunción de los órganos afectados. El mejor tratamiento contra esta enfermedad es prevenirla y realizar controles de fósforo, calcio, producto de CaxP e hiperparatiroidismo, así como el cuidado de las úlceras para evitar posibles complicaciones.<sup>10</sup>

## REFERENCIAS

1. Capote A, Larrañaga E. Paratiroidectomía en pacientes con fenómenos de calcifilaxis. *Endocrinol Nutr* 2002;49:308-311.
2. Polaina Rusillo M, Sánchez Martos MD, Biechy Baldan MDM, Liebana Cañada A. Calcifilaxis. *Sem Fund Esp Reumatol* 2009;10:124-127.
3. Gómez de la Fuente E, Vicente FJ, Álvarez JG, Naz E, et al. Calcifilaxis en pacientes dializados. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95:178-182.
4. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J, et al. Calciphylaxis: Risk factors, diagnosis and Treatment. *Am J Kidney Dis* 2015;66:133-146.
5. Pérez JE, Vargas JG, Echeverri JE, Rodríguez PV, Pulido JA. Calcifilaxis y enfermedad renal crónica. *Acta Med Colomb* 2011;36:149-152.
6. Campoy MV, Ibáñez MJ, Luna A, Matamoros E, et al. Calcifilaxis. A propósito de tres casos. *Arch Argent Dermatol* 2014; en prensa.
7. Prados Soler MC, Del Pino y Pino MD, Garófano López R, Domínguez CM. Calcifilaxis severa en paciente en hemodiálisis. *Dial Traspl* 2010;31:76-78.
8. Bonchak JG, Park KK, Vethanayagamony T, Sheikh MM, Winterfield LS. Calciphylaxis: a case series and the role of radiology in diagnosis. *Int J Dermatol* 2015;55:e275-e279.
9. Robles Mendez JC, Vasquez Martinez O, Ocampo Candiani J. Skin manifestations of chronic kidney disease. *Actas Dermosifiliogr* 2015;106:609-622.
10. Berna Roqueta L, Martín Miramón JC, Almirall Daly J, Luelmo Aguilar J, et al. Calcifilaxis: una causa poco común de acumulación de fosfonatos en partes blandas. *Rev Esp Med Nucl* 2006;25:269-270.



## Granulosis rubra nasi

---

Legña-Zambrano M<sup>1</sup>, Veintimilla-Quintana P<sup>2</sup>

### Resumen

La granulosis rubra nasi es una dermatosis benigna poco frecuente de la infancia debido a la disfunción de las glándulas sudoríparas ecrinas que provoca hiperhidrosis de la piel de la nariz, las mejillas y el mentón. La progresión de la enfermedad lleva a la aparición de telangiectasias, pero su remisión espontánea es común en la pubertad.

**PALABRAS CLAVE:** granulosis rubra nasi, hiperhidrosis, glándulas sudoríparas, ecrinas.

Dermatol Rev Mex 2016 July;60(4):344-347.

### *Granulosis rubra nasi.*

Legña-Zambrano M<sup>1</sup>, Veintimilla-Quintana P<sup>2</sup>

### Abstract

*Granulosis rubra nasi is a rare benign dermatosis of childhood by a dysfunction of the eccrine sweat glands that causes hyperhidrosis on skin of nose, cheeks and chin. Progression of the disease leads to the appearance of telangiectasias, but its spontaneous referral is common in puberty.*

**KEYWORDS:** granulosis rubra nasi; hyperhidrosis; eccrine sweat glands

<sup>1</sup> Doctora en Dermatología. Tratante del Hospital Dermatológico Gonzalo González. Profesora titular y coordinadora del posgrado de Dermatología, Instituto Superior de Posgrado.

<sup>2</sup> Residente de tercer año del posgrado de Dermatología. Universidad Central del Ecuador.

Recibido: octubre 2015

Aceptado: febrero 2016

### Correspondencia

Dra. Paola Veintimilla Quintana  
psafia\_86@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Legña-Zambrano M, Veintimilla-Quintana P. Granulosis rubra nasi. Dermatol Rev Mex. 2016 julio;60(4):344-347.

## ANTECEDENTES

La granulosis rubra nasi es una dermatosis benigna poco frecuente,<sup>1-3</sup> descrita inicialmente por el dermatólogo alemán Josef Jadassohn en 1901.<sup>4</sup> Es un tipo de hiperhidrosis secundaria localizada, de patogénesis desconocida, que afecta las mejillas y la nariz, con sudoración en esa zona y retención del sudor, lo que se traduce en eritema nasal intenso, por lo general secundario a hiperactividad del sistema simpático.<sup>5</sup>

Por lo general, se manifiesta con mayor frecuencia en la infancia y suele aliviarse de manera espontánea con la edad. Cuando persiste, los pacientes pueden tener telangiectasias.

Los pacientes pueden quejarse de sudoración excesiva en las áreas mencionadas. Al examen físico pueden observarse pequeñas gotas de sudor en la punta de la nariz y conforme la sudoración es persistente puede aparecer eritema difuso en la punta de la nariz que puede extenderse a las mejillas, el labio superior y la barbilla. También pueden haber máculas y pápulas eritematosas, así como vesículas pequeñas.<sup>6,7</sup>

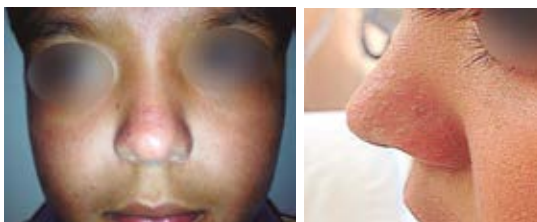
En la histopatología lo característico es la oclusión de los conductos de las glándulas ecrinas acompañada de leve infiltrado de células mononucleares alrededor y dilatación de los vasos sanguíneos y linfáticos dérmicos.<sup>7-9</sup>

## CASO CLÍNICO

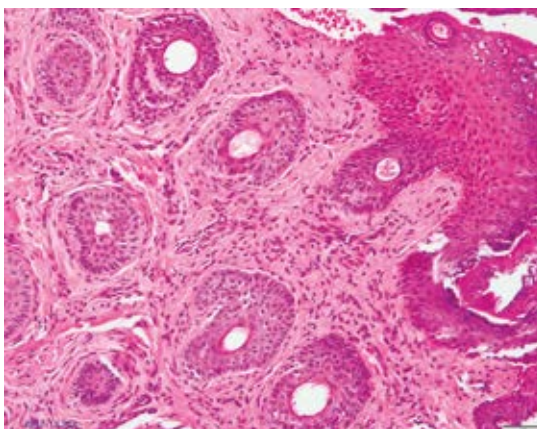
Paciente masculino de nueve años de edad, nacido y residente en Quito, Ecuador. Sin antecedentes patológicos personales de importancia, abuelos paternos con hipertensión arterial. Acudió a la consulta por padecer desde hacía dos años y sin causa aparente pápulas en el dorso nasal, por lo que la madre aplicó crema (sin especificar) durante un mes, sin mejoría.

En términos clínicos se apreciaban pápulas eritematosas que conflúan en placas en el dorso nasal acompañadas de sudoración (Figura 1).

El estudio histopatológico reportó numerosos folículos vellosos. Alrededor de los conductos ecrinos y del folículo se encontró abundante infiltrado linfocitario (Figura 2). Se concluyó que el caso correspondía a granulosis rubra nasi. Se dio tratamiento inicial con prednicarbato tópico de manera regresiva con disminución del eritema y posteriormente con loción de cloróxido de aluminio a 20% más circonio a 20% y sesiones de crioterapia con evolución parcialmente favorable.



**Figura 1.** Pápulas eritematosas que confluyen formando placas.



**Figura 2.** Numerosos folículos vellosos. Abundante infiltrado linfocitario alrededor del folículo y de los conductos ecrinos.

## DISCUSIÓN

La granulosis rubra nasi es un trastorno de las glándulas ecrinas poco frecuente, que posiblemente representa una forma de retención del sudor. Su patogénesis aún se desconoce; sin embargo, en algunos casos puede estar determinada genéticamente, con un patrón de herencia autosómica dominante o patrón autosómico recesivo, pero el locus del gen no se ha identificado.<sup>10-12</sup>

Como en nuestro caso, por lo general comienza en la niñez temprana en pacientes de 6 meses a 10 años.<sup>11</sup>

Al inicio la hiperhidrosis es la característica más sobresaliente de la enfermedad; al comienzo pueden encontrarse pequeñas gotas de sudor en la punta de la nariz; posteriormente, la hiperhidrosis persistente puede progresar a eritema difuso acompañado de máculas, pápulas e incluso vesículas y pústulas que en ocasiones pueden extenderse y afectar otras zonas, como las mejillas, el labio superior y el mentón. Puede asociarse con hiperhidrosis primaria palmoplantar, acrocianosis y mala circulación periférica.<sup>7</sup>

El diagnóstico es esencialmente clínico en conjunto con la correlación histopatológica. Entre los diagnósticos diferenciales a considerar, aparte de las dermatosis fotosensibles, como el lupus, e infecciosas, como la leishmaniasis y la tuberculosis cutánea, están las dermatosis en niños que se manifiestan con "cara roja",<sup>7,8,10,11</sup> como:

- La miliaria, conocida como sarpullido por calor, que consiste en pápulas eritematosas causadas por la obstrucción del conducto sudoríparo ecrino, es más prominente en las zonas ocluidas, áreas intertriginosas y de flexión; a menudo hay anhidrosis en el sitio afectado.<sup>13</sup>
- Las dermatosis eritematosa papulopustular de la cara, particularmente el acné

infantil y la rosácea, pero éstas no se acompañan de sudoración excesiva. El acné infantil se inicia aproximadamente entre tres y seis meses de vida, predomina en los varones y muchas veces hay antecedentes familiares. Se manifiesta como la combinación de lesiones de acné superficial no inflamatorio e inflamatorio con pápulas y pústulas.<sup>14</sup> En esta dermatosis la rosácea a menudo se manifiesta con síntomas vasomotores (por ejemplo, sofocos) y a una edad más tardía. Además, tiende a afectar la nariz y otras partes de la cara.<sup>15</sup>

