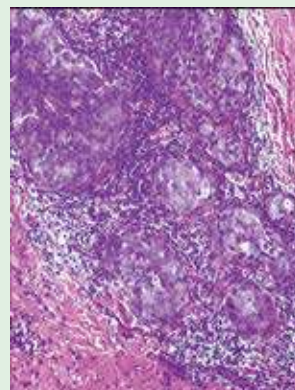
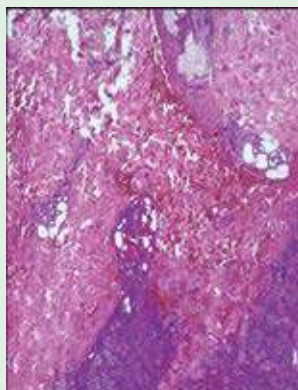


Dermatología

Revista mexicana

ISSN-0185-4038



Adenocarcinoma ductal de mama con metástasis cutánea zosteriforme (ver pág. 332)

EDITORIAL

- 235 De virus, coronavirus e imaginación
Alexandro Bonifaz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 239 Calidad de vida en una cohorte colombiana de pacientes con vitiligo
Andrea Laverde-Walter, Ana M Maya-Rico, Ángela M Londoño-García, Andrea Arango, Elsa María Vásquez-Trespacios
- 248 Características individuales y por entidad federativa de la mortalidad por melanoma en México entre 2014 y 2018
Andrea Cámara-Salazar, Karen Paola Santos-Zaldívar, Rafael Bracamonte-Barahona, Ingrid Sttephy Calderón-Sauri, Katia Fernanda Flores-Mendoza, Fernando Mijangos-Vergara, Nina I Méndez-Domínguez
- 255 Fragmentación de ADN y cambios en la expresión de las proteínas Hsp70, Hsp90 y P53 en la piel de ratones BALB/c expuestos a luz ultravioleta UV (UVA, UVB, UVC)
Maricela Olarte-Saucedo, David Alejandro García-López, Jennifer Ortiz-Letechipia, Azucena Palafox-Herrera, Rosa Gabriela Reveles-Hernández, María Argelia López-Luna, Carlos Fernando Arechiga-Flores, Rómulo Bañuelos-Valenzuela, Sergio Hugo Sánchez-Rodríguez

REVISIÓN SISTEMÁTICA

- 270 Efectividad clínica del tratamiento con antifúngicos tópicos en onicomicosis
Luisa Fernanda Ríos-Barco, Luz Marina Gómez-Vargas, Juan Guillermo Barrientos-Gómez, Laura Becerra-Ruiz, Yerlin Andrés Colina-Vargas

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 287 Síntomas no respiratorios del COVID-19. Urticaria en pacientes asintomáticos*
Paola Veintimilla-Quintana, María Belén Pazmiño, Anita Patricia Coral-Rosero
- 294 Dapsona (diaminodifenil-sulfona) en Dermatología. Conocimiento actual de un fármaco antiguo*
Alejandro Eduardo de Aguinaga-Inurriaga, Aralí Melgarejo-Gómez, Andrés Tirado-Sánchez, Alexandro Bonifaz

CASOS CLÍNICOS

- 309 Metástasis cutánea como primer hallazgo de adenocarcinoma pulmonar
Ana María Ortiz-Olivares, Antonio Gaspar Díaz-Ramos, Rubén Pérez-Armas
- 313 Granuloma piógeno gigante
Alondra Saray Polanco-Llanes, Samuel Amezcua-Gudiño, Francisco Sánchez-Ibarra, Benjamín Solorio, Manuel Soria-Orozco
- 318 Secundarismo sífilítico en un paciente con VIH y carga viral indetectable
Stephanie Anely Rodríguez-Fabián, Alejandra Guerrero-Álvarez, Fernando López-Vázquez
- 321 UVA-1: oportunidad terapéutica en la esclerosis sistémica
Andrea Castaño-Villegas, Oscar Valencia-Ocampo, Leonardo Medina-Albis, Margarita Velásquez-Lopera
- 332 Adenocarcinoma ductal de mama con metástasis cutánea zosteriforme
Luis Enrique Cano-Aguilar, Lilia Argüello-Guerra
- 337 Carcinoma basocelular metastásico
Tania Mendoza-Ibarra, Diana A Aguilar-Medina, Diana E Medina-Castillo, Nabor Cuate-Bello, Guadalupe Rodríguez-Patiño
- 344 Micosis fungoide con transformación a células T grandes
Alejandra Jaramillo-Arboleda, María Paulina Estrada, Valeria Arciniegas, Ángela María Londoño, José Domingo-Saavedra

ARTE

- 351 El coronavirus en los pinceles de Pieter Brueghel
Pablo Campos-Macias

CARTAS AL EDITOR

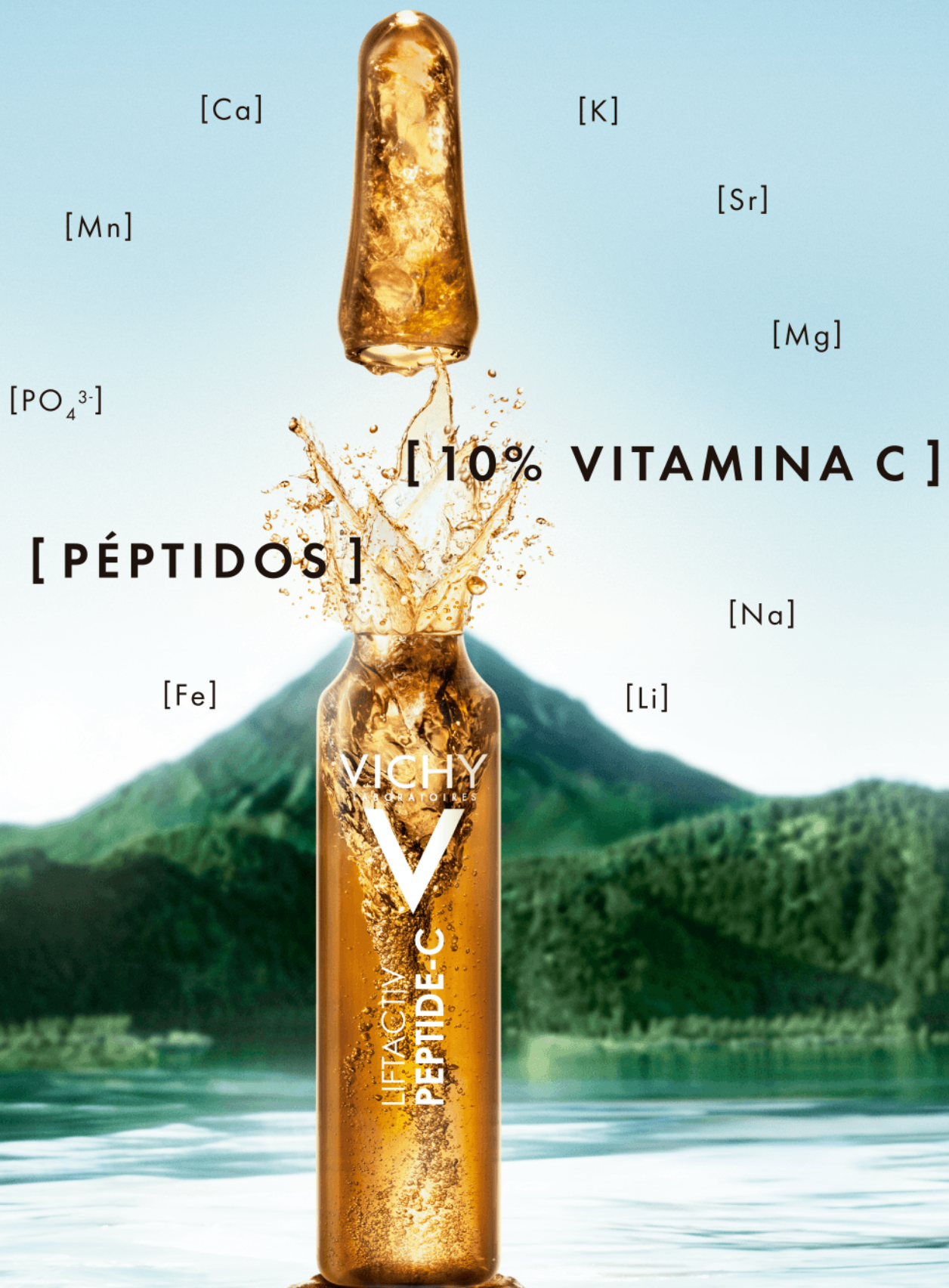
- 356 Manera en la que enfrentan la depresión los jóvenes con acné en instituciones de la ciudad de Chiclayo
Fernando Fernández-Rodríguez, Eliel Trauco-Fernández, Johan Gordillo-Castro
- 359 Onicomicosis y síndrome de Down: asociación micológica frecuente
Evelyn Alba-Barraza, Alejandro Barrera-Godínez, Natalia Guadalupe Pérez-Leal, Karen Adilene Camargo-Sánchez, Alexandro Bonifaz
- 362 Dermatitis psoriasiforme por dipsomanía
Hugo N Cabrera, Daniela Hermida, José G Casas

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

3

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 64 • Mayo-Junio 2020

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



VICHY
LABORATOIRES

NUEVAS
LIFTACTIV SPECIALIST
PEPTIDE-C AMPOLLETAS ANTI-ARRUGAS

PROTOCOLO ANTI-ARRUGAS³
PIEL LUMINOSA CON MENOS ARRUGAS

CLÍNICAMENTE PROBADO:

En 10 días: **mayor luminosidad y tono homogéneo**¹

En 30 días: **Menos arrugas y piel con aspecto joven**²

HIPOALERGÉNICO* - SIN FRAGANCIA

¹Autoevaluación. ²Menos arrugas, estudio instrumental- Aspecto joven, auto-evaluación. ³Protocolo: Uso de Liftactiv Specialist ampollas, dos veces al día. *Formulado para minimizar los riesgos de alergia. ⁴ Fuente: Grupo Knobloch. Base ATV, Reportes de Auditoría de mercado, calculados sobre venta de unidades y valor en MXN en Categoría "Anti-edad". Período Enero a diciembre 2018.



CILAD

9-12 SEPTIEMBRE
2020

23 CONGRESO IBERO LATINO-AMERICANO
DE DERMATOLOGÍA

CILAD 2020: Todos bajo una misma piel

www.cilad2020.com



BIENVENIDA

Queridos Dermatólogos,

Como Presidente del Comité Organizador y en nombre de todos sus miembros os damos la bienvenida y os animamos a participar en el 23 Congreso Ibero Latino-Americano de Dermatología que celebraremos en Madrid del 9 al 12 de Septiembre de 2020. Es un auténtico honor y nos llena de satisfacción poder organizar el evento más importante de la Dermatología Ibero Latino Americana en Madrid.