- La dermatitis periorificial, considerada por algunos autores una variante de la rosácea, mientras que otros la consideran una erupción acneiforme secundaria al uso o administración de productos, como pastas dentales, corticoesteroides tópicos, goma de mascar, entre otros. Se manifiesta con eritema y lesiones monomorfas constituidas por pápulas y pústulas en la cara, alrededor de la boca, la nariz y los ojos y es más frecuente en mujeres adultas; es poco común en niños.<sup>16</sup>

El hidrocistoma múltiple también puede simular clínicamente una granulosis rubra nasi. Sin embargo, éste se manifiesta con múltiples pápulas translúcidas, en forma de cúpula en la región periorbitaria y en las zonas malares; se asocia con hiperhidrosis craneofacial y afecta más a menudo a mujeres de mediana edad y no tiene el eritema de fondo de la granulosis rubra nasi.<sup>17</sup>

Además, deben descartarse enfermedades asociadas con taquicardia y sudoración difusa que pueden sugerir un diagnóstico alternativo, como el feocromocitoma porque existe el informe de un caso de feocromocitoma, en una mujer de 19 años de edad con hiperhidrosis, granulosis rubra nasi y taquicardia. En este reporte a la exéresis quirúrgica del feocromocitoma le siguieron la

involución de la hiperhidrosis, la regresión de la dermatosis nasal y la normalización de las catecolaminas urinarias.<sup>18</sup>

A pesar de que esta afección por lo general se alivia por completo durante la pubertad, en algunas ocasiones persiste de manera indefinida. Debido a que es una entidad poco frecuente, los tratamientos descritos son sintomáticos y provienen de informes de casos e incluyen la administración de corticoesteroides tópicos y sistémicos, tetraciclinas, indometacina tópica, crioterapia, preparados con sales metálicas de aluminio (cloruro de aluminio) en soluciones, toxina botulínica tipo A, tacrolimus tópico, loción de calamina e isotretinoína oral con resultados contradictorios y, en general, con beneficio temporal y modesto.<sup>5,7,17,19,20</sup>

En conclusión, la granulosis rubra nasi, a pesar de ser un trastorno poco común y de alivio espontáneo, puede ser un desafío para el dermatólogo, por lo que es importante conocer esta entidad infrecuente.

## REFERENCIAS

1. Binazzi M. Más datos sobre un caso de herencia de granulosis rubra nasi. *Rass Dermatol Sifilogr* 1958;11:23-26.
2. Hellier FF. Granulosis rubra nasi en madre e hija. *Br Med J* 1937;2:1068.
3. Veltman G. Über das familiäre Vorkommen der granulosis rubra nasi. *Arco Klin Exp Dermatol* 1949;188:188-196.
4. Jadassohn J. Granulosis rubra nasi. *Archiv Dermatol und Syph* 1901;58:145-158.
5. Pérez-Cotapos SML. Dermatitis del adolescente. *Rev Med Clin Condes* 2011;22:785-792.
6. Brzeziński P, Poklękowska K. Granulosis rubra nasi—a case report. A literature review. *N Dermatol Online* 2011;3:144-146.
7. Sonthalia S, Singal A, Sharma R. Hyperhidrosis, vesicles, and papules over the nose: granulosis rubra nasi. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78:97-98.
8. Bocian M, Bettina-Cervini A, García-Díaz R, Laterza A, Martín-Pierini A. Granulosis rubra nasi. A propósito de 2 casos *Arch Argent Dermatol* 2003;53:171-173.
9. Sargunam C, Thomas J, Ahmed NA. Granulosis rubra nasi. *Indian Dermatol Online J* 2013;4:208-209.
10. Akhdari N. Granulosis rubra nasi. *Intl J Dermatol* 2007;46:396.
11. Brzeziński P, Katarzyna P. Granulosis rubra nasi—a case report. A literature review. *Dermatol Online* 2011;2:144-146.
12. Grinoni F. Contributo clinico allo studio dell'etiopatogenesi della Granulosis Rubra Nasi. *G Dermatol Sif* 1955;96:227.
13. Antaya RJ, Robinson DM. Blisters and pustules in the newborn. *Pediatr Ann* 2010;39:635-644.
14. Consenso sobre acné. Argentina: *Dermatología Argentina* 2009;11.
15. Dahl VM. Rosacea: pathogenesis, clinical features, and diagnosis. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA. (Consultado el 12 de abril de 2013).
16. Lipozencic J, Ljubojevic S. Perioral dermatitis. *Clin Dermatol* 2011;29:157-161.
17. Jami ML, Hurley HJ. Diseases of the eccrine and apocrine sweat glands. In: Jean BL, Joseph JL, Ronald RP, editors. *Dermatology* 2nd ed. Philadelphia: Mosby: Elsevier 2008;531-548.
18. Heid E, Samain F, Jelen G, Boivin S. Granulosis rubra nasi and pheochromocytoma. *Ann Dermatol Venereol* 1996;123:106-108.
19. Grazziotin TC, Buffon RB, da Silva Manzon AP, Libis AS, Weber MB. Treatment of granulosis rubra nasi with botulinum toxin type A. *Dermatol Surg* 2009;35:1298-1299.
20. Kumar P, Gosai A, Mondal AK, Lal NR, Gharami RC. Granulosis rubra nasi: a rare condition treated successfully with topical tacrolimus. *Dermatol Reports* 2012;4:5:17-19.

## Carcinoma basocelular metastásico. Experiencia de tres casos tratados con cirugía de Mohs

González AR<sup>1</sup>, Londoño AM<sup>2</sup>, Mejía ME<sup>2</sup>, Gaitan M<sup>3</sup>, Pistone M<sup>1</sup>, Etchichury D<sup>1</sup>

### Resumen

El carcinoma basocelular metastásico es una enfermedad poco frecuente, con menos de 400 casos reportados en la bibliografía. La mayor parte de los tumores primarios afecta la cabeza y el cuello y los sitios más frecuentes de metástasis son los ganglios linfáticos regionales y el pulmón. Comunicamos tres casos de pacientes entre 34 y 55 años de edad con carcinomas basocelulares en la cabeza y el cuello, con metástasis en la parótida, los ganglios linfáticos regionales y el pulmón, tratados en la unidad de cirugía de Mohs del Instituto de Oncología Ángel H Roffo, en Buenos Aires, Argentina. Se realiza una revisión de la bibliografía.

**PALABRAS CLAVE:** carcinoma basocelular, metástasis, cirugía de Mohs.

Dermatol Rev Mex 2016 July;60(4):348-353.

## *Metastatic basal cell carcinoma. Experience of three cases treated with Mohs' surgery.*

González AR<sup>1</sup>, Londoño AM<sup>2</sup>, Mejía ME<sup>2</sup>, Gaitan M<sup>3</sup>, Pistone M<sup>1</sup>, Etchichury D<sup>1</sup>

### Abstract

*Metastatic basal cell carcinoma is a rare entity, with less than 400 cases reported in the literature. Most primary tumors are found in head and neck and the most common sites of metastases occur to regional lymph nodes and lung. We present three cases of patients between 34 and 55 years old, with basal cell carcinomas located in head and neck, with metastasis to parotid, regional lymph nodes and lung, treated with in Mohs' surgery unit of the Institute of Oncology Angel H Roffo, in Buenos Aires, Argentina. A review of the literature is performed.*

**KEYWORDS:** basal cell carcinoma; metastatic; Mohs' surgery

<sup>1</sup> Unidad de Cirugía de Mohs, Instituto de Oncología Angel H Roffo, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Clínica Vida, Fundación Colombiana de Cancerología, Universidad CES, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Universidad CES, Medellín, Colombia

Recibido: noviembre 2015

Aceptado: marzo 2016

### Correspondencia

Dra. Ángela María Londoño García  
alonga77@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

González AR, Londoño AM, Mejía ME, Gaitan M y col. Carcinoma basocelular metastásico. Experiencia de tres casos tratados con cirugía de Mohs. Dermatol Rev Mex. 2016 julio;60(4):348-353.



## ANTECEDENTES

El carcinoma basocelular metastásico lo describió Beadles en 1894.<sup>1-7</sup> En 1951, Lattes y Kessler establecieron los criterios diagnósticos: 1) tumor primario originado en la epidermis o el epitelio folicular, no en las membranas mucosas; 2) tumor que se disemina a un sitio distante, no debe ser resultado de extensión directa; 3) el tumor primario y el metastásico deben tener histología idéntica.<sup>4</sup>

Existen menos de 400 casos reportados.<sup>8</sup> El 85% de los tumores primarios se localizan en la cabeza y el cuello y los sitios metastásicos más frecuentes son: los ganglios linfáticos regionales (60%), el pulmón (42%), el hueso (20%) y la piel (10%).<sup>9</sup> La tasa de mortalidad varía de acuerdo con la vía de diseminación: en caso de diseminación hematogena la supervivencia media es de 50% a ocho meses del diagnóstico de la metástasis,<sup>2</sup> con supervivencia a cinco años menor a 10%.<sup>1,10-13</sup> En cambio, cuando la metástasis es únicamente a los ganglios regionales, la supervivencia promedio es de 3.6 años.<sup>8</sup> De acuerdo con la mayoría de los autores el intervalo entre el tratamiento del tumor primario y el diagnóstico de las metástasis varía de 9 a 18.6 años.<sup>2,14,15</sup> Danial y colaboradores reportaron un intervalo más breve: 3.4 años y supervivencia promedio de 7.32 años.<sup>16</sup>

Los factores de riesgo de carcinoma basocelular metastásico incluyen:<sup>12,17,18</sup> carcinoma basocelular persistente por varios años, resistente al tratamiento y recurrente. El tamaño se relaciona directamente con la tasa de metástasis: en carcinomas basocelulares mayores de 3 cm el riesgo es de 2%, en los de 5 a 10 cm es de 25%<sup>19,20</sup> y en los mayores de 10 cm es de 50%;<sup>20</sup> otros factores de pronóstico reconocidos son: espesor tumoral mayor a 1 cm,<sup>21</sup> radioterapia previa, localización en la cabeza y el cuello (principalmente en la oreja), subtipo histológico morfeiforme, infiltrativo o basoescamoso,<sup>22</sup> invasión vascular,

linfática o perineural,<sup>23,24</sup> piel clara y múltiples tumores primarios.

## CASOS CLÍNICOS

En la unidad de Cirugía de Mohs del Instituto de Oncología Angel H Roffo, de la Universidad de Buenos Aires, Argentina, se trataron 5,034 carcinomas basocelulares de la cabeza y cuello entre junio de 1990 y junio de 2015. Durante este periodo se diagnosticaron tres casos de carcinoma basocelular metastásico de acuerdo con los criterios expuestos.