La dermatología es una de las especialidades médicas que más ha avanzado y se ha diversificado en los últimos años. Cada vez son más los dermatólogos ibero latinoamericanos que figuran entre los mejores y más reconocidos especialistas internacionales. En este congreso, tendremos la oportunidad de compartir experiencias, conocimientos y seguir avanzando juntos.

El programa científico que estamos elaborando presentará las últimas novedades clínicas, quirúrgicas y estéticas de la especialidad. Tendremos sesiones interactivas, talleres multidisciplinarios y prácticos. Asimismo, seguiremos potenciando nuestras relaciones internacionales y contaremos con grandes dermatólogos internacionales con los que compartiremos experiencias y conocimiento.

Madrid es una ciudad cosmopolita, acogedora y multicultural, que reúne las características idóneas para celebrar un congreso médico como el nuestro en las mejores condiciones; la oferta cultural, gastronómica y de ocio es altamente atractiva y variada.

Esperamos que disfrutéis tanto del programa científico como cultural que con tanta ilusión y empeño estamos preparando.

Queremos tener un congreso en el que nos sintamos "Todos bajo una misma Piel"



¡OS ESPERAMOS EN MADRID!

Un cordial saludo,

José Luis López Estebaranz
Presidente Congreso Cilad 2020

Bco
Congresos
Barceló

SECRETARÍA TÉCNICA
Tel: +34 93 882 38 78
cilad2020@bcocongresos.com

ORGANIZADO POR





CANDIDATE CITY TO HOST THE 25th WORLD CONGRESS OF DERMATOLOGY

Guadalajara, Mexico, 2023

www.wcd2023guadalajara.com

*You've
got to be here*



CANDIDATE CITY TO HOST THE 25th WORLD CONGRESS OF DERMATOLOGY

Guadalajara, Mexico, 2023

www.wcd2023guadalajara.com

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

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

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

*You've
got to be here*





Fundación para la Dermatitits Atópica

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

Sus misiones:

**Apoyar
a la investigación**



**Contribuir
a la información**



Desarrollar la educación terapéutica

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

www.fundacion-dermatitis-atopica.com.mx



www.fondation-dermatite-atopique.org

Dermatología

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

Fundada en 1956

Registrada en:

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

3

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 64

MAYO-JUNIO 2020

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

¿Ya recibe la revista en su correo electrónico?

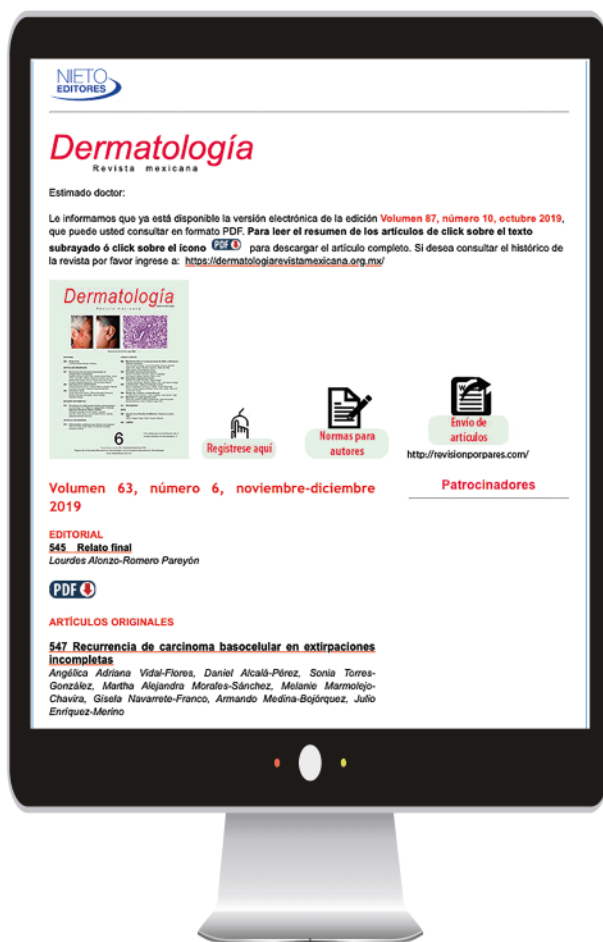
Dermatología

Revista mexicana

ISSN-0185-4038

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

INFORMACIÓN EXCLUSIVA PARA EL PROFESIONAL DE LA SALUD



Si usted desea mantenerse actualizado, por favor suscríbase y recibirá cada bimestre en su correo electrónico, el contenido de cada edición con ligas directas para la descarga de los artículos.

Suscríbase aquí: <https://uqr.to/hut5>

o
apunte al código QR



Consulte nuestro aviso de privacidad: <https://nietoeditores.com.mx/aviso-de-privacidad>



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

Departamento
de Microbiología
y Parasitología

LE INVITAN AL

XIII DIPLOMADO TEÓRICO PRÁCTICO DE MICOLOGÍA MÉDICA

"DRA. EVANGELINA PÉREZ SILVA"

1 - 26 JUNIO • 2020 • 9:00 a 20:00 hs

Dirigido a:

Médicos Generales, Dermatólogos, Infectólogos, Médicos Internistas, Neumólogos, Odontólogos, Médicos Veterinarios, Químicos, Patólogos, Biólogos, o Profesionistas de áreas afines.

Profesora Titular:

Dra. Francisca Hernández Hernández

Profesores Adjuntos:

Dra. Patricia Manzano Gayosso

Dr. Luis Javier Méndez Tovar

Requisitos:

- Copia de Título y Cédula Profesional
- Formato de Inscripción
- Pago de \$14,000.00 (M.N.)*

Informes:

Teléfono (0155) 5623 2459 y 5623 2458
Unidad de Micología, Depto. de Microbiología y Parasitología,
Facultad de Medicina, UNAM.



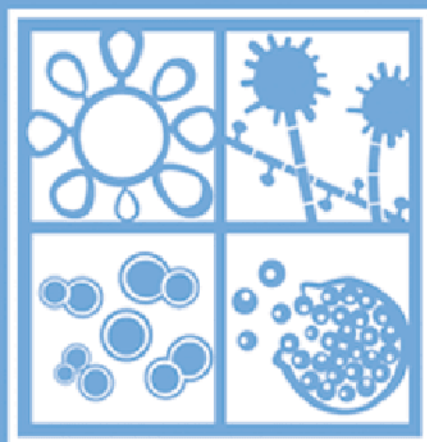
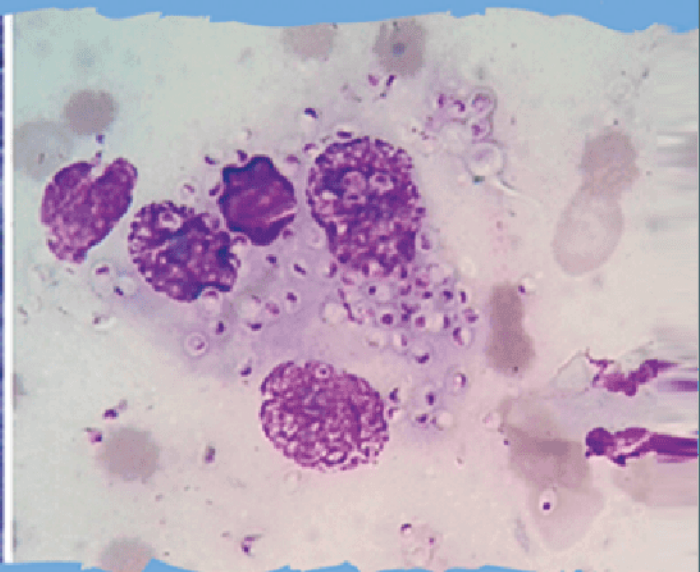
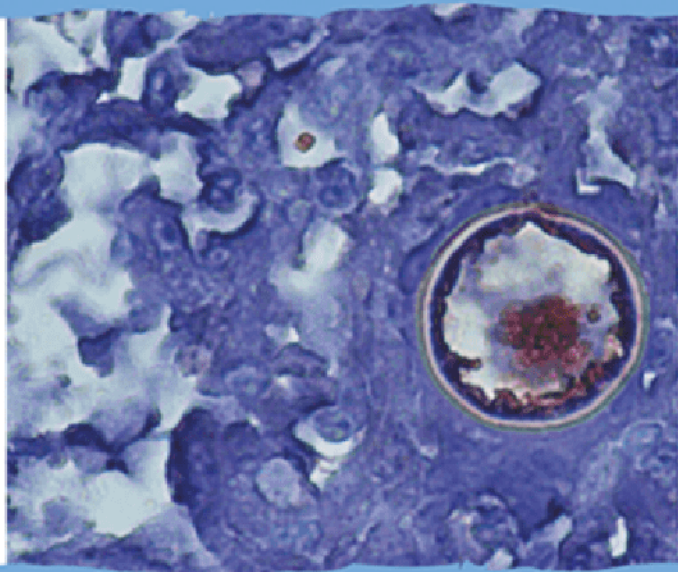
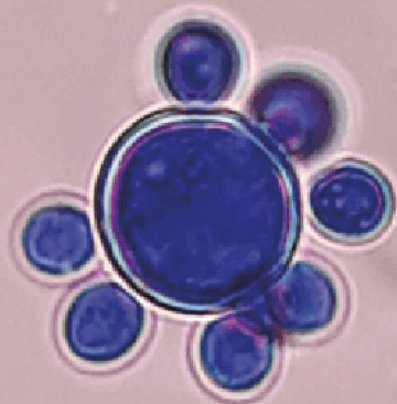
micoher@hotmail.com • francis56@unam.mx
patriciamanzano@netscape.com • ljmt@unam.mx

* Se acepta pago en 3 parcialidades. NO se otorgan reembolsos.