### Caso 1

Paciente femenina de 34 años de edad, fototipo II. Consultó en diciembre de 1996 por padecer un carcinoma basocelular metatípico en la ceja derecha (4.5 cm) recidivado a cirugía (Figura 1A). La histología mostraba cordones tumorales de células basaloideas, con empalizada periférica que confluían con células semejantes a las espinosas y formación de perlas córneas. Se realizó cirugía micrográfica de Mohs: una capa negativa. En marzo de 1997 tuvo un nódulo parotídeo derecho de 2 cm (Figura 1B). La punción citológica evidenció células hiper cromáticas, con anisonucleosis: positivo para células neoplásicas. En abril de 1997 se realizó linfadenectomía cervico-parotídea, el informe histológico mostró metástasis en uno de 25 ganglios con ruptura capsular: infiltración de parótida por carcinoma basocelular cordonado con reacción desmoplásica y células escamosas con formación de perlas córneas. Se agregó radioterapia coadyuvante. Veinticuatro meses después padeció metástasis pulmonares y óseas múltiples, comenzó quimioterapia, pero falleció al poco tiempo.

### Caso 2

Paciente masculino de 49 años de edad, fototipo II. Consultó en 2007 por padecer un carcinoma



**Figura 1.** A. Tumor de 4.5 cm ulcerado, supraciliar derecho. B. Nódulo subcutáneo preauricular derecho correspondiente a metástasis parotídea derecha.

basocelular micronodular e infiltrante, temporal izquierdo, de 3 cm, recidivado. Se realizó cirugía micrográfica de Mohs (una capa negativa). En 2010 tuvo nueva recidiva por lo que fueron necesarias cuatro capas de cirugía micrográfica de Mohs (Figura 2). En febrero de 2011 tuvo adenopatía parotídea ipsilateral (Figura 3), con punción positiva para células neoplásicas. Se trató con linfadenectomía cervicoparotídea. El estudio patológico informó un ganglio positivo con ruptura capsular e invasión de tejidos blandos adyacentes a la cola de la parótida con infiltración por carcinoma basocelular cordonado con reacción desmoplásica y foco de infiltración perineural, de morfología similar a la

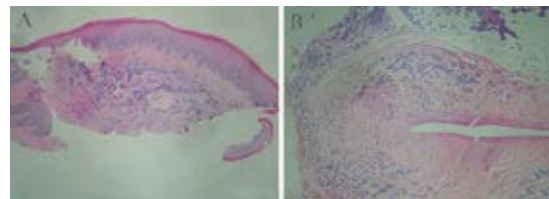


**Figura 2.** Placa eritematosa brillante e infiltrada de 2 cm, inferior a cicatriz en la región temporal izquierda.



**Figura 3.** Nódulo infiltrado de 2x1 cm en la región preauricular izquierda, correspondiente a metástasis parotídea.

observada en la histología del primario (Figura 4). Completó el tratamiento con radioterapia coadyuvante. En junio de 2013 el paciente tuvo recaída en la región cervical izquierda y falleció por progresión de la enfermedad.



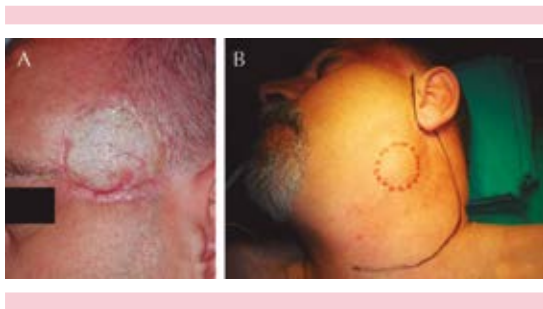
**Figura 4.** Fotos histopatológicas del caso 2. A. Carcinoma basocelular cordonado con reacción desmoplásica y foco de infiltración perineural. B. HE 0X. Hallazgos de la afección ganglionar que muestran positividad con ruptura capsular e invasión de tejidos blandos adyacentes a la cola de la parótida con infiltración por carcinoma basocelular de características similares a las del tumor primario.

**Caso 3**

Paciente masculino de 55 años de edad, fototipo II. Tenía antecedente de carcinoma basocelular de 5 cm temporal izquierdo recidivado a tres cirugías. Consultó en febrero de 1993 por recidiva de 2 cm con patología de carcinoma basocelular nodular y adenoide (Figura 5A). En marzo de 1993 se realizó cirugía micrográfica de Mohs (tercera capa negativa). En julio de 1998 tuvo un nódulo parotídeo izquierdo (Figura 5B). Se decidió realizar biopsia incisional. Con la sospecha de carcinoma basocelular metastásico, para diferenciar el tumor de un carcinoma adenoquístico de parótida, se le practicaron estudios de inmunohistoquímica que reportaron: S100 positiva en filetes nerviosos, no se observaron células mioepiteliales positivas, queratina positiva en células neoplásicas, vimentina negativa en células neoplásicas y positiva en el estroma. Estos resultados confirmaron el diagnóstico de carcinoma basocelular. Se efectuó parotidectomía y vaciamiento de niveles I-II más radioterapia regional. Actualmente el paciente está vivo y libre de enfermedad 17 años después del tratamiento de la recaída.

**DISCUSIÓN**

La incidencia de carcinoma basocelular metastásico es de 0.0028 a 0.55%, con relación



**Figura 5. A.** Cicatriz de 3 cm con borde perlado e infiltrado en la región temporal izquierda. **B.** Nódulo subcutáneo de 2 cm en la región infraauricular izquierda, correspondiente a metástasis.

hombre:mujer de 2:1 y edad promedio entre 45 y 59 años.<sup>1-7</sup> En esta experiencia, la incidencia fue de 0.059%, la relación hombre:mujer fue similar, pero observamos disminución del intervalo etario. Lo y colaboradores sugieren que esto puede explicarse por dos hipótesis: los pacientes más jóvenes tienen tumores más agresivos y los de edad avanzada no viven el tiempo suficiente para padecer metástasis.<sup>14</sup>

Las metástasis ocurrieron en los sitios habitualmente reportados: la parótida,<sup>25</sup> los ganglios regionales, el pulmón y el hueso.<sup>2,12,17</sup>

En nuestra serie el intervalo promedio entre el tratamiento del tumor primario y la metástasis fue de 4.5 años. Este periodo es similar al del estudio de Danial y colaboradores,<sup>16</sup> pero menor al reportado por la mayoría de los autores, que superó 10 años.<sup>2,14,15</sup>

En cuanto a la supervivencia, es notable que una vez diagnosticadas las metástasis, la muerte del paciente deviene rápidamente. De los tres pacientes de esta serie, uno duplicó la supervivencia media y los otros murieron dos años después del diagnóstico de la metástasis.

Respecto a los factores de riesgo, el tamaño en nuestra serie fue menor a 5 cm en todos los casos. En cuanto a la histología, dos mostraron subtipos histológicos agresivos, en un caso con invasión perineural. La localización del tumor primario fue similar a lo descrito en la bibliografía.

Aún no es claro por qué un carcinoma basocelular puede desarrollar metástasis. Motegi y colaboradores<sup>26</sup> proponen que esto puede deberse al cambio a un tejido mesenquimal mediado por el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), factor de crecimiento epidérmico y el Wnt- $\beta$ , que inducen la expresión de marcadores, como el Twist1 y Snail en las células epiteliales,

lo que disminuye la expresión de E-caderinas y aumenta la expresión de N-caderinas, vimentina y fibronectina con adquisición de características morfológicas y funcionales de epitelio mesenquimal. Además, esto aumenta la expresión de metaloproteinasas 1 que favorecen la interrupción de la membrana basal y la degradación de la matriz estromal, lo que permite el movimiento e invasión de las células tumorales.

Cuando hay dudas en el diagnóstico de carcinoma basocelular metastásico se sugiere realizar estudios de inmunohistoquímica, como el BerEp4,<sup>27</sup> citoqueratinas AE1, AE3, 14y 17<sup>28</sup> y CD10, que permiten diferenciarlo de un carcinoma espinocelular basaloide; la sinaptofisina y CK20, que son útiles para el diagnóstico diferencial con tumor de células de Merkel.<sup>1</sup> En nuestro caso sólo se necesitó realizar inmunohistoquímica en un paciente para diferenciar la metástasis de un carcinoma adenoquístico de parótida.

El tratamiento de elección es la cirugía. Como coadyuvantes, las opciones más comunes son la quimioterapia y radioterapia, con eficacia relativa para mejorar la supervivencia de los pacientes.<sup>10</sup> En esta serie sólo se logró el control de la enfermedad en un paciente mediante cirugía y radioterapia.

El vismodegib es el primer tratamiento dirigido contra el carcinoma basocelular, que inhibe electivamente la vía de señalización Hedgehog.<sup>29</sup> En las primeras experiencias en carcinoma basocelular metastásico se han obtenido respuestas favorables, pero parciales. En general, la respuesta cesa una vez suspendida la medicación.<sup>30-32</sup>

## CONCLUSIÓN

Comunicamos tres casos de carcinoma basocelular metastásico, enfermedad muy infrecuente, de la que existen pocos reportes en Latinoamérica; sólo se encontraron dos trabajos

previos.<sup>33,34</sup> Resulta evidente que en los pacientes con factores de riesgo para padecer carcinoma basocelular metastásico es conveniente el seguimiento estricto mediante el examen físico adecuado y considerar estudios de imagen complementarios.

## REFERENCIAS

1. Lernia V, Ricci C, Argenziano G. Metastasizing basal cell carcinoma. *Cutis* 2013;92:244-246.
2. von Domarus H, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma: report of five cases and review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:1043-1060.
3. Berlin JM, Warner MR, Bailin PL. Metastatic basal cell carcinoma presenting as unilateral axillary lymphadenopathy: report of a case and review of the literature. *Dermatol Surg* 2002;28:1082-1084.
4. Lattes R, Kessler RW. Metastasizing basal-cell epithelioma of the skin. Report of two cases. *Cancer* 1951;4:866-878.
5. Costanza ME, Dayal Y, Binder S, Nathanson L. Metastatic basal cell carcinoma: review, report of a case and chemotherapy. *Cancer* 1974;34:230-235.
6. Amonette RA, Salasche SJ, Chesney TM, Clarendon C, Dilawari R. Metastatic basal-cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1981;7:397-400.
7. Kord JP, Cottle WI, Proper S. Metastatic basal-cell carcinoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1982;8:604-608.
8. McCusker M, Basset-Seguín N, Dummer R, Lewis K, et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. *Eur J Cancer* 2014;50:774-783.
9. Nahass GT, Blauvelt A, Leonardi CL, Penneys NS. Basal cell carcinoma of the scrotum. Report of three cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:574-578.
10. Ting PT, Kasper R, Arlette JP. Metastatic basal cell carcinoma: report of two cases and literature review. *J Cutan Med Surg* 2005;9:10-15.
11. Wysong A, Aasi SZ, Tang JY. Update on metastatic basal cell carcinoma: a summary of published cases from 1981 through 2011. *JAMA Dermatol* 2013;149:615-616.
12. Chu A, Osguthorpe JD. Nonmelanoma cutaneous malignancy with regional metastasis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:663-673.
13. Black EA, Duncan LD, Dieter RA. Pulmonary metastasis of basal cell carcinoma. *American Surg* 2013;79:221-222.
14. Lo JS, Snow SN, Reizner GT, Mohs FE, et al. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:715-719.
15. Spates ST, Mellete JR, Fitzpatrick J. Metastatic basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 2003;29:650-652.

16. Danial C, Lingala B, Balise R, Oro AE, et al. Markedly improved overall survival in 10 consecutive patients with metastatic basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2013;169:673-676.
17. Snow SN, Sahl W, Lo JS, Mohs FE, et al. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases. *Cancer* 1994;73:328-335.
18. Batra RS, Kelley LC. A risk scale for predicting extensive subclinical spread of nonmelanoma skin cancer. *Dermatol Surg* 2002;28:107-112.
19. Sinha S, Yip MJ, Gill S, Pohl MJ, Donahoe SR. A giant fungating metastatic basal cell carcinoma of the back and novel reconstruction using two large keystone design island perforator flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013;66:1015-1018.
20. Mollet T, Clapper R, Smith M, Garcia C. Not all basal cell carcinomas are created equal: a case of a fatal BCC. *Dermatol Online J* 2013;19:9.
21. Martorell A, Sanz V, Candelas D, Sanchez I, et al. Carcinoma basocelular metastásico en la axila: reconstrucción mediante un colgajo en isla pectoral lateral. *Actas Dermosifilogr* 2011;102:53-57.
22. Garcia C, Poletti E, Crowson AN. Basosquamous carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:137-143.
23. Geist DE, Garcia-Moliner M, Fitzek MM, Cho H, Rogers GS. Perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma: raising awareness and optimizing management. *Dermatol Surg* 2008;34:1642-1651.
24. Mendenhall WM, Ferlito A, Takes RP, Bradford CR, et al. Cutaneous head and neck basal and squamous cell carcinomas with perineural invasion. *Oral Oncol* 2012;48:918-922.
25. Wadhera A, Fazio M, Bricca G, Stanton O. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J* 2006;12:7.
26. Motegi S, Yamada R, Ishikawa O. Twist1 in tumor cell and  $\alpha$ -smooth muscle actin in stromal cells are possible biomarkers for metastatic giant basal cell carcinoma. *J Dermatol* 2013;40:661-663.
27. Fernández-Aceñero MJ, Cenjor C, Córdova S. Clear cell basal cell carcinoma with pulmonary metastasis: case report and literature review. *Am J Dermatopathol* 2011;33:379-382.
28. Linskey KR, Gimbel DC, Zukerberg LR, Duncan LM, et al. BerEp 4, cytokeratin 14, and cytokeratin 17 immunohistochemical staining aid in differentiation of basaloid squamous cell carcinoma from basal cell carcinoma with squamous metaplasia. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:1591-1598.
29. Gill HS, Moscato EE, Chang AL, Soon S, Silkiss RZ. Vismodegib for periocular and orbital basal cell carcinoma. *JAMA Ophthalmol* 2013;131:1591-1594.
30. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Eng J Med* 2012;366:2171-2179.
31. Meani RE, Lim SW, Chang AL, Kelly J. Emergence of chemoresistance in a metastatic basal cell carcinoma patient after complete response to hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449). *Australas J Dermatol* 2014;55:218-221.
32. Zhu GA, Li AS, Chang AL. Patient with Gorlin syndrome and metastatic basal cell carcinoma refractory to smoothened inhibitors. *JAMA Dermatol* 2014;150:877-879.
33. Rojas V, Barrionuevo C, Amorin E, et al. Metástasis pulmonar de carcinoma basocelular de piel de la cara. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Acta Cancerol* 1995;3:116-119.
34. Lara-Lozano JR, Villela RE, Kowalski LP, Bottura L. Carcinoma basocelular metastático: relato de caso. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2001;76:429-435.



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

**Chen AC, Martín AJ, Choy B, Fernández-Peñas P, et al. A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin cancer chemoprevention (*Estudio con distribución al azar, fase 3, acerca de nicotinamida como quimioprevención del cáncer de piel*). N Engl J Med 2015;373:1618-1626.**

**Antecedentes:** el cáncer de piel no melanoma, el carcinoma basocelular y el carcinoma escamoso son enfermedades comunes causadas por radiación UV. La vitamina B<sub>3</sub> o nicotinamida ha demostrado ser protectora contra el daño causado por la radiación UV y se ha observado que reduce la aparición de lesiones premalignas, como las queratosis actínicas, debido a que, al ser un precursor de NAD<sup>+</sup> (cofactor de adenosina trifosfato), previene la depleción de adenosina trifosfato, aumenta la energía intracelular y favorece la reparación del ADN; además de que disminuye la inmunosupresión inducida por la radiación UV.

**Método:** estudio controlado fase 3, doble ciego, con distribución al azar, en el que 386 pacientes que tuvieron al menos dos cánceres de piel no melanoma en los últimos cinco años, se distribuyeron en dos grupos, en una proporción 1:1. El primer grupo recibió 500 mg de nicotinamida cada 12 horas y el segundo grupo recibió placebo; ambos con duración de 12 meses. A los pacientes los valoró un dermatólogo cada tres meses, durante 18 meses. Se evaluó la cantidad de nuevos cánceres no melanoma (escamoso y basocelular) durante los 12 meses de la intervención, número de queratosis actínicas, número de cánceres no melanoma que aparecieron en los seis meses posintervención y perfil de seguridad de la nicotinamida.

**Resultados:** a los 12 meses, la proporción de nuevos cánceres no melanoma fue 23% menor en el grupo de nicotinamida vs el grupo placebo. Hubo 20% menos casos de carcinoma basocelular y 30% menos casos de carcinoma epidermoide en el grupo de nicotinamida, en comparación con el grupo placebo. El número de queratosis actínicas fue 11% menor a los tres meses, 14% menor a los seis meses, 20% menor a los nueve meses y 13% menor a los 12 meses de tratamiento.

**Conclusiones:** la nicotinamida oral es segura y eficaz al reducir el número de nuevos cánceres no melanoma y queratosis actínicas en pacientes en riesgo alto; sin embargo, no se observó algún beneficio añadido una vez que se suspendió la administración de nicotinamida.

Karla Iñigo-Gómez

**Fuggle NR, Bragoli W, Mahto A, Glover M, et al. The adverse effect profile of oral azathioprine in pediatric atopic dermatitis, and recommendations for monitoring (*El perfil de efectos adversos de azatioprina oral en la dermatitis atópica pediátrica y sus recomendaciones para la vigilancia*). J Am Acad Dermatol 2015;72:108-114.**

**Antecedentes:** la azatioprina es un tratamiento eficaz de la dermatitis atópica pediátrica severa; sin embargo, los datos acerca de sus efectos adversos son insuficientes. El beneficio del tratamiento sistémico de la dermatitis atópica con azatioprina está demostrado en estudios con distribución al azar y ensayos clínicos con-

trolados con placebo en adultos, en los que se muestra mejoría en seis áreas de los seis signos del índice de dermatitis atópica de 17 a 23%. Asimismo, estudios sin distribución al azar de 48 y 24 pacientes pediátricos reportaron alivio en 88 y 61% de los casos, respectivamente, y una serie de 12 niños con dermatitis atópica resistente reportó alivio en 92% de los casos. La azatioprina es metabolizada por la enzima tiopurina S-metiltransferasa y causa inmunosupresión debido a la inhibición del ciclo celular de los linfocitos, mientras los niveles de actividad de esta enzima varían debido al polimorfismo de las secuencias de ADN en cada individuo. Los efectos adversos conocidos de la azatioprina incluyen síntomas gastrointestinales, náusea, fatiga y malestar general, y a largo plazo, mielosupresión, linfopenia, neutropenia y hepatotoxicidad. Las guías de tratamiento con azatioprina para adultos recomiendan vigilar las concentraciones de enzimas hepáticas y realizar un conteo completo de células sanguíneas al menos tres veces al mes y sólo una vez con dosis ya estable. Sin embargo, no se cuenta con guías de tratamiento y vigilancia en pacientes con dermatitis atópica pediátrica.

**Objetivo:** evaluar los efectos adversos del tratamiento con azatioprina en una cohorte de pacientes con dermatitis atópica pediátrica severa, así como realizar las recomendaciones para su seguimiento durante el mismo.

**Método:** estudio retrospectivo que incluyó el análisis de las muestras de sangre de 82 pacientes tratados con azatioprina oral, de enero de 2010 a diciembre de 2012; también se revisaron las notas clínicas. Los criterios para el inicio del tratamiento con azatioprina fueron: 1) eccema severo que afectara el crecimiento, la calidad de vida o ambos, 2) fracaso de los tratamientos de primera y segunda líneas y 3) evidencia bioquímica de normalidad de la enzima tiopurina S-metiltransferasa. Se decidió el tratamiento con

azatioprina porque en el centro de los autores se cuenta con la experiencia de administrar la dosis entre 2 y 3.5 mg/kg/día, que es la dosis mínima efectiva, misma que se incrementó paulatinamente hasta que aparecieran efectos adversos. Debido al retraso en el inicio de acción de la azatioprina se administró un ciclo de cuatro a seis semanas de prednisolona vía oral.