UnAm
La Universidad
de la Nación



**asociación
argentina de
microbiología**



11-13 June 2020

IMEMA

International Meeting on Endemic
Mycoses of the Americas

FORUM CENTRO DE CONVENCIONES Y EXPOSICIONES
SANTIAGO DEL ESTERO/ARGENTINA

VISIT US AND REGISTER

www.imema.site

FOLLOW US



@imema2020



@imema2020



9TH DASIL WORLD CONGRESS MEXICO CITY 2020



INNOVATIVE DERMATOLOGY, SURGERY & AESTHETICS



HILTON MEXICO CITY REFORMA

MASTERS TEACHING MASTERS

NOVEMBER 11-14, 2020



SOCIEDAD MEXICANA DE DERMATOLOGÍA

Fundada en 1936

Editora Elisa Vega Memije
Co-editor Jesús Ruiz Rosillo

Mesa directiva del bienio 2019-2020

Presidente Angélica Beirana
Vicepresidente José Alberto Ramos
Secretaría Araceli Alvarado
Tesorera Josefina De Peña

Vocales de la Ciudad de México
Roberto Arenas, Rodrigo Roldán

Vocales de provincia
Marcelino Espinosa, Héctor Leal

Comité de Honor y Justicia
Gisela Navarrete

Comité de Educación Médica Continua
Carolina Guadalupe Palacios, Pablo Campos, Elisa Vega,
Guadalupe Silvia Mora

Comité de Finanzas
Josefina De Peña, Julieta Ruiz, Diana Elizabeth Medina

Comité de Admisión
Angélica Beirana, José Alberto Ramos, Patricia Mercadillo,
Fermín Jurado,
Jesús Manuel Ruiz

Comisión de Historia, Cultura y Arte
Rosa María Gutiérrez, Julio Salas, María de los Ángeles Serrano,
Héctor Leonel Oswaldo Fierro



ACADEMIA MEXICANA DE DERMATOLOGÍA

Fundada en 1952

Editor Roberto Estrada Castañón
Co-editor Alexandro Bonifaz Trujillo

Mesa directiva 2020-2021

Presidente Abraham Benjamín Alfaro Sánchez
Secretaría Esperanza Welsh Hernández
Tesorera Gabriela Lydia Ortega Gutiérrez

COMITÉ EDITORIAL

Lucía Achel Nava
Abraham Alfaro Sánchez
Adriana Anides Fonseca
Fernando de la Barreda
Angélica Beirana Palencia
Leticia Boeta Ángeles
Blanca Carlos Ortega
Juan Pablo Castaneda

Guadalupe Chávez López
Gabriela Domínguez Cota
Julio Enríquez Merino
Lily Esquivel Pedraza
Lorena Estrada Aguilar
Laura Fernández Cuevas
Leonel Fierro Arias
Alejandro González Silva

Esther Guevara Sangines
Daniela Guzmán Sánchez
Maira Elizabeth Herz Ruelas
Laura Juárez Navarrete
Rosa María Lacy Niebla
Darío Martínez Villarreal
Martha Morales Sánchez
Silvia Méndez Flores

Lourdes Morales Trujillo
Luz Orozco Oropeza
Amelia Peniche Castellanos
María Luisa Peralta Pedrero
Eduardo Poletti
Rosa María Ponce
Ricardo Quiñónez Venegas
Rodrigo Roldán Marín

Jesús Ruiz Rosillo
Marcela Saeb Lima
María del Mar Saez de Ocariz
Julio Salas Alanís
José A Seijo Cortés
Alfredo Soto Ortiz
Víctor Tarango Martínez
Adriana Valencia Herrera
Helena Vidaurri de la Cruz

CONSEJO EDITORIAL

Lourdes Alonzo-Romero Pareyón
Ivonne Arellano Mendoza
Roberto Arenas
Esperanza Ávalos
Antonio Barba Borrego
Rosa Elba Benuto Aguilar
Alexandro Bonifaz
Pablo Campos Macías
Josefina Carbajosa Martínez

José Cerón Espinoza
Luciano Domínguez
Judith Domínguez Cherit
Carola Durán McKinster
Roberto Estrada
Linda García Hidalgo
Minerva Gómez Flores
Rosa María Gutiérrez Vidrio

Sagrario Hierro Orozco
María Teresa Hojyo Tomoka
Fermín Jurado Santa Cruz
Pedro Lavalle
Armando Medina Bojórquez
Patricia Mercadillo Pérez
Charles Meurehg Haik
Benjamín Moncada
Clemente Moreno C
Gisela Navarrete Franco

León Neumann Scheffer
Jorge Ocampo Candiani
María C Padilla Desgarennes
Obdulia Rodríguez
Bertha Torres Álvarez
Elisa Vega Memije
Edmundo Velázquez

CONSEJO EDITORIAL EXTRANJERO

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

Dermatología

Revista mexicana

Volumen 64, número 3, mayo-junio 2020

CONTENIDO

EDITORIAL

- 235 **De virus, coronavirus e imaginación**
Alexandro Bonifaz

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 239 **Calidad de vida en una cohorte colombiana de pacientes con vitíligo**
Andrea Laverde-Walter, Ana M Maya-Rico, Ángela M Londoño-García, Andrea Arango, Elsa María Vásquez-Trespalcacios
- 248 **Características individuales y por entidad federativa de la mortalidad por melanoma en México entre 2014 y 2018**
Andrea Cámara-Salazar, Karen Paola Santos-Zaldívar, Rafael Bracamonte-Barahona, Ingrid Sttephy Calderón-Sauri, Katia Fernanda Flores-Mendoza, Fernando Mijangos-Vergara, Nina I Méndez-Domínguez
- 255 **Fragmentación de ADN y cambios en la expresión de las proteínas Hsp70, Hsp90 y P53 en la piel de ratones BALB/c expuestos a luz ultravioleta UV (UVA, UVB, UVC)**
Maricela Olarte-Saucedo, David Alejandro García-López, Jennifer Ortiz-Letechipia, Azucena Palafox-Herrera, Rosa Gabriela Reveles-Hernández, María Argelia López-Luna, Carlos Fernando Arechiga-Flores, Rómulo Bañuelos-Valenzuela, Sergio Hugo Sánchez-Rodríguez

REVISIÓN SISTEMÁTICA

- 270 **Efectividad clínica del tratamiento con antifúngicos tópicos en onicomicosis**
Luisa Fernanda Ríos-Barco, Luz Marina Gómez-Vargas, Juan Guillermo Barrientos-Gómez, Laura Becerra-Ruiz, Yerlin Andrés Colina-Vargas

CONTENTS

EDITORIAL

- 235 **Of viruses, coronaviruses and imagination**
Alexandro Bonifaz

ORIGINAL ARTICLES

- 239 **Quality of life in Colombian patients with vitiligo**
Andrea Laverde-Walter, Ana M Maya-Rico, Ángela M Londoño-García, Andrea Arango, Elsa María Vásquez-Trespalcacios
- 248 **Individual and by federal entity characteristics of mortality due to melanoma in Mexico from 2014 to 2018**
Andrea Cámara-Salazar, Karen Paola Santos-Zaldívar, Rafael Bracamonte-Barahona, Ingrid Sttephy Calderón-Sauri, Katia Fernanda Flores-Mendoza, Fernando Mijangos-Vergara, Nina I Méndez-Domínguez
- 255 **DNA fragmentation and changes in the expression of Hsp70, Hsp90 and P53 proteins in the skin of BALB/c mice exposed to ultraviolet UV light (UVA, UVB, UVC)**
Maricela Olarte-Saucedo, David Alejandro García-López, Jennifer Ortiz-Letechipia, Azucena Palafox-Herrera, Rosa Gabriela Reveles-Hernández, María Argelia López-Luna, Carlos Fernando Arechiga-Flores, Rómulo Bañuelos-Valenzuela, Sergio Hugo Sánchez-Rodríguez

SYSTEMATIC REVIEW

- 270 **Clinical effectiveness of topical antifungal treatment in onychomycosis**
Luisa Fernanda Ríos-Barco, Luz Marina Gómez-Vargas, Juan Guillermo Barrientos-Gómez, Laura Becerra-Ruiz, Yerlin Andrés Colina-Vargas

Dermatología Revista Mexicana es el órgano oficial de la Sociedad Mexicana de Dermatología y de la Academia Mexicana de Dermatología. Revista bimestral. Editor responsable: Enrique Nieto R. Reserva de Título número 04-2008-011713173700-102 de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP). Certificado de Licitud de Título número 11964 y Certificado de Licitud de Contenido número 8372 de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SeGob). Autorizada por SEPOMEX como Publicación Periódica. Registro núm. PP09-1502. Publicación realizada, comercializada y distribuida por **EDICIÓN Y FARMACIA, SA de CV**. Cerrada de Antonio Maceo 68, colonia Escandón, 11800, Ciudad de México. Tel.: 5678-2811. Correo electrónico: articulos@nietoeditores.com.mx El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo con la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista puede ser reproducida por ningún medio, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas sin autorización escrita de sus editores. La suscripción de esta revista forma parte de los servicios que la Sociedad Mexicana de Dermatología y la Academia Mexicana de Dermatología otorgan a los miembros que están al corriente del pago de sus correspondientes anualidades. Impresa en: Roma Color, SA de CV. Pascual Orozco 70, colonia San Miguel Iztacalco, CP 08650, Ciudad de México. Consulte el contenido completo en: www.nietoeditores.com.mx

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 287 **Síntomas no respiratorios del COVID-19. Urticaria en pacientes asintomáticos**
Paola Veintimilla-Quintana, María Belén Pazmiño, Anita Patricia Coral-Rosero
- 294 **Dapsona (diaminodifenil-sulfona) en Dermatología. Conocimiento actual de un fármaco antiguo**
Alejandro Eduardo de Aguinaga-Inurriaga, Aralí Melgarejo-Gómez, Andrés Tirado-Sánchez, Alexandro Bonifaz

CASOS CLÍNICOS

- 309 **Metástasis cutánea como primer hallazgo de adenocarcinoma pulmonar**
Ana María Ortiz-Olivares, Antonio Gaspar Díaz-Ramos, Rubén Pérez-Armas
- 313 **Granuloma piógeno gigante**
Alondra Saray Polanco-Llanes, Samuel Amezcua-Gudiño, Francisco Sánchez-Ibarra, Benjamín Solorio, Manuel Soria-Orozco
- 318 **Secundarismo sífilítico en un paciente con VIH y carga viral indetectable**
Stephanie Anely Rodríguez-Fabián, Alejandra Guerrero-Álvarez, Fernando López-Vázquez
- 321 **UVA-1: oportunidad terapéutica en la esclerosis sistémica**
Andrea Castaño-Villegas, Oscar Valencia-Ocampo, Leonardo Medina-Albis, Margarita Velásquez-Lopera
- 332 **Adenocarcinoma ductal de mama con metástasis cutánea zosteriforme**
Luis Enrique Cano-Aguilar, Lilia Argüello-Guerra
- 337 **Carcinoma basocelular metastásico**
Tania Mendoza-Ibarra, Diana A Aguilar-Medina, Diana E Medina-Castillo, Nabor Cuate-Bello, Guadalupe Rodríguez-Patiño
- 344 **Micosis fungoide con transformación a células T grandes**
Alejandra Jaramillo-Arboleda, María Paulina Estrada, Valeria Arciniegas, Ángela María Londoño, José Domingo-Saavedra

ARTE

- 351 **El coronavirus en los pinceles de Pieter Brueghel**
Pablo Campos-Macías

CARTAS AL EDITOR

- 356 **Manera en la que enfrentan la depresión los jóvenes con acné en instituciones de la ciudad de Chiclayo**
Fernando Fernández-Rodríguez, Eliel Trauco-Fernández, Johan Gordillo-Castro
- 359 **Onicomycosis y síndrome de Down: asociación micológica frecuente**
Evelyn Alba-Barraza, Alejandro Barrera-Godínez, Natalia Guadalupe Pérez-Leal, Karen Adilene Camargo-Sánchez, Alexandro Bonifaz
- 362 **Dermatitis psoriasiforme por dipsomanía**
Hugo N Cabrera, Daniela Hermida, José G Casas

REVIEW ARTICLES

- 287 **Non-respiratory symptoms of COVID-19. Urticary in asymptomatic patients**
Paola Veintimilla-Quintana, María Belén Pazmiño, Anita Patricia Coral-Rosero
- 294 **Dapsone (diaminodiphenyl sulfone) in Dermatology. Current knowledge of an old drug**
Alejandro Eduardo de Aguinaga-Inurriaga, Aralí Melgarejo-Gómez, Andrés Tirado-Sánchez, Alexandro Bonifaz

CLINICAL CASES

- 309 **Cutaneous metastasis as the first finding of pulmonary adenocarcinoma**
Ana María Ortiz-Olivares, Antonio Gaspar Díaz-Ramos, Rubén Pérez-Armas
- 313 **Giant pyogenic granuloma**
Alondra Saray Polanco-Llanes, Samuel Amezcua-Gudiño, Francisco Sánchez-Ibarra, Benjamín Solorio, Manuel Soria-Orozco
- 318 **Syphilitic secondary in a patients with HIV and undetectable viral load**
Stephanie Anely Rodríguez-Fabián, Alejandra Guerrero-Álvarez, Fernando López-Vázquez
- 321 **UVA-1: Therapeutic opportunity in systemic sclerosis**
Andrea Castaño-Villegas, Oscar Valencia-Ocampo, Leonardo Medina-Albis, Margarita Velásquez-Lopera
- 332 **Ductal breast adenocarcinoma with zosteriform cutaneous metastasis**
Luis Enrique Cano-Aguilar, Lilia Argüello-Guerra
- 337 **Metastatic basal cell carcinoma**
Tania Mendoza-Ibarra, Diana A Aguilar-Medina, Diana E Medina-Castillo, Nabor Cuate-Bello, Guadalupe Rodríguez-Patiño
- 344 **Mycosis fungoides with transformation to large T cells**
Alejandra Jaramillo-Arboleda, María Paulina Estrada, Valeria Arciniegas, Ángela María Londoño, José Domingo-Saavedra

ART

- 351 **Coronavirus in the brushes of Pieter Brueghel**
Pablo Campos-Macías

LETTERS TO THE EDITOR

- 356 **How young people with acne face depression in institutions in the city of Chiclayo**
Fernando Fernández-Rodríguez, Eliel Trauco-Fernández, Johan Gordillo-Castro
- 359 **Onychomycosis and Down syndrome: A frequent mycological association**
Evelyn Alba-Barraza, Alejandro Barrera-Godínez, Natalia Guadalupe Pérez-Leal, Karen Adilene Camargo-Sánchez, Alexandro Bonifaz
- 362 **Alcohol-induced psoriasiform dermatitis**
Hugo N Cabrera, Daniela Hermida, José G Casas

AGENDA ACADÉMICA DE LA SMD

BIENIO 2019-2020



PROGRAMA 2020

Sesiones Ordinarias

Crowne Plaza Hotel de México,
Dakota 95, Col. Nápoles,
Ciudad de México, 16:00 h

Jueves 9 de enero

Mi caso clínico más atractivo
en micología.

Coordinador: M. en C. Alexandro Bonifaz Trujillo y la participación de las doctoras Cristina Jaramillo Manzur, Adriana Valencia Herrera y Deborah Palacios Reyes.

Jueves 6 de febrero

Los maestros de la Escuela
Militar de Medicina.

Controversias en dermatología.

Dra. Laura Juárez Navarrete

Paradigma del virus papiloma humano.

Dra. Rosa Elba Benuto Aguilar

Dermatosis del área genital.

Dr. Clemente Moreno Collado

Jueves 5 de marzo

Trabajo de ingreso.

Dra. Yuriko Calderón Ponce de León

La Dermatología pediátrica
en México.

Coordinadora: Dra. Mirna Eréndira Toledo Bahena; con la participación de los doctores: Marian Rivas Calderón, Daniela Andrea Mendoza Silva, Eliel Antonio Orozco Pichardo y Jorge Alejandro López Gamboa.

Viernes 10 de abril

El microbioma y la piel.

Dra. María Teresa García Romero
sesión virtual.

Jueves 7 de mayo

sesión virtual.

Las pandemias en la historia.

Dr. Pablo Campos Macías

¿Qué hace esta pandemia diferente
a las otras en lo médico
y en lo social?

Dr. Alejandro Macías Hernández

Después de esta pandemia, ¿qué?

Dr. Juan Luis Mosqueda Gómez

Jueves 4 de junio

Dermatología comunitaria en
Chiapas, Guerrero, Puebla y Estado
de México.

Coordinador: Dr. Roberto Arenas Guzmán.

Chiapas: Dra. Josefina Carbajosa Martínez - Dr. Roberto Arenas Guzmán. **Guerrero:** Dr. Aureliano Castillo Solana - Dra. Marina Romero Navarrete. **Puebla:** Dr. Iván Lobato Urcid - Dr. Eder Rodrigo Juárez. **Estado de México:** Dra. Julieta Ruiz Esmenjaud - Dra. Silvia Mora Ruiz

Jueves 2 de julio

A cargo de sociedades hermanas
del sureste.

Con la participación de los doctores Beatriz Cobos de Campeche, Marcelino Espinosa de Veracruz, Caren Aquino de Chiapas, Marco Quintanilla de Quintana Roo y Héctor Proy de Yucatán.

Jueves 6 de agosto

Los consejos de los indispensables.

Varios maestros participantes.

Jueves 3 de septiembre

Dermatología cosmética.

Dra. Ingrid López Gehrke

Jueves 1 de octubre

A cargo de sociedades hermanas.

Jueves 5 de noviembre

A cargo de sociedades hermanas.

Jueves 3 de diciembre

Sesión de fin de bienio.

Dra. Angélica Beirana Palencia

Sesiones Clínicas

Centro Dermatológico Dr. Ladislao de La Pascua, Dr. José María Vertiz 464, Buenos Aires, Cuauhtémoc, Ciudad de México, 11:00 h

Jueves 16 de enero

Dra. Silvia Mora Ruiz.

Jueves 20 de febrero

Dra. Carolina Palacios López.

Jueves 19 de marzo

Cancelada ante Covid-19.

16 abril

Cancelada ante Covid-19.

Jueves 21 de mayo

Dra. Sonia Torres González.

Jueves 18 de junio

Dra. Elisa Vega Memije.

Jueves 16 julio

Por confirmar.

Jueves 20 agosto

Dra. Leticia Boeta Ángeles.

Jueves 17 de septiembre

Dra. Paulina Corona Castillo.

15 de octubre

Suspendida por el XXIX Congreso Mexicano de Dermatología.

19 noviembre

Dr. Alejandro García Vargas.

Sociedad Mexicana de Dermatología, A.C.

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



Congreso Mexicano de Dermatología

Veracruz, 21-24 de octubre 2020



Sede: World Trade Center Veracruz
www.congresodermatologiaveracruz.com.mx

Categoría	Hasta el 16 de marzo de 2020	Hasta el 8 de mayo de 2020	Hasta el 18 de septiembre de 2020	En sitio
Asociado SMD	\$4,000.00	\$4,700.00	\$5,000.00	\$5,500.00
Asociado emérito SMD	\$2,000.00	\$2,350.00	\$2,500.00	\$2,750.00
Inscripción general	\$5,000.00	\$6,000.00	\$6,500.00	\$7,000.00
Residente	\$2,000.00	\$2,500.00	\$2,800.00	\$3,000.00
Acompañante	\$3,000.00	\$3,500.00	\$3,800.00	\$4,000.00

20 de octubre: curso para médicos generales en conjunto con la Sociedad Veracruzana de Dermatología
 21 de octubre: talleres pre-congreso para dermatólogos
 22 al 24 de octubre: XXIX Congreso Mexicano de Dermatología

De virus, coronavirus e imaginación

Of viruses, coronaviruses and imagination.

Alexandro Bonifaz

*Ocurra lo que ocurra, aún en los días más borrascosos,
las horas y el tiempo pasan.*

W SHAKESPEARE

He de ufanarme que mi bachillerato (secundaria y preparatoria) fue realmente especial, no sólo por el magnífico edificio donde estudiamos, anterior convento hecho de piedra y de grandes pasillos, enormes salones de techos intocables y pegado a la Iglesia Grande de mi pueblo, sino también por la pléyade de personajes que tuvimos como maestros; recién he leído la historia de la Escuela Nacional Preparatoria (San Ildefonso) y que, guardando prudente distancia, podría ser algo así como en pequeño. Por ahí desfilaron los individuos más preparados de Comitán, los eruditos, los científicos, líderes natos, deportistas connotados, los librepensadores. Realmente fue una época de la que varias de las generaciones de las que provenimos nos sentimos muy orgullosos y está dentro de nuestros mejores pensamientos de nuestra adolescencia y despertar de la adultez. A inicios de mi primer año de secundaria y aunque fue por un breve periodo, conocí y me dio algunas clases el Maestro Don Bernardo Villatoro, un personaje siempre vestido pulcramente, aunque las clases que impartía eran sólo sobre civismo, en realidad era de uno de esos filósofos natos, de pensamientos diáfanos y premonitorios, hablaba con un seseo muy particular, similar a un español sin que lo fuera, sin que lo imitara o como las personas que van a España y regresan hablando como ellos pero con francos errores de ortografía; en esos días un par de frases filosóficas retumbaban en mis pensamientos: *"pronto vendrá una invasión amarilla, que nadie detendrá"* y ahora veo cómo el mundo oriental ha tomado el gobierno del mundo, no sólo por la cantidad, sino por la invasión tecnológica. La segunda de las frases que es la que me concierne y constantemente repetía es:

Departamento de Dermatología, Hospital General de México Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: marzo 2020

Aceptado: abril 2020

Correspondencia

Alexandro Bonifaz
a_bonifaz@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Bonifaz A. De virus, coronavirus e imaginación. Dermatol Rev Mex. 2020 mayo-junio;64(3):235-237.