**Resultados:** la edad promedio de inicio del tratamiento con azatioprina oral fue de 8.3 años. La media de las dosis fue de 2.4 y 1.5 mg/kg para las concentraciones normales y reducidas de la enzima tiopurina S-metiltransferasa, respectivamente. Los efectos adversos en las concentraciones en sangre aparecieron en 34 (41%) pacientes, con efectos importantes en 18 pacientes (22%), después de una media de 0.4 años de tratamiento. Dos pacientes abandonaron el estudio como resultado de las concentraciones anormales de la enzima tiopurina S-metiltransferasa; los efectos adversos clínicos aparecieron en 16 pacientes (20%) y en dos de ellos fue necesario suspender el tratamiento. La incidencia de los efectos adversos se afectó por la edad, sexo, concentraciones de tiopurina S-metiltransferasa y por la dosis del fármaco. Los efectos adversos mayormente reportados fueron: anomalías en el conteo celular en la sangre, elevación de las transaminasas, infecciones virales cutáneas (molusco contagioso, herpes labial), náusea, letargo, indigestión, posible miopatía en un caso y dolor de cabeza.

**Conclusiones:** el tratamiento con azatioprina oral en esta cohorte se asoció con pocos efectos adversos durante la administración del fármaco. Sin embargo, el índice de efectos adversos en adultos tratados con azatioprina se correlaciona con las concentraciones de la enzima tiopurina S-metiltransferasa debido a la producción de metabolitos tóxicos, aunque en esta cohorte pediátrica no pareció tener relación alguna. En este estudio se recomienda realizar una

prueba sanguínea en el pretratamiento, uso de fotoprotección y registrar las infecciones virales cutáneas. Si las concentraciones de la enzima tiopurina S-metiltransferasa son indetectables, no debe iniciarse el tratamiento. En el inicio de éste debe realizarse un conteo celular completo y medición de las transaminasas en las semanas 1, 3 y 7 y posteriormente, cada tres meses. El perfil de seguridad y los efectos postratamiento están fuera del alcance en este estudio, por lo que, al igual que con cualquier tratamiento sistémico, debe evaluarse el riesgo-beneficio.

*Gerardo Torres-Barragán*

**Çerman AA, Aktas E, Altunay IK, Arıcı JE, et al. Dietary glycemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris (Factores glucémicos de la dieta, resistencia a la insulina y concentraciones de adiponectina en el acné vulgar). J Am Acad Dermatol 2016.**

**Antecedentes:** existe una creciente evidencia que apoya la relación entre el acné vulgar y la dieta.

**Objetivo:** investigar las posibles asociaciones entre el índice glucémico de la dieta, la carga glucémica, el consumo de leche, la resistencia a la insulina y las concentraciones de adiponectina en la patogénesis del acné vulgar.

**Método:** estudio transversal efectuado con 50 pacientes con acné vulgar y 36 sujetos control sanos, en el que se midió el índice glucémico de la dieta, carga glucémica, consumo de leche, glucosa en ayunas, insulina, factor de crecimiento similar a la insulina 1, factor de crecimiento similar a la insulina de unión a proteínas 3, adiponectina y el modelo de evaluación de la homeostasia de los valores de resistencia de insulina.

**Resultados:** el índice glucémico y la carga glucémica fueron significativamente mayores

( $p=0.022$  y  $p=0.001$ , respectivamente) y las concentraciones de adiponectina sérica fueron significativamente menores en los pacientes con acné ( $p=0.015$ ) que en los sujetos control. Hubo correlación inversa entre la concentración de la adiponectina sérica y el índice glucémico ( $p=0.049$ ,  $r=0.212$ ).

**Limitaciones:** estudio de diseño transversal y la población de estudio, que se limitó a adultos jóvenes no obesos.

**Conclusión:** una dieta de índice glucémico alto se asoció de manera positiva con el acné vulgar. La adiponectina puede ser un cofactor patogénico y contribuir a la evolución de la enfermedad. Nuevas investigaciones acerca de las concentraciones de adiponectina en pacientes con acné, en términos de aparición de la resistencia a la insulina, podrían ser importantes en esta posible relación.

*Orly Cheirif-Wolovsky*

**Sosa JJ, Currimbhoy SD, Ukoha U, et al. Confetti-like depigmentation: a potential sign of rapidly progressing vitiligo (Despigmentación tipo confeti: un signo potencial de progresión rápida del vitiligo). J Am Acad Dermatol 2015;73:272-275.**

**Antecedentes:** la despigmentación tipo confeti se observa en pacientes que informan empeoramiento reciente del vitiligo.

**Objetivo:** determinar si la despigmentación tipo confeti es un marcador de progresión rápida en el vitiligo.

**Método:** estudio de cohorte adicional de pacientes con lesiones tipo confeti que se compararon con pacientes que tenían vitiligo sin lesiones de este tipo. Se revisaron los registros y las imágenes de pacientes con vitiligo; se encontraron

siete pacientes con 12 imágenes que se ajustaron a los criterios de inclusión; tres revisores independientes evaluaron a los pacientes por porcentaje de despigmentación. Se realizaron escalas de puntuación de actividad en vitiligo y en el fenómeno de Koebner (*The vitiligo disease activity score* y *The Koebner phenomenon in vitiligo score*).

**Resultados:** el porcentaje medio de despigmentación al inicio del estudio fue de 19%, que aumentó a 44% en las imágenes obtenidas, con media de 16 semanas de seguimiento. Las escalas de puntuación fueron significativamente mayores en los pacientes con lesiones tipo confeti, en comparación con los sujetos sin lesiones de este tipo. Una biopsia de la piel de una lesión en confeti en un paciente reveló infiltrado inflamatorio en la dermis papilar con células CD81 T localizadas en la unión dermoepidérmica.

**Limitaciones:** estudio pequeño, de un solo centro de revisión retrospectiva, y falta de fotografías de cuerpo completo.

**Conclusiones:** el patrón de despigmentación tipo confeti puede ser un indicador de pronóstico negativo para los pacientes con vitiligo de progresión rápida. Además, deben realizarse más estudios prospectivos para evaluar este hallazgo físico.

Tita Nallely González-Márquez

**Timmerman J, Heederik D, Spee T, van Rooy F, et al. Contact dermatitis in the construction industry: the role of filaggrin loss-of-function mutations (*Dermatitis por contacto en la industria de la construcción: el papel de las mutaciones con pérdida de la función de la filagrina*). *Br J Dermatol* 2016;174:348-355.**

**Antecedentes:** se ha observado prevalencia alta de dermatitis por contacto y síntomas respirato-

rios en la industria de la construcción, debido probablemente a la exposición a irritantes y alérgenos. Se desconoce si los portadores de mutaciones con pérdida de función en el gen que codifica la filagrina, un conocido gen de riesgo de eccema y asma, están en riesgo mayor.

**Objetivo:** investigar las asociaciones entre las mutaciones con pérdida de función de la filagrina en la dermatitis por contacto y los síntomas respiratorios en trabajadores de la construcción holandeses.

**Método:** estudio en el que participaron 506 trabajadores de la construcción, a los que se les aplicó un cuestionario que incluyó preguntas acerca de síntomas dérmicos y respiratorios, como sibilancias, falta de aire y asma. La IgE sérica total y específica se analizó mediante inmunoensayos enzimáticos. Se genotipificaron cuatro mutaciones con pérdida de función de la filagrina. La dermatitis por contacto la diagnosticaron un dermatólogo y un especialista en medicina del trabajo clínico mediante fotografías de las manos de los sujetos y los datos de los cuestionarios.

**Resultados:** del total de participantes, 6% tuvo al menos una mutación de la filagrina. Los especialistas diagnosticaron dermatitis por contacto leve en 34% y severa en 24%. La dermatitis por contacto se relacionó con el trabajo en 282 de 295 sujetos (96%). Los portadores de mutaciones de filagrina tuvieron riesgo mayor de dermatitis por contacto, en comparación con los sujetos portadores de alelos tipo salvaje [dermatitis por contacto leve: razón de momios (OR) 5.71; intervalo de confianza (IC) de 95%: 1.63-2.0; dermatitis por contacto grave: OR 8.26; IC de 95%: 2.32-29.29]. Las variantes de filagrina y la dermatitis por contacto no se asociaron con síntomas respiratorios y atopia.

**Conclusiones:** la prevalencia de la dermatitis por contacto en trabajadores de la construcción es

alta. Las mutaciones con pérdida de la función de la filagrina incrementan el riesgo de padecer dermatitis por contacto. Las mutaciones de la filagrina no se asociaron con síntomas respiratorios o atopia.

*Oswaldo Colmenero-Mercado*

**Borghi A, Corazza M, Minghetti S, Toni G, Virgili A. Continuous vs tapering application of the potent topical corticosteroid mometasone furoate in the treatment of vulvar lichen sclerosus: results of a randomized trial (Aplicación continua vs descenso progresivo del corticoesteroide tópico potente furoato de mometasona en el tratamiento del liquen escleroso vulvar: resultados de un estudio con distribución al azar). Br J Dermatol 2015;173:1381-1386.**

**Antecedentes:** los corticoesteroides tópicos son el tratamiento de primera línea del liquen escleroso vulvar; sin embargo, no existe evidencia suficiente acerca del régimen de tratamiento más apropiado.

**Objetivo:** comparar la objetividad y tolerabilidad de la aplicación continua vs el descenso progresivo del ungüento de furoato de mometasona a 0.1% en el tratamiento del liquen escleroso vulvar.

**Método:** estudio en el que se incluyeron 64 pacientes con liquen escleroso vulvar, que se asignaron al azar a una fase de tratamiento activo de 12 semanas para aplicarse furoato de mometasona: 1) una vez al día, durante cinco días a la semana, por cuatro semanas, y posteriormente en días alternos, durante cuatro semanas; después, dos veces a la semana, durante cuatro semanas (grupo A); o 2) durante cinco días consecutivos por semana como duración total del tratamiento (grupo B). Los parámetros de eficacia fueron el índice de respuesta, la proporción de pacientes que lograron alivio

mayor o igual a 75% en las escalas objetivas y en las subjetivas, así como reducción media en las escalas subjetivas y objetivas.