“...entre los hippies y los virus nos vamos a morir”, la primera pronunciada como “i” y la segunda lo que sería el plural de virus, y no como un anglicismo; esta expresión siempre ha cabalgado dentro de mi cabeza por años; los hippies o correctamente aceptada por la Real Academia Española como jipis, sí, ese movimiento contracultural que nos trajo una serie de libertades y aperturas y que, sin duda, fue el inicio de la libertad sexual en todo su esplendor y el origen de la gran transmisión de enfermedades sexuales, como la sífilis, el VIH-SIDA (virus de la inmunodeficiencia humana) y el VPH (virus del papiloma humano).

De lo referente a los “virus”, justo los últimos dos mencionados son un reflejo de eso y ahora hicieron aparición los virus de la familia *Orthocoronavirinae* (comúnmente llamados Coronavirus), que son tan viejos como el mismo mundo (3330 aC), aunque su aparición como enfermedades fue en el decenio de 1960 y ahora han tendido a dar varios ensayos hasta la epidemia actual. Sigo considerando que las palabras del Maestro Villatoro eran tan sabias como premonitorias.

Mucha tinta se gastará sobre los diversos tipos de cómo ver esta infección por Coronavirus, una infección que tiene al mundo de cabeza y demostrándole qué tan minúsculos somos, pero, sin duda, lo que más temor da es el sigilo, el desconocimiento y lo silencioso de su transmisión. Yo sólo quiero nuevamente relacionarlo con mi infancia, sin duda, los dos libros que más me atraparon fueron *Las aventuras de Tom Sawyer* (M Twain) y *Los viajes de Gulliver* (J Swift) y es justo de este último del que quiero llamar la atención, quizá recuerden que se narraron en primera persona donde curiosamente el nombre de Gulliver se cita sólo una vez; casualmente el personaje era un cirujano que poco a poco fue cambiando hasta hacerse un capitán de barcos. En el libro 2, cuando la

aventura se sitúa en el imaginario país de Brobdingnag, supuestamente localizado en América del Norte, habiendo cruzado los mares, el espíritu de navegante era de magnificencia y superioridad, hasta que llegó a ese país, donde su tamaño era tan ínfimo, él comentaba que era vivir en un país de elefantes, afortunadamente civilizados y pacíficos; esto me gusta porque uno no sabe su real dimensión hasta que realmente se compara con todo.

¿Algún día avizoramos esta pandemia que recorrería tan rápido el mundo? Lo pienso como uno de esos corceles veloces del Apocalipsis. Será realmente eso, ¡sin duda no!, cuando todo esto cambie no creo que ni 0.01% de la población haya muerto, pero, sin duda, el daño será incalculable, más por efectos colaterales que por los directos. Sin embargo, y regresando a mi imborrable libro de Gulliver, la parte que más me fascina es justo el primer viaje, cuando zarpa osadamente en su nave *El Antílope* hacia el imaginario país de Liliput (en la ilusoria región de Tasmania), sin duda es la parte que la mayoría que leímos este cuento recordamos: al gran Gulliver, el gigante hombre tirado en una playa atrapado por miles de liliputienses con sus pequeñas cuerdas con el diámetro de un pelo, pero que haciendo miles eran irrompibles. Sí, ahora el escenario es diferente, de cómo miles de diminutos seres (virus) pueden doblegar al gran gigante, al gran ser, al hombre.

Sin duda, la humanidad y sus descubrimientos se han vuelto desmesurados en muchos aspectos y no logramos ver que pequeños seres como los virus nos pueden ocupar e inefablemente irán invadiendo todo el sistema respiratorio, hasta literalmente ahogarnos. Son ahora esos miles de liliputienses ínfimos, invisibles, los que nos atrapan como lo hicieron con el gran Gulliver. Como toda crisis nos mostrará como en un aporador ambos mundos

de la balanza, la entrega y ayuda desmedida, así como las mayores mezquindades, por eso habría que releer *Los Miserables* de Víctor Hugo, ya todo está escrito, hoy sólo vuelve a salir a la luz.

Lo que me asusta es escuchar las teorías conspiradoras de investigadores que crearon al virus. ¿Quién tiene esa enorme capacidad de superar a la naturaleza y sus miles de años de ensayo?,

ésa sí es imaginación que supera la creatividad de Jonathan Swift.

Les dejo uno de los más recientes mensajes de Paty Chang –personaje que quiero y que con cotidianidad me escribe, y lo hace con y sin crisis– de la respetable filosofía hindú que me ha convencido por lo que estamos viviendo ahora: *Toda crisis tiene tres cosas: una solución, una fecha de caducidad y una enseñanza para la vida.*

La 6ª edición está a punto de salir (inicios de abril del 2020)

¡Próximamente!

MICOLOGÍA MÉDICA BÁSICA

Alexandro Bonifaz

Después de un lustro de la última edición, viene con una renovación y actualización en sus 870 páginas y con el apoyo iconográfico de:

Imágenes: 1,004

Esquemas: 126

Cuadros: 168

Dibujos: 132

**Mc
Graw
Hill**

SEXTA EDICIÓN

Calidad de vida en una cohorte colombiana de pacientes con vitíligo

Quality of life in Colombian patients with vitiligo.

Andrea Laverde-Walter,¹ Ana M Maya-Rico,¹ Ángela M Londoño-García,² Andrea Arango,² Elsa María Vásquez-Trespalcacios³

Resumen

ANTECEDENTES: El vitíligo es el principal trastorno adquirido de despigmentación en todo el mundo y, aunque no causa molestias físicas directas, puede ser psicológicamente angustiante en los pacientes que lo padecen con afectación de su calidad de vida.

OBJETIVO: Evaluar la calidad de vida de los pacientes adultos con vitíligo de un centro dermatológico colombiano de referencia.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio transversal, con intención analítica efectuado de junio a diciembre de 2018 en el Centro de Dermatología IPS CES Sabaneta, Colombia, donde se incluyeron pacientes adultos con vitíligo. Todos los pacientes contestaron los cuestionarios DLQI y VitiQoL para evaluar la calidad de vida.

RESULTADOS: Se evaluaron 110 pacientes mayores de 18 años con vitíligo, 56.4% (62) mujeres y 43.6% (48) hombres, con edad media de 46 ± 12.8 años. El 71% (79%) de los pacientes obtuvo puntajes leves en el DLQI y el promedio de VitiQoL fue de 31.29 ± 23 , con mayor puntaje en las preguntas respecto a la esfera del comportamiento (media 3.96). Según el VitiQoL, los pacientes con educación básica secundaria y universitaria tuvieron menor alteración de la calidad de vida con coeficiente de -14.88 y -16.17, respectivamente ($p < 0.018$ y 0.031 , respectivamente).

CONCLUSIÓN: La afectación de la calidad de vida en nuestros pacientes con vitíligo fue leve, con mayor alteración en la esfera del comportamiento y con menos efectos en quienes tienen niveles de escolaridad secundaria y superior.

PALABRAS CLAVE: Vitíligo; calidad de vida; cuestionarios.

Abstract

BACKGROUND: Vitiligo is the main worldwide acquired skin depigmentation disorder and although it does not cause direct physical discomfort, its presence can be psychologically distressing in patients who suffer from it, affecting their quality of life.

OBJECTIVE: To evaluate the quality of life of adult patients with vitiligo from a dermatological Colombian center of reference.

MATERIAL AND METHOD: A cross-sectional study with analytical intent was carried out from June to December 2018 at the IPS CES Sabaneta dermatology center, Colombia, where adult patients with vitiligo were included. All patients answered the DLQI and VitiQoL questionnaires to assess quality of life.

RESULTS: One hundred and ten patients older than 18 years with vitiligo were evaluated, 56.4% (62) women and 43.6% (48) men, with an average age of 46 ± 12.8 years. 71% (79%) of the patients obtained slight scores in the DLQI and the average of VitiQoL was 31.29 ± 23 , with a higher score in the questions of behavior sphere (mean 3.96). According to the VitiQoL, the patients with high school and university education showed a minor alteration of the quality of life with a coefficient of -14.88 and -16.17, respectively ($p < 0.018$ and 0.031 , respectively).

CONCLUSION: The affectation of the quality of life in our patients with vitiligo was slight with greater alteration in the sphere of behavior and with less impact in those who have secondary and higher levels of schooling.

KEYWORDS: Vitiligo; Quality of life; DLQI; Questionnaires.

¹ Residente de Dermatología.

² Dermatóloga docente.

³ Epidemióloga docente.
Universidad CES, Medellín, Antioquia, Colombia.

Recibido: julio 2019

Aceptado: septiembre 2019

Correspondencia

Andrea Laverde Walter
andrelaverde22@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Laverde-Walter A, Maya-Rico AM, Londoño-García AM, Arango A, Vásquez-Trespalcacios EM. Calidad de vida en una cohorte colombiana de pacientes con vitíligo. Dermatol Rev Mex. 2020 mayo-junio;64(3):239-247.

ANTECEDENTES

El vitíligo es el principal trastorno pigmentario crónico y adquirido en todo el mundo y una de las causas más frecuentes de consulta en la práctica dermatológica. Afecta aproximadamente a 1% de la población general, la incidencia más alta está reportada en India (desde 0.1 hasta 8.8%),¹ seguida por México (2.6-4%) y Japón (1.68%).^{2,3} La diferencia entre la prevalencia y la incidencia de estos datos puede deberse a que en los lugares donde predominan los fototipos altos (IV, V y VI) y donde el estigma social y cultural es común, los pacientes consultan con más frecuencia.²

Tiene igual prevalencia en niños y adultos de uno y otro sexo, con pico entre la segunda y tercera décadas de la vida y no hay predilección racial, étnica o socioeconómica;² aunque su causa aún se desconoce, se ha descrito la destrucción melanocítica epidérmica mediada por linfocitos T citotóxicos autorreactivos como principal hipótesis.⁴

En términos clínicos, el vitíligo se manifiesta como máculas acrómicas asintomáticas, que pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo y pueden afectar la piel, las mucosas y los folículos pilosos.^{5,6} Aunque a lo largo de los años se ha planteado que esta enfermedad es un trastorno esencialmente cosmético, se sabe que puede ser concomitante con otras enfermedades autoinmunitarias^{7,8} y que produce gran afectación de la calidad de vida en niños y en adultos, que a menudo experimentan sentimientos de estigmatización, aislamiento social y baja autoestima, lo que influye significativamente en el aspecto físico, psicológico, social y ocupacional de los pacientes,⁹ causando gran repercusión en el curso de la enfermedad y el apego a los tratamientos. En este sentido, el uso de mediciones de calidad de vida contribuye a la comprensión holística de la enfermedad y hace que el tratamiento y

las evaluaciones se centren en el paciente y no en la enfermedad.¹⁰ En cuanto al vitíligo se cuenta con escalas de medición como el DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) que es la más utilizada en los ensayos clínicos controlados, es sensible al cambio y de fácil reproducción, y el VitiQoL (*Vitiligo Quality of Life index*), un cuestionario que se ha probado en diferentes poblaciones geográficas, donde se excluyen los síntomas inflamatorios que comúnmente están ausentes en el vitíligo y las preguntas se enfocan en el último mes, lo que es más apropiado en enfermedades progresivas crónicas como lo es esta enfermedad.^{11,12}

Múltiples países han investigado la relación que existe entre el vitíligo y la calidad de vida;¹³⁻¹⁷ sin embargo, en Colombia aún no se han publicado estudios de su comportamiento a nivel local con el fin de enfocar estos resultados hacia un manejo multidisciplinario. Por tanto, el objetivo de este estudio es evaluar la calidad de vida de los pacientes adultos con vitíligo de un centro dermatológico colombiano de referencia por medio de dos instrumentos de medición: DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) y el VitiQoL (*Vitiligo Quality of Life index*) y explorar los posibles factores asociados.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, de corte transversal, con intención analítica, efectuado por medio de una base de datos de pacientes con vitíligo que asistieron al Centro Dermatológico IPS CES Sabaneta, en el departamento de Antioquia, Colombia, durante el periodo comprendido entre junio y diciembre de 2018. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y de Ética de la Universidad CES. Esta investigación se consideró con riesgo mínimo según la Resolución 8430 de 1993, bajo la normatividad colombiana de investigación con seres humanos.

Participantes y tamaño de la muestra

Se incluyeron los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de vitíligo que asistieron al centro dermatológico y que firmaron el consentimiento informado. Se excluyeron los pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión.

Procedimientos y variables

Dos residentes de dermatología capacitados realizaron una encuesta a los pacientes mediante una entrevista personal y examen físico, en la que recolectaron los siguientes datos: características sociodemográficas, fototipo, tipo de vitíligo, localización de las lesiones, porcentaje de superficie corporal afectada y tiempo de evolución de la enfermedad. Los pacientes completaron la versión en español de los cuestionarios DLQI (*Dermatology Life Quality Index*),¹⁷ que es un cuestionario de 10 preguntas dirigido a evaluar el efecto en los síntomas, sentimientos, actividades diarias, placer, trabajo, estudio y relaciones interpersonales de la enfermedad cutánea en la última semana, dando un puntaje entre 0-30; 0-5 representa una afectación leve, 5-10 afectación moderada, mayor de 10 afectación grave, y del VitiQoL (*Vitiligo Quality of Life index*),¹¹ un cuestionario de 15 elementos, que evalúa el efecto de la enfermedad en el último mes, con puntajes de 0 (nunca) a 6 (todo el tiempo), en el que se obtiene una puntuación total de 0 a 90. Este último se analiza según las esferas establecidas de acuerdo con el tipo de pregunta sobre estigmatización, limitación en la participación y cambios en el comportamiento.

El desenlace primario fue la calidad de vida de los pacientes mediante los dos instrumentos descritos y las esferas que más se afectan en relación con las características sociodemográficas y clínicas, según los puntajes obtenidos en el VitiQoL.

Se realizó una prueba piloto en 50 pacientes para determinar el desempeño del examinador según el protocolo estandarizado y para verificar la comprensión de los pacientes del objetivo del estudio y la información requerida.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se analizaron mediante medias y desviaciones estándar y las variables cualitativas mediante frecuencias y porcentajes. Los análisis de factores asociados con la percepción de calidad de vida se realizaron mediante prueba t de Student para las estimaciones crudas y mediante regresión lineal para las estimaciones ajustadas. Se presentan las estimaciones junto con intervalos de 95% de confianza y valor p. Se tomó como nivel de significación estadística 5%. Los resultados se obtuvieron con el programa SPSS versión 21 licenciado por la Universidad CES.

RESULTADOS

Se incluyeron 110 pacientes con diagnóstico de vitíligo. La muestra estuvo compuesta por hombres y mujeres en proporciones cercanas, con edades entre 18 y 72 años, con promedio de 46 años. El 44.5% estaban casados y 31.8% solteros. El nivel de escolaridad mostró 35.4% pacientes con estudios superiores (técnicos y profesionales) y 51.8% pertenecían al estrato medio (**Cuadro 1**).

En relación con las características clínicas (**Cuadro 2**), la mitad de los pacientes fueron fototipo III en la escala de Fitzpatrick y no hubo pacientes con fototipo I ni VI. La mayoría (74.5%) tuvo lesiones en zonas expuestas y no expuestas, con predominio de vitíligo de tipo no segmentario (90%) y con extensión de las lesiones entre 0 y 10% de la superficie corporal (68%). El promedio del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 121 meses.

Cuadro 1. Características sociodemográficas de los participantes (n = 110)

Características	Núm (%)
Sexo	
Hombre	48 (43.6)
Mujer	62 (56.4)
Edad (media ± desviación estándar)	45.96 ± 12.83
Estrato socio-económico	
1	4 (3.6)
2	29 (26.4)
3	45 (40.9)
4	12 (10.9)
5	13 (11.8)
6	7 (6.4)
Escolaridad	
Ninguna	19 (17.3)
Básica primaria	32 (29.1)
Básica secundaria	20 (18.2)
Técnica	36 (32.7)
Universitaria	3 (2.7)
Estado civil	
Soltero	35 (31.8)
Casado	49 (44.5)
Unión libre	16 (14.5)
Separado	5 (4.5)
Divorciado	3 (2.7)
Viudo	2 (1.8)

En cuanto a la medición de la calidad de vida con el DLQI, 71.8% de los pacientes tuvo una afectación leve, 20.9% afectación moderada y 7.3% afectación grave; el puntaje promedio de VitiQoL fue de 31.29 (**Cuadro 3**).

Al analizar cada una de las preguntas que indagaban acerca de la esfera del comportamiento, se encontró principalmente aumento de la frecuencia del uso de antisolar y el uso de ropa protectora (media de 3.96), seguido de la preocupación por la progresión de la enfermedad a otras zonas del cuerpo (media de 3.92). La

Cuadro 2. Características clínicas de los pacientes (n = 110)

Características	Núm. (%)
Fototipo	
I	0 (0.0)
II	12 (10.9)
III	55 (50.0)
IV	41 (37.3)
V	2 (1.8)
VI	0 (0.0)
Localización de las lesiones	
Zona expuesta	19 (17.3)
Zona no expuesta	9 (8.2)
Ambas	82 (74.5)
Tipo de vitiligo	
Segmentario	10 (9.1)
No segmentario	99 (90.0)
Mixto	1 (0.9)
Extensión en las lesiones	
0-10%	75 (68)
11-30%	26 (23.6)
31-50%	7 (6.4)
> 50%	2 (1.8)
Tiempo de evolución de la enfermedad (meses) media ± desviación estándar	121.20 ± 132.26

Cuadro 3. Medición de la calidad de vida de los pacientes (n = 110) según el *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) y el *Vitiligo Quality of Life index* (VitiQoL)

Calidad de vida	Frecuencia (%)
DLQI	
0-5: leve	79 (71.8)
6-10: moderado	23 (20.9)
>10: grave	8 (7.3)
VitiQoL	
	Media ± desviación estándar
Estigma	2.63 ± 1.86
Limitación en la participación	1.42 ± 1.52
Comportamiento	2.66 ± 1.84
Total	31.29 ± 23.57

pregunta con menor puntaje fue la percepción de afectación física por la enfermedad (media de 0.94). **Cuadro 4**

Al evaluar los factores relacionados con la calidad de vida de los pacientes con vitíligo, resaltó que, en el análisis crudo, la calidad de vida de los pacientes medida por el VitQoL varía de una forma estadísticamente significativa mayor en las mujeres, menor en estrato socioeconómico alto, menor en pacientes con educación básica secundaria y formación universitaria y mayor según el DLQI. En el análisis ajustado, solo se conservó la escolaridad como factor asociado con la calidad de vida (**Cuadro 5**).

DISCUSIÓN

Entre los factores descritos que más interfieren en la calidad de vida están las lesiones en áreas expuestas (Florez y colaboradores¹⁸ e Ingordo y su grupo¹⁹), la existencia en el tronco y los genitales,¹³ porque se ha relacionado con disfunción sexual; afectación de la superficie corporal > 25% (Silverberg y Silverberg²⁰), la piel oscura (Sehgal y Srivastava³), la edad de aparición,²¹ el sexo femenino y un nivel educativo alto (Bae y su grupo²²).

En este estudio encontramos que la afectación de la calidad de vida medida por el DLQI fue

Cuadro 4. Resultados de *Vitiligo Quality of Life index* (VitiQoL) por pregunta (n = 110)

Pregunta	
Durante el último mes	Media ± desviación estándar
1. ¿Se ha sentido molesto por la apariencia de su piel?*	2.70 ± 2.16
2. ¿Se ha sentido frustrado por su condición en la piel?*	2.31 ± 2.20
3. ¿Se ha sentido con dificultad para demostrar afecto debido a su condición en la piel? [§]	1.17 ± 1.86
4. ¿Su condición en la piel ha afectado sus actividades diarias? [§]	1.25 ± 1.78
5. Mientras hablaba con alguien, ¿se sintió preocupado de lo que la otra persona pudiera estar pensando de usted?*	2.13 ± 2.37
6. ¿Se sintió asustado de que la gente lo criticara? [§]	1.81 ± 2.19
7. ¿Se ha sentido avergonzado o inhibido debido al aspecto de su piel?*	2.12 ± 2.22
8. ¿La apariencia de su piel ha influido en su elección de ropa al vestirse? [†]	2.03 ± 2.36
9. ¿La condición de su piel ha afectado sus actividades sociales o de ocio? [§]	1.45 ± 2.00
10. ¿La condición de su piel ha afectado su estado emocional? [§]	2.42 ± 2.35
11. ¿La condición de su piel ha afectado su salud física? [§]	0.94 ± 1.68
12. ¿La condición de su piel ha influido en su apariencia personal (por ejemplo, ha cambiado de corte de pelo o ha utilizado productos cosméticos)? [†]	2.00 ± 2.39
13. ¿La condición de su piel ha influido en el uso de protector solar durante sus actividades de ocio (por ejemplo, limitando el tiempo de exposición solar durante horas pico, evitando el sol, utilizando sombreros, camisas de manga larga o pantalones largos)? [†]	3.96 ± 2.19
14. ¿La condición de su piel ha afectado la posibilidad de hacer nuevos amigos? [§]	0.95 ± 1.8
15. ¿Se ha preocupado por la progresión de su enfermedad a otras partes del cuerpo?*	3.92 ± 2.23
16. Por favor, díganos marcando ¿qué tan severa considera es su enfermedad en la piel en la escala de 1-6?	3.09 ± 1.74

* Esfera de estigmatización. § Esfera de limitación en la participación. † Esfera del comportamiento.