**Resultados:** al final de la fase activa del tratamiento, 27 pacientes (84%) se consideraron respondedores en el grupo A y 35 pacientes (78%) en el grupo B; 69 y 47% de los pacientes en el grupo A y 62 y 28% en el grupo B lograron más de 75% de mejoría en las escalas subjetivas y objetivas, respectivamente. Las disminuciones en las escalas de signos y síntomas fueron significativas, en comparación con la valoración inicial en ambos regímenes. No se encontraron diferencias significativas en ningún desenlace de evaluación de la eficacia en ambos protocolos de tratamiento. Ambos regímenes tuvieron buena tolerancia.

**Conclusiones:** la aplicación continua y el descenso progresivo de furoato de mometasona mostraron eficacia similar y tolerabilidad en el tratamiento activo del liquen escleroso vulvar, sin diferencia en el apego a éste.

*Yevher Lorena Barrón-Hernández*

**Chiho Muranushi, Catherine M. Olsen, Adele C. Green y Nirmala Pandeya. Can oral nonsteroidal antiinflammatory drugs play a role in the prevention of basal cell carcinoma? A systematic review and metaanalysis (¿Los antiinflamatorios no esteroideos participan en la prevención del carcinoma basocelular? Revisión sistemática y metanálisis). J Am Acad Dermatol 2016;74:108-119.**

**Antecedentes:** la evidencia actual de la prescripción de aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos para la prevención del carcinoma basocelular es inconsistente.

**Objetivo:** realizar una revisión sistemática y metanálisis para evaluar el efecto de la admi-



nistración de antiinflamatorios no esteroides en el carcinoma basocelular.

**Métodos:** estudio en el que se revisaron las bases de datos de PubMed, Web of Science y Embase hasta el 3 de diciembre de 2014; se utilizó un estimado de 11 estudios (cinco estudios de cohorte, cinco estudios de casos y controles y uno controlado con distribución al azar). Se usó un modelo de efectos aleatorizados para calcular los efectos de la aspirina y antiinflamatorios no esteroides administrados a pacientes con carcinoma basocelular.

**Resultados:** en los estudios incluidos se reportó reducción de 10% de riesgo de padecer carcinoma basocelular en pacientes con prescripción de cualquier antiinflamatorio no esteroide (riesgo relativo, RR, 0.90 [IC, intervalo de confianza, de 95%: 0.84-0.97]). Un hallazgo similar, pero no estadísticamente significativo, se observó en la administración de antiinflamatorios no esteroides no aspirina (RR 0.93 [IC 95%: 0.86-1.02]); mientras que la asociación con aspirina fue más débil (RR 0.95 [IC 95%: 0.91-1.00]). La asociación inversa más fuerte se reportó en sujetos con antecedente de cáncer de piel no melanoma o con prevalencia alta de queratosis actínicas.

**Limitaciones:** no pudo calcularse la dosis-efecto porque los datos disponibles eran muy heterogéneos.

**Conclusiones:** la administración de antiinflamatorios no esteroides puede ayudar a prevenir el carcinoma basocelular, particularmente en poblaciones en riesgo alto. Se requiere un estudio grande con distribución al azar para corroborar estos hallazgos.

*Hilayali Aguilar-Molina*

**Mehta A, Godse K, Patil S, Nadkarni N, Gautam M. Treatment of refractory chronic urticaria**

**(Tratamiento de la urticaria crónica resistente). Indian J Dermatol 2015;60:230-237.**

La urticaria crónica espontánea es una enfermedad angustiante, encontrada con frecuencia en la práctica clínica. El tratamiento habitual actual consiste en la prescripción de antihistamínicos de segunda generación y antihistamínicos no sedantes; sin embargo, en pacientes que no responden de manera satisfactoria a estos agentes puede administrarse una gran variedad de fármacos. Este artículo evalúa la bibliografía disponible de los fármacos prescritos con más frecuencia, como corticoesteroides sistémicos, antagonistas del receptor de leucotrienos, dapsona, sulfasalazina, hidroxiclороquina, antagonistas H2, metotrexato, ciclosporina A, omalizumab, terapia sérica autóloga y micofenolato de mofetilo.

*Miren Lorea Cárdenas-Hernández*

**Singal A, Arora R. Nail as a window of systemic diseases (Las uñas como ventana de enfermedades sistémicas). Indian Dermatol Online J 2015;6:67-74.**

Existen alteraciones en las uñas que son específicas de diversas enfermedades dermatológicas; además, el examen del aparato ungueal puede proporcionarnos una aproximación de las manifestaciones sistémicas de ciertas afecciones en forma de cambios sutiles, específicos o ambos. Los hallazgos pueden aparecer como alteración de cualquiera de los componentes del aparato ungueal, como la matriz, la lámina o el lecho ungueal, que pueden afectar o no la irrigación de la misma. Hipócrates, en el siglo V, describió la acropaquia, considerada una pista importante de gran cantidad de manifestaciones sistémicas. Desde entonces se ha reportado un sinnúmero de hallazgos en las uñas, que están asociados con múltiples enfermedades sistémicas. Este artículo pretende proporcionar a los dermatólogos un amplio espectro de los signos que pueden en-

contrarse durante la exploración física sencilla, pero detallada, con previsión de sospechar y diagnosticar las connotaciones sistémicas no aparentes. Por tanto, el examen de las uñas debe ser parte integral del examen dermatológico completo; además de que las 20 uñas son sumamente accesibles a la examinación, sin olvidar que los cambios son más precisos en las uñas de las manos, debido a que los signos en las uñas de los pies son modificados por traumatismos.

*Ana Laura Ramírez-Terán*

**Otero-Rivas MM, González-Sixto B, Alonso-Alonso T, Pérez-Bustillo A, et al. Titanium mesh in reconstructive surgery of the nasal pyramid. Follow-up of our 11 initial cases. (Malla de titanio en cirugía reconstructiva de la pirámide nasal. Seguimiento de 11 casos iniciales). Int J Dermatol 2015;54:961-965.**

**Antecedentes:** la malla de titanio se ha utilizado en neurocirugía, cirugía plástica y cirugía maxilofacial como reemplazo de hueso en diversas afecciones. En 2009 su uso se implementó como sustituto de la estructura nasal osteocartilaginosa con resultados funcionales y estéticos satisfactorios.

**Objetivo:** evaluar la utilidad y tolerancia de la malla de titanio como sustituto de la parte osteocartilaginosa de la nariz.

**Material y método:** estudio retrospectivo efectuado con 11 pacientes que tenían reconstrucción nasal con malla de titanio. Se analizaron los datos de los registros de los pacientes, en búsqueda de complicaciones, como infección, extrusión, colapso de la válvula nasal, segunda cirugía, así como la satisfacción de los pacientes. Todos padecían varios tipos de cáncer de piel no melanoma en la pirámide nasal. En la reconstrucción de los defectos nasales de espesor completo se utilizaron colgajos locales usando malla de titanio como estructura de soporte.

**Resultados:** no se reportaron complicaciones en ningún paciente, con media de seguimiento de cinco años. Sólo un paciente necesitó una segunda cirugía para reducir el volumen del colgajo. La satisfacción de los pacientes logró una puntuación media de 7.5 sobre 9 de cada 10 pacientes.

**Conclusiones:** debido a que los injertos de cartílago necesitan un segundo sitio quirúrgico, con la consiguiente morbilidad, el uso de la malla de titanio resulta útil y seguro en la reconstrucción de los defectos nasales de espesor completo. Los resultados de nuestra serie de pacientes demostraron lo idóneo de este material en la reparación de los defectos osteocondrales nasales, así como su baja tasa de complicaciones.

*Elisa González-Medina*

## Tiña negra palmar tratada con sertaconazol crema (2%)

### *Tinea nigra palmaris treated with sertaconazole cream (2%).*

Fierro-Arias L<sup>1</sup>, Echevarría-Keel J<sup>2</sup>, Huesca A<sup>3</sup>, Bonifaz A<sup>1</sup>

#### ANTECEDENTES

La tiña negra es una micosis superficial que afecta el estrato córneo de la epidermis, causada por el hongo levaduriforme y melanizado *Hortaea werneckii*. Se observa con mayor frecuencia en zonas tropicales, como Centroamérica, Sudamérica, África y Asia. En el caso de otros países en los que no es frecuente la enfermedad, coincide con antecedentes de viajes al Caribe u ocurren en zonas costeras.<sup>1</sup> En México se reporta principalmente en la Ciudad de México (posterior a viajes de playa) o en zonas costeras de Tamaulipas, Veracruz, Tabasco, Chiapas, Oaxaca, Guerrero y Baja California Sur.<sup>2</sup>

#### CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 21 años de edad, originaria de Vega de Alatorre, Veracruz, estudiante de Medicina, previamente sana con antecedente de hiperhidrosis. Acudió a consulta por padecer una dermatosis localizada en la mano izquierda que afectaba la palma y la parte proximal del cuarto dedo, caracterizada por una mácula ovalada de color marrón grisáceo de límites bien definidos, con diámetro de 1.5x1 cm; la lesión era asintomática, de un año de evolución y sin tratamientos previos (Figura 1). La dermatoscopia mostró puntillero pigmentado no melanocítico con patrón arborizante. Estudios micológicos: examen directo con filamentos y conidios oscuros y al cultivo se observó colonia negra polimórfica de *Hortaea werneckii* (Figura 2). Se inició tratamiento con ciclopirox olamina crema más urea a 20% dos

<sup>1</sup> Servicio de Dermatología, Departamento de Micología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Residente de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (en rotación en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga).

<sup>3</sup> Estudiante de Medicina, UNAM, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2015

Aceptado: marzo 2016

#### Correspondencia

MC Alejandro Bonifaz  
Servicio de Dermatología  
Hospital General de México  
Dr. Balmis 148  
06720 Ciudad de México  
a\_bonifaz@yahoo.com.mx

#### Este artículo debe citarse como

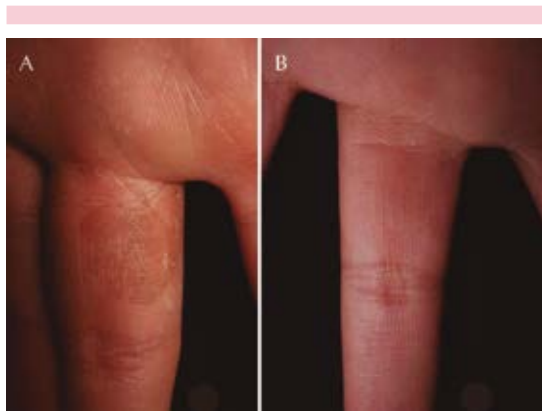
Fierro-Arias L, Echevarría-Keel J, Huesca A, Bonifaz A. Tiña negra palmar tratada con sertaconazol crema (2%). Dermatol Rev Mex. 2016 julio;60(4):361-363.

veces al día, durante 15 días, sin mejoría clínica ni dermatoscópica, por lo que se cambió el tratamiento a sertaconazol, dos veces al día, durante una semana, con curación clínica y micológica; sin evidencia de micosis a la dermatoscopia. Posteriormente se dejó con medidas para evitar la hiperhidrosis con cloruro de aluminio a 20% (Figura 1B). Un mes después la paciente no ha mostrado actividad clínica.

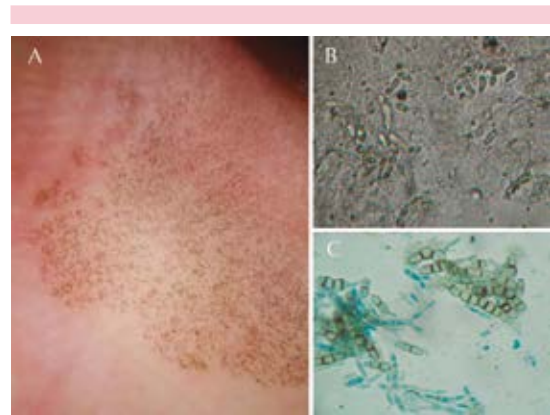
## DISCUSIÓN

La tiña negra afecta con mayor frecuencia a niños y adultos jóvenes, con predilección por el género femenino en una relación de 3:1 respecto al género masculino.<sup>1</sup>

Por lo general, la forma clínica de la tiña negra es una mácula hipercrómica única que se manifiesta frecuentemente de forma asimétrica y en raras ocasiones de manera bilateral o con afectación simultánea de varias partes del cuerpo.<sup>3</sup> Las zonas del cuerpo que contienen altas concentraciones de glándulas sudoríparas ecricas son las más afectadas, por lo que se ha propuesto a la hiperhidrosis como factor de riesgo de su aparición y por ello afecta con más frecuencia las plantas y las palmas. Sin embar-



**Figura 1.** A. Tiña negra basal. B. Después de tratamiento con sertaconazol.



**Figura 2.** A. Patrón arborescente a la dermatoscopia. B. Examen directo (KOH 40X) con filamentos y conidios oscuros. C. Conidios anelídicos de *Hortaea werneckii*.

go, puede extenderse a los dedos, las uñas, el cuello, el tronco y los genitales.<sup>1</sup> Las máculas son asintomáticas o ligeramente pruriginosas, de crecimiento lento. La vía de entrada del hongo es por traumatismos y contacto con arena de playa, composta y agua estancada; con incubación de dos a siete semanas.<sup>1</sup>

La anamnesis y la exploración física, al igual que el uso de herramientas como el dermatoscopio (patrón homogéneo con pigmento no melanocítico), son útiles para la sospecha diagnóstica; sin embargo, el diagnóstico se corrobora mediante examen directo y cultivo. Ante una mácula hipercrómica en las palmas y las plantas hay que establecer la diferencia con otros padecimientos, como enfermedad de Addison, nevos melanocíticos, nevos displásicos, melanoma acral lentiginoso, secundarismo sífilítico<sup>1</sup> o, en el caso de que afecte las plantas, puede ser secundario a heridas causadas por artrópodos de la clase *Diplopoda*.<sup>4</sup>

La piedra angular del tratamiento es el control de la hiperhidrosis, debido a que el hongo es halófilico y debe vivir en altas concentraciones salinas.<sup>5</sup> Se han prescrito diferentes tratamientos

tópicos con buenos resultados. Entre ellos están los queratolíticos, como urea, ácido salicílico 3% solo o en combinación con ácido benzoico<sup>2,5</sup> o antifúngicos tópicos, como butenafina,<sup>6</sup> miconazol, ketoconazol, bifonazol, ciclopirox olamina, terbinafina, isoconazol,<sup>1-3,5</sup> por lo general aplicados cada 12 h durante 15 días con tendencia a la recuperación sin recidivas.<sup>1,2</sup>

La paciente del caso comunicado se trató con ciclopirox olamina de manera inicial combinado con urea; sin embargo, la paciente no mostró alivio, probablemente debido a que sus condiciones de hiperhidrosis persistían y la administración del antimicótico y queratolítico no fue suficiente.

Se han descrito pocos casos de resistencia de tiña negra a diferentes antifúngicos, entre ellos: fluconazol, anfotericina B, 5-flucitosina y terbinafina sistémica.<sup>7</sup> No se conoce el motivo de la resistencia; sin embargo, existen muchas características que explican la adaptación y supervivencia de *H. werneckii* a diferentes medios ambientes que son hostiles para el hongo, uno de los más importantes es la melanina, que le otorga protección a la levadura contra las concentraciones altas de NaCl y pH bajo. Existe material genético dentro del hongo que provoca ciertas enzimas que degradan partes de plantas; sin embargo, no produce queratinasas o albuminasas, por lo que no pueden provocar infección en la piel porque no degradan estos componentes y, por tal motivo, se considera infección secundaria y actúa como oportunista.<sup>7</sup>

A la paciente se le aplicó como segunda línea de tratamiento sertaconazol tópico a 2%. Éste es un inhibidor de la síntesis de ergosterol, de la membrana celular del hongo que provoca alteración en crecimiento micelial y replicación del mismo; a dosis altas se adhiere directamente a lípidos no esteroides de la pared celular del hongo provocando aumento en la permeabilidad y ruptura celular. Está indicado en micosis super-

ficiales, como dermatofitos, candidosis cutánea, pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica. Por lo general, es bien tolerado con efectos adversos o locales secundarios a irritación.<sup>8</sup> Quizá una de las características más importantes de este medicamento, además de su amplio espectro, es la perdurabilidad en la piel de más de 72 horas, lo que permite mantener concentraciones altas.<sup>9,10</sup>

Se propone como medicamento potencial para el tratamiento de la tiña negra en casos que no respondan de manera adecuada a tratamientos convencionales; es importante insistir en el control de la hiperhidrosis.

## REFERENCIAS

1. Schwartz R. Superficial fungal infections. *Lancet* 2004;364:1173-1182.
2. Bonifaz A, Badali H, de Hoog GS, Cruz M, et al. Tinea nigra by *Hortaea werneckii*, a report of 22 cases from Mexico. *Stud Mycol* 2008;61:77-82.
3. Marinho Falcao EM, Mortiz Trope B, Pinto Guedes Martins NR, Carvalho Barreiros MG, Ramos-e-Silva M. Bilateral Tinea nigra plantaris with good response to isoconazole cream: A case report. *Case Rep Dermatol* 2015;7:306-310.
4. Rossetto AL, Cruz RCB, Haddad V. Double-blind study with topical isoconazole and terbinafine for the treatment of one patient with bilateral Tinea nigra plantaris and suggestions for new differential diagnosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2013;55:125-128.
5. Bonifaz A, Gómez-Daza F, Paredes V, Ponce RM. Tinea versicolor, tinea nigra, white piedra, and black piedra. *Clin Dermatol* 2010;28:140-145.
6. Rossetto AL, Cruz RCB. Tinea Nigra: successful treatment with topical butenafine. *An Bras Dermatol* 2012;87:936-941.
7. Formoso A, Heidrich D, Felix CR, Tenorio AC, et al. Enzymatic activity and susceptibility to antifungal agents of Brazilian environmental isolates of *Horatea werneckii*. *Mycopathologia* 2015;180:345-352.
8. Croxtall JM, Plosker GL. Sertaconazole. A review of its use in the management of superficial mycoses in dermatology and gynaecology. *Drugs* 2009;69:339-359.
9. Farré M, Ugena B, Badenas JM, Márquez M, et al. Pharmacokinetics and tolerance of sertaconazole in man after repeated percutaneous administration. *Arzneimittelforschung* 1992;42:752-754.
10. Pfaller MA, Sutton DA. Review of *in vitro* activity of sertaconazole nitrate in the treatment of superficial fungal infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56:147-152.



## Administración prolongada de voriconazol y la probable inducción de carcinoma espinocelular

### *Prolonged administration of voriconazole and the probable induction of squamous cell carcinoma.*

Velázquez-González MJ<sup>1</sup>, Arellano I<sup>2</sup>, Pérez-Alfonzo R<sup>4</sup>, Bonifaz A<sup>3</sup>

En los últimos años se ha incrementado la población en riesgo de infecciones micóticas graves, además de que el panorama de las micosis invasivas ha cambiado. Existen múltiples antimicóticos sistémicos con espectros variables y algunos limitados con poca acción antifúngica, además de efectos adversos variados. El voriconazol es un triazol de segunda generación derivado del fluconazol, con mayor espectro antifúngico. Aunque tiene acción antimicótica *in vitro* contra varias especies de hongos, sólo lo aprobó la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos en 2002 para el tratamiento de aspergilosis invasivas y otras infecciones micóticas por *Scedosporium apiospermum* y *Fusarium spp*, candidemia en pacientes no neutropénicos; además de tener otras indicaciones no aprobadas. Su mecanismo de acción es inhibir por medio de la 14- $\alpha$ -demetilasa, dependiente del CYP450, la síntesis del ergosterol. Las dosis recomendadas son 6 mg/kg IV cada 12 horas por dos dosis, seguidas de una dosis de mantenimiento de 4 mg/kg cada 12 horas, mientras que para la vía oral las dosis recomendadas son 200 mg cada 12 horas para pacientes con peso mayor a 40 kg y 100 mg cada 12 horas para pesos menores a 40 kg.<sup>1</sup> Los efectos adversos más relacionados son alteraciones visuales (21%), elevación de transaminasas (16%), exantema cutáneo (7%) y fotosensibilidad en menor porcentaje, para nuestro análisis es útil resaltar este último efecto.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Jefa del Servicio.

<sup>3</sup> Micología.

Servicio de Dermatología, Hospital General de México.

<sup>4</sup> Director del Curso de Posgrado de Dermatología, Instituto de Biomedicina, Universidad Central de Venezuela, Hospital Vargas, Caracas, Venezuela.