Cuadro 5. Asociación entre características sociodemográficas y datos clínicos del paciente y percepción de calidad de vida según el *Vitiligo Quality of Life index* (VitiQoL) (continúa en la siguiente página)

	Observado			Ajustado		
	Coefficiente	IC95%	p	Coefficiente	IC95%	p
Sexo						
Hombre	0			0		
Mujer	11.31	(2.54; 20.07)	0.012	6.81	(-1.28; 14.91)	0.098
Edad	-0.07	(-0.42; 0.27)	0.689	-0.06	(-0.48; 0.35)	0.761
Estrato socioeconómico						
1	0			0		
2	-11.22	(-35.24; 12.79)	0.356	-4.55	(-26.71; 17.60)	0.684
3	-22.67	(-46.17; 0.82)	0.058	-16.51	(-38.89; 5.86)	0.146
4	-23.08	(-49.08; 2.92)	0.081	-5.80	(-32.08; 20.48)	0.662
5	-25.73	(-51.48; 0.02)	0.050	-15.06	(-41.36; 11.24)	0.258
6	-37.92	(-66.15; -9.69)	0.009	-18.42	(-47.25; 10.40)	0.207
Estado civil						
Soltero	0			0		
Casado	-2.72	(-13.23; 7.78)	0.608	-4.13	(-14.26; 5.99)	0.419
Unión libre	-7.97	(-22.30; 6.35)	0.272	-8.70	(-20.94; 3.53)	0.161
Separado	1.22	(-21.47; 23.92)	0.915	-6.84	(-27.63; 13.94)	0.514
Divorciado	-5.30	(-33.86; 23.25)	0.713	-0.33	(-27.32; 26.66)	0.981
Viudo	-11.97	(-46.49; 22.54)	0.493	-18.91	(-49.69; 11.85)	0.225
Escolaridad						
Básica primaria	0			0		
Básica secundaria	-15.75	(-28.68; -2.81)	0.017	-14.88	(-27.15; -2.61)	0.018
Técnica-tecnología	-11	(-25.31; 3.29)	0.130	-15.65	(-30.28; -1.03)	0.036
Universitario	-23.32	(-35.98; -10.66)	0.000	-16.17	(-30.79; -1.54)	0.031
Ninguna	-23.82	(-51.56; 3.91)	0.092	-21.53	(-48.43; 5.35)	0.115
Fototipo						
II	0			0		
III	0.19	(-14.82; 15.20)	0.980	1.76	(-12.19; 15.72)	0.802
IV	0.11	(-15.35; 15.57)	0.989	2.21	(-11.86; 16.29)	0.755
V	-19	(-54.98; 16.98)	0.298	5.89	(-28.12; 39.91)	0.731
Localización de las lesiones						
Zona expuesta	0			0		
Zona no expuesta	11.89	(-6.99; 30.78)	0.215	1.17	(-18.67; 21.02)	0.906
Ambas	8.33	(-3.54; 20.21)	0.167	-1.54	(-16.61; 13.53)	0.839
Tipo de vitíligo						
Segmentario	0			0		
No segmentario	9.21	(-6.31; 24.73)	0.242	7.59	(-12.11; 27.1)	0.445

Cuadro 5. Asociación entre características sociodemográficas y datos clínicos del paciente y percepción de calidad de vida según el *Vitiligo Quality of Life index* (VitiQoL) (continuación)

	Observado			Ajustado		
	Coefficiente	IC95%	p	Coefficiente	IC95%	p
Mixto	22.2	(-26.88; 71.28)	0.370	5.83	(-40.41; 52.08)	0.802
Extensión en las lesiones						
0-10%	0			0		
11-30%	3.75	(-6.77; 14.28)	0.481	-0.92	(-11.76; 9.91)	0.865
31-50%	13.12	(-5.15; 31.41)	0.158	-4.82	(-21.82; 12.82)	0.573
> 50%	30.48	(-2.66; 63.63)	0.071	-1.91	(-32.66; 28.82)	0.902
Tiempo de evolución de la enfermedad (meses)						
	-0.001	(-0.03; 0.03)	0.919	0.001	(-0.3; 0.03)	0.933
DLQI						
Leve	0			0		
Moderado	23.93	(14.76; 33.11)	0.000	26.65	(16.13; 37.17)	0.000
Grave	41.34	(26.98; 55.79)	0.000	38.49	(21.94; 55.04)	0.000

Coefficiente: diferencia de medias; IC95%: intervalo de 95% de confianza.

leve, con puntajes inferiores a los encontrados por Amer y Gao²³ en su revisión (en promedio 8.2), por Radtke y su grupo²⁴ con promedio de 7.0 con mayor afectación en las mujeres, o por Silverberg y Silverberg²⁰ en Estados Unidos con promedio 5.9, por Kota y colaboradores²⁵ en India con promedio de 7.02, todos dentro del rango de afectación moderada, y Sawant y colaboradores,²⁶ también en este último país, con puntaje promedio registrado de 10.714 en los hombres y 11.977 en mujeres, equivalentes a afectación alta, pero similares a los hallazgos de Ongena y colaboradores²⁷ en Bélgica con 4.95 puntos. En cuanto al puntaje total del VitiQoL, nuestro promedio fue de 31.39 puntos, con mayor calificación en la esfera de cambios en el comportamiento, semejante al resultado de Hedayat y su grupo²⁸ en Irán con 30.5 puntos, Morales y colaboradores¹³ en México con 32.1 puntos y Catucci y su grupo en Brasil con 40.04 puntos.⁹

A diferencia de lo descrito anteriormente, en nuestro estudio no se encontraron diferencias

significativas en cuanto al efecto en la calidad de vida medido por puntaje de VitiQoL según la localización del vitíligo, el fototipo, edad de aparición, ni por la extensión de las lesiones, esta última probablemente porque la superficie cutánea afectada de nuestros pacientes en su mayoría era menor de 10%, hallazgos comparables a los encontrados por Morales y colaboradores.¹³ En el análisis crudo, en el sexo femenino sí se observó mayor puntaje en el cuestionario del VitiQoL, pero en el ajustado, éste careció de significación estadística. Solo encontramos como factor asociado con la calidad de vida el nivel educativo, que mientras más alto (básica secundaria y universidad) mostró menor efecto, acorde con los resultados del estudio de Mishra y colaboradores,²⁹ en el que reportan por primera vez la relación entre la educación y la calidad de vida en pacientes con vitíligo y sugieren que la educación superior hace que los pacientes tengan un pensamiento más racional sobre la enfermedad. Contrario a esto, Bae y su grupo²² encontraron que los universitarios y los bachilleres tenían dismi-

nución de la calidad de vida en comparación con los pacientes que tenían educación básica primaria, posiblemente por la mayor interacción social de estos grupos que favorece el deterioro emocional. En cuanto al DLQI, la diferencia de medias entre ambas herramientas de medición fue de 23.93 para el moderado y 41.34 para el grave (ambas con $p < 0.000$) en el análisis crudo y de 26.65 para el moderado y 38.49 para el grave (ambas con $p < 0.000$) en el ajustado, lo que muestra una correlación positiva entre el ViQoL y el DLQI, como lo publicaron Hedayat,²⁸ Catucci⁹ y Morales¹³ en sus estudios.

Los resultados de este estudio deben analizarse a la luz de las siguientes limitaciones: la recolección de los datos de los pacientes se realizó en un solo centro, por tanto, no pueden generalizarse los resultados a poblaciones de mayor alcance. Este centro de salud es una institución de referencia en donde se atienden casos de diferentes regiones del país, por ende, tenemos un grupo representativo con características heterogéneas que nos pueden acercar a conocer la calidad de vida de los pacientes colombianos con vitíligo; sin embargo, se requeriría un estudio nacional para poder concluir al respecto. La mayor parte de los datos son de autorreporte del paciente, por lo que pueden estar sujetos al sesgo de memoria; no se excluyeron del estudio ni del análisis los pacientes que además de vitíligo tenían otros padecimientos dermatológicos, que para el estudio fueron tres pacientes: uno con psoriasis, uno con eritema discrómico perstans y uno con liquen plano rojo; sin embargo, en el momento de la intervención se aclaró a los pacientes que las respuestas debían corresponder a su percepción sobre el vitíligo y no a sus otras enfermedades cutáneas. Éste es el primer estudio en Colombia que evalúa la calidad de vida de pacientes con vitíligo.

CONCLUSIÓN

En este estudio se evidencia que el vitíligo genera una alteración leve en la calidad de vida de los pacientes colombianos que la padecen, en comparación con otros estudios en otros países según el DLQI donde la afectación tiende a ser moderada; sin embargo, los resultados según el VitiQOL son muy similares a lo reportado en la bibliografía; la dimensión del comportamiento es la más afectada. El único factor que se asoció con disminución del efecto emocional en las escalas de medición de la calidad de vida fue la educación bachiller o universitaria, lo que debe tenerse en cuenta al momento de informar y educar a los pacientes respecto a la enfermedad y diseñar programas de ayuda psicológica para el mejoramiento de su calidad de vida.

REFERENCIAS

1. Dwivedi M, Laddha NC, Shajil EM, Shah BJ, Begum R. The ACE gene I/ D polymorphism is not associated with generalized vitiligo susceptibility in Gujarat population. *Pigment Cell Melanoma Res* 2008;21(3):407-8. DOI: 10.1111/j.1755-148X.2008.00462.x.
2. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet* 2015;386(9988):74-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60763-7.
3. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007;73(3):149-56. DOI: 10.4103/0378-6323.32708.
4. Speeckaert R, van Geel N. Vitiligo: An update on pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2017;18(6):733-44. DOI: 10.1007/s40257-017-0298-5.
5. Iannella G, Greco A, Didona D, Didona B, Granata G, Manno A, et al. Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev* 2016;15(4):335-43. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.12.006.
6. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: A comprehensive overview. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(3):473-91. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.11.061.
7. Vrijman C, Kroon MW, Limpens J, Leeflang MMG, Luiten RM, van der Veen JPW, et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review: Thyroid disease in vitiligo. *Br J Dermatol* 2012;167(6):1224-35. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.11198.x.

8. Dahir AM, Thomsen SF. Comorbidities in vitiligo: comprehensive review. *Int J Dermatol* 2018;57(10):1157-64. DOI: 10.1111/ijd.14055.
9. Catucci Boza J, Giongo N, Machado P, Horn R, Fabbrin A, Cestari T. Quality of life impairment in children and adults with vitiligo: A cross-sectional study based on dermatology-specific and disease-specific quality of life instruments. *Dermatology*. 2016;232(5):619-25. DOI: 10.1159/000448656.
10. Bonotis K, Pantelis K, Karaoulanis S, Katsimaglis C, Papaliaga M, Zafiriou E, et al. Investigation of factors associated with health-related quality of life and psychological distress in vitiligo: Quality of life and psychological distress in vitiligo. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14(1):45-8. DOI: 10.1111/ddg.12729.
11. Lilly E, Lu PD, Borovicka JH, Victorson D, Kwasny MJ, West DP, et al. Development and validation of a vitiligo-specific quality-of-life instrument (VitiQoL). *J Am Acad Dermatol* 2013;69(1):e11-8. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.01.038.
12. Boza JC, Kundu RV, Fabbrin A, Horn R, Giongo N, Cestari TF. Translation, cross-cultural adaptation and validation of the vitiligo-specific health-related quality of life instrument (VitiQoL) into Brazilian Portuguese. *An Bras Dermatol* 2015;90(3):358-62. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20153684.
13. Morales-Sánchez MA, Vargas-Salinas M, Peralta-Pedrero ML, Olguín-García MG, Jurado-Santa Cruz F. Impacto del vitiligo en la calidad de vida. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2017;108(7):637-42. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2017.03.007>.
14. Chan MF, Thng TGS, Aw CWD, Goh BK, Lee SM, Chua TL. Investigating factors associated with quality of life of vitiligo patients in Singapore: Vitiligo patients in Singapore. *Int J Nurs Pract* 2013;19:3-10. DOI: 10.1111/ijn.12179.
15. Karelson M, Silm H, Kingo K. Quality of Life and Emotional State in Vitiligo in an Estonian Sample: Comparison with Psoriasis and Healthy Controls. *Acta Derm Venereol*. 2013;93(4):446-50.
16. Nath J, Bhagabati D, Sangma L. Quality of life and psychological morbidity in vitiligo patients: A study in a teaching hospital from north-east India. *Indian J Dermatol*. 2015;60(2):142. DOI: 10.4103/0019-5154.152508.
17. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(3):210-6.
18. Florez-Pollack S, Jia G, Zapata L, Rodgers C, Hernandez K, Hynan LS, et al. Association of quality of life and location of lesions in patients with vitiligo. *JAMA Dermatol* 2017;153(3):341. DOI: 10.1001/jamadermatol.2016.4670.
19. Ingordo V, Cazzaniga S, Medri M, Raone B, Diguseppe MD, Musumeci ML, et al. To what extent is quality of life impaired in vitiligo? A multicenter study on Italian patients using the Dermatology Life Quality Index. *Dermatology*. 2014;229(3):240-7. DOI: 10.1159/000363407.
20. Silverberg JI, Silverberg NB. Association between vitiligo extent and distribution and quality-of-life impairment. *JAMA Dermatol* 2013;149(2):159. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.927.
21. Silverberg JI, Silverberg NB. Quality of life impairment in children and adolescents with vitiligo. *Pediatr Dermatol* 2014;31(3):309-18. DOI: 10.1111/pde.12226.
22. Bae JM, Lee SC, Kim TH, Yeom SD, Shin JH, Lee WJ, et al. Factors affecting quality of life in patients with vitiligo: a nationwide study. *Br J Dermatol* 2018;178(1):238-44. DOI: 10.1111/bjd.15560.
23. Amer AAA, Gao X-H. Quality of life in patients with vitiligo: an analysis of the dermatology life quality index outcome over the past two decades. *Int J Dermatol*. junio de 2016;55(6):608-14. DOI: 10.1111/ijd.13198.
24. Radtke MA, Schäfer I, Gajur A, Langenbruch A, Augustin M. Willingness-to-pay and quality of life in patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 2009;161(1):134-9. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09091.x.
25. Kota RS, Vora RV, Varma JR, Kota SK, Patel TM, Ganjiwale J. Study on assessment of quality of life and depression in patients of vitiligo. *Indian Dermatol Online J* 2019;10(2):153-7. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_14_18.
26. Sawant NS, Vanjari NA, Khopkar U. Gender differences in depression, coping, stigma, and quality of life in patients of vitiligo. *Dermatol Res Pract* 2019;2019:1-10.
27. Ongenae K, Dierckxsens L, Brochez L, van Geel N, Naeyaert JM. Quality of life and stigmatization profile in a cohort of vitiligo patients and effect of the use of camouflage. *Dermatology* 2005;210(4):279-85. DOI: 10.1159/000084751.
28. Hedayat K, Karbakhsh M, Ghiasi M, Goodarzi A, Fakour Y, Akbari Z, et al. Quality of life in patients with vitiligo: a cross-sectional study based on vitiligo Quality of Life index (VitiQoL). *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. diciembre de 2016 [citado 29 de julio de 2017];14(1). Disponible en: <http://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-016-0490-y>.
29. Mishra N. Dermatology specific quality of life in vitiligo patients and its relation with various variables: A hospital based cross-sectional study. *J Clin Diagn Res* [Internet] 2014 [citado 11 de junio de 2019]; Disponible en: http://jcdmr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2014&volume=8&issue=6&page=YC01&issn=0973-709x&id=4508.

Características individuales y por entidad federativa de la mortalidad por melanoma en México entre 2014 y 2018

Individual and by federal entity characteristics of mortality due to melanoma in Mexico from 2014 to 2018.

Andrea Cámara-Salazar, Karen Paola Santos-Zaldívar, Rafael Bracamonte-Barahona, Ingrid Sttephy Calderón-Sauri, Katia Fernanda Flores-Mendoza, Fernando Mijangos-Vergara, Nina I Méndez-Domínguez

Resumen

OBJETIVO: Describir las características de la mortalidad por melanoma en México por individuo y por entidad federativa.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional, analítico, transversal y retrospectivo de la mortalidad por melanoma realizado entre 2014 y 2018 en comparación con el grado de urbanidad de los estados mexicanos.

RESULTADOS: Un total de 3973 pacientes fallecieron por melanoma en México durante el periodo de cinco años, de ellos 721 (19.66%) habitaba en una zona rural y 3072 (80.4%) en urbana. El melanoma de párpados se asoció con muerte a edad más temprana, mientras que la muerte por melanoma de labios ocurrió a edad más avanzada. La Ciudad de México registró la mayor tasa de mortalidad por melanoma por cada 10,000 fallecimientos. Se identificaron diferencias en la edad al momento de la muerte de acuerdo con la asistencia médica y entre la asistencia médica y las características sociodemográficas de los pacientes, como la afiliación y disponibilidad de servicios de salud, el estado civil, la ocupación y la escolaridad.

CONCLUSIÓN: El melanoma en México en el periodo estudiado afectó predominantemente a las mujeres, a los habitantes de zonas urbanas, con repercusión en su esperanza de vida. La abundancia de centros de salud privados se asoció con mayor probabilidad de haber recibido asistencia médica.

PALABRAS CLAVE: Melanoma cutáneo; población urbana; rayos ultravioletas; melanina.

Abstract

OBJECTIVE: To describe the characteristics of melanoma mortality in Mexico individually and by federal entity.

MATERIAL AND METHOD: A cross-sectional and retrospective analytical observational study of melanoma mortality from 2014 to 2018 compared to the degree of urbanity of the Mexican states.

RESULTS: A total of 3973 patients died due to melanoma in Mexico during the five-year period, of which 721 (19.66%) lived in a rural area, and 3072 (80.44%) in urban areas. Eyelid melanoma was associated with a death at an earlier age, while death from melanoma of the lips occurred at an older age. Mexico City had the highest melanoma mortality rate for every 10,000 deaths. Age differences were identified at the time of death according to medical assistance and between medical assistance and sociodemographic characteristics of patients, such as affiliation and availability of health services, marital status, occupation and schooling.

CONCLUSION: Melanoma related mortality in Mexico predominantly affected women and inhabitants of urban areas, affecting their life expectancy during the studied period. The abundance of private health centers was associated with a higher probability of having received medical assistance.

KEYWORDS: Cutaneous melanoma; Urban population; Ultraviolet rays; Melanin.

Escuela de Medicina, Universidad Marista de Mérida, Mérida, Yucatán, México.

Recibido: octubre 2019

Aceptado: diciembre 2019

Correspondencia

Nina Méndez Domínguez
nmendez@marista.edu.mx

Este artículo debe citarse como

Cámara-Salazar A, Santos-Zaldívar KP, Bracamonte-Barahona R, Calderón-Sauri IS y col. Características individuales y por entidad federativa de la mortalidad por melanoma en México entre 2014 y 2018. Dermatol Rev Mex. 2020 mayo-junio;64(3):248-254.

ANTECEDENTES

Uno de los cánceres más frecuentes en el ser humano es el cáncer de piel, que se clasifica en dos grandes grupos: cáncer de piel no melanoma y melanoma. Este último, el más letal por su capacidad metastásica, representa aproximadamente 75% de las causas de muerte por afecciones cutáneas.¹⁻³

El melanoma es un tumor que resulta de la transformación maligna de los melanocitos; suele manifestarse con mayor frecuencia en la piel, pero también puede llegar a afectar las mucosas, la retina y las leptomeninges. Sin embargo, se ha descrito que a comparación del de mucosas, el melanoma de piel tiene mayor prevalencia, afecta sobre todo al grupo etario de 60 a 79 años; no obstante, puede aparecer a cualquier edad.^{1,2}

En los últimos años se ha observado aumento continuado en su incidencia en todo el mundo, a pesar de los esfuerzos de detección; tiene cifras de mortalidad sin cambios significativos, pero representa 60 a 70% de las muertes por cáncer de piel y 1 a 2% de las muertes por neoplasias malignas en general. En buena medida, el incremento de nuevos