Recibido: enero 2016

Aceptado: abril 2016

#### Correspondencia

Dra. María José Velázquez González

Dr. Balmis 148

06726 Ciudad de México

majovelg@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Velázquez-González MJ, Arellano I, Pérez-Alfonzo R, Bonifaz A. Administración prolongada de voriconazol y la probable inducción de carcinoma espinocelular. Dermatol Rev Mex. 2016 julio;60(4):364-367.

En 2001 se propuso una acción parecida a la de los retinoides, porque la fotosensibilidad derivada de la administración de éstos es similar a la padecida por los pacientes en tratamiento con voriconazol. Una hipótesis sugiere que éste inhibe procesos metabólicos de la vitamina A, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de ciertos retinoides. Por ejemplo, en un reporte de Denning y colaboradores,<sup>3</sup> tres pacientes previamente tratados con voriconazol tuvieron concentraciones plasmáticas elevadas de 13-cis ácido retinoico, con normalización de las mismas tras el término del tratamiento, lo que indica de manera clara la acción del antimicótico en la aparición de la fotosensibilidad.<sup>3</sup> Ésta aparece en áreas fotoexpuestas y puede manifestarse como queilitis, dermatitis exfoliativa, pseudoporfiria cutánea tarda y lesiones similares a lupus eritematoso discoide, mismas que son reversibles al suspenderlo. También se han reportado cambios pigmentarios relacionados con la fotoexposición, lo que sugiere fotoenvejecimiento acelerado y fotodaño crónico.<sup>2-3</sup> Otra hipótesis sugiere que el metabolito N-óxido absorbe la radiación ultravioleta entre los rangos UVB y UVA, y actúa como cromóforo para la fototoxicidad.<sup>2</sup> En una serie de Goyal y su grupo encontraron que los pacientes que tuvieron fototoxicidad tenían concentraciones plasmáticas de N-óxido hasta 1.5 veces mayores que los pacientes que no la tenían.<sup>4</sup>

Existen varias comunicaciones de carcinomas espinocelulares asociados con la administración de voriconazol en pacientes inmunodeprimidos por diversas situaciones. Los reportes en cuanto al tiempo de tratamiento, así como las dosis y concentraciones plasmáticas son variables; en la mayor parte de estos estudios los eventos fototóxicos ocurrieron en pacientes en tratamiento durante seis semanas o más; la mayoría de éstos recibían tratamiento ambulatorio, lo que sugiere mayor exposición solar. La fotocarcinogénesis relacionada con la administración de voriconazol se describió en 2007 con 18 casos reportados hasta 2010, más los reportes aislados a la fecha.

A diferencia del carcinoma espinocelular que afecta a la población general, en estos casos se trata de carcinomas espinocelulares múltiples relacionados con el fotodaño crónico y los cambios relacionados con éste, pero sobre todo por el efecto fototóxico; este fenómeno sobrevino después de un tiempo de exposición promedio de 26 semanas durante el primer año de tratamiento con voriconazol; durante el segundo año, las lesiones persistían, además de que aparecieron léntigos y queratosis actínicas, que también se asocian con fotodaño crónico, y hay que insistir en que estas últimas son precursoras de carcinoma espinocelular, mientras que el diagnóstico de carcinoma espinocelular se realizó 34 a 36 meses después de iniciar el tratamiento.<sup>5</sup> En resumen, el daño ocurriría en la siguiente secuencia: a partir de las primeras seis semanas y meses aparecen datos de fototoxicidad, durante el segundo año aparecen lesiones pigmentarias y premalignas y en el tercer año se diagnostica la mayor parte de los carcinomas espinocelulares.

La inmunosupresión crónica y el tratamiento de quimioterapia predisponen a la aparición de cáncer de piel no melanoma, más el daño ultravioleta y la administración asociada del voriconazol son factores de riesgo del mismo; incluso se cree que éste no sólo es detonante al causar fototoxicidad, sino que puede ser promotor del daño actínico y aparición de cáncer de piel.<sup>2,5</sup>

Existe controversia acerca de si las dosis plasmáticas acumuladas o el tiempo de exposición al fármaco son los causantes directos de la fototoxicidad y la aparición de carcinoma espinocelular. Soler-Palacín y colaboradores describen la relación entre la dosis recibida de voriconazol con la existencia o no de efectos adversos derivados de la toxicidad del fármaco, sobre todo a partir de concentraciones plasmáticas mayores a 5.5 mg/L.<sup>6</sup> Mientras que Hansford y colaboradores sugieren que estos efectos se deben más a la res-

puesta idiosincrática relacionada con el país de residencia, con altos índices de radiación solar, porque en su reporte estos pacientes originarios de Australia, por ende, con mayor radiación solar, tuvieron exantema cutáneo tras una mínima exposición, con concentraciones plasmáticas de voriconazol menores al rango terapéutico.<sup>7</sup> Contrario a esto, Bernhard y su grupo encontraron una relación estadísticamente significativa para la aparición de fototoxicidad en niños tratados con voriconazol que tenían dosis mayores a 6 mg/kg cada 12 horas, sugiriéndolo como factor de riesgo independiente.<sup>8</sup>

Los pacientes inmunosuprimidos, sobre todo los sometidos a trasplantes renales o pulmonares con tratamiento inmunosupresor, no sólo son susceptibles a invasiones micóticas graves, sino que tienen mayor riesgo de padecer cáncer de piel no melanoma de 5% (incluso 10-27%) en dos años y de 40 a 60% en 10 a 20 años. Afecta sobre todo a pacientes masculinos, de edad avanzada y que viven en áreas de alta radiación UV. En un estudio retrospectivo de 2012 fue imposible determinar si la administración prolongada de este antimicótico es la causa principal de cáncer de piel no melanoma, porque al tomar en cuenta variables como la función inmunológica, administración de otros fármacos inmunomoduladores, perfiles específicos del huésped, exposición a radiación UV, entre otros factores de riesgo, éstos también pueden estar directamente implicados. Sin embargo, la alta frecuencia de reportes recientes que relacionan al voriconazol con el cáncer de piel no melanoma, principalmente carcinomas espinocelulares multifocales, altamente agresivos, con alto poder de recurrencia y metástasis, nos da un motivo de alarma, obligándonos a tener mucha cautela al administrar este fármaco a pacientes adultos inmunosuprimidos, de fototipos claros, con alta exposición solar, por periodos mayores a seis a nueve meses.<sup>9</sup>

En un estudio retrospectivo realizado por Singer y colaboradores encontraron que el voriconazol se asocia con un riesgo mayor de incluso 2.6 veces de carcinoma espinocelular en pacientes postrasplantados de pulmón, con efecto dosis-dependiente. Además, por cada ocho semanas de exposición a 200 mg cada 12 horas de antimicótico, el riesgo de carcinoma espinocelular se incrementa 6%, mientras que 46% de los pacientes postrasplantados de pulmón padecieron carcinoma espinocelular cinco años después del trasplante, comparado con 18% de pacientes postrasplantados que no estuvieron expuestos a éste, con riesgo absoluto de 28%. Esta cohorte mostró incidencia acumulada de 30% a cinco años y de 46% a 10 años, con tiempo promedio de la aparición del carcinoma espinocelular de 3.6 años.<sup>10</sup> En reportes recientes el riesgo asociado de la administración de voriconazol con la aparición de carcinoma espinocelular en pacientes postrasplantados de pulmón es de incluso 73%, relacionado con la dosis, porque por cada 30 días más de la dosis estándar de 200 mg dos veces al día, el riesgo aumenta incluso 3%.<sup>11</sup>

Por todo esto sugerimos que por su efecto adverso de fototoxicidad, el voriconazol debe prescribirse con mucha precaución en pacientes con factores predisponentes (pieles blancas, exposición solar frecuente e inmunosupresión) en el tratamiento crónico de micosis invasivas, debido al riesgo aumentado de cáncer de piel no melanoma.

## REFERENCIAS

1. Pearson M, Rogers P, Cleary J, Chapman S. Voriconazole: A new triazol antifungal agent. *Ann Pharmacother* 2003;37:420-432.
2. Cowen E, Nguyen JC, Miller DD, et al. Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:31-37.

3. Denning DW, Griffiths CE. Muco-cutaneous retinoid-effects and facial erythema related to the novel triazole antifungal agent voriconazole. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:648-653.
4. Goyal RK, Gehris RP, Howrie D, et al. Phototoxic dermatoses in pediatric BMT patients receiving voriconazole. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1325-1328.
5. Epaulard O, Leccia MT, Blanche S, et al. Phototoxicity and photocarcinogenesis associates with voriconazol. *Médecine et maladies infectieuses* 2011;41:639-645.
6. Soler-Palacín P, Frick MA, Martín-Nalda A, et al. Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:700-706.
7. Hansford JR, Cole C, Blyth CC, Gottardo NG. Idiosyncratic nature of voriconazole photosensitivity in children undergoing cancer therapy. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1807-1809.
8. Bernhard S, Lang KK, Amman RA, et al. Voriconazole-induced phototoxicity in children. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:769-771.
9. Clancy CJ, Hong Nguyen M. Long-term voriconazole and skin cancer: Is there cause for concern? *Curr Infect Dis Rep* 2011;13:536-543.
10. Singer JP, Boker A, Metchnikoff C, et al. High cumulative dose exposure to voriconazole is associated with cutaneous squamous cell carcinoma in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:694-699.
11. Mansh M, Binstock M, Williams K, et al. Voriconazole exposure and risk of cutaneous squamous cell carcinoma, *Aspergillus* colonization, invasive aspergillosis and death in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2016;16:262-270.

## 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](http://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](http://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 ( $\chi^2$ , T de Student, etc.) así como los programas de cómputo aplicados y su versión.

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

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

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

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

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

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

### Ejemplos

#### Publicación periódica

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

#### Libro

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

#### Capítulo de libro

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

#### Base de datos o sistemas de recuperación en internet

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

#### Artículos de revistas en internet

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

#### Información obtenida en un sitio de internet

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

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



## 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/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<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: \_\_\_\_\_



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

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

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

## UNA FUNDACIÓN:



PARA LA INVESTIGACIÓN



PARA LA INFORMACIÓN



PARA LA EDUCACIÓN

VISTA NUESTRA PÁGINA: [www.fundación-dermatitis-atopica.com.mx](http://www.fundación-dermatitis-atopica.com.mx)



**FUNDACIÓN PARA LA DERMATITIS ATÓPICA MÉXICO**

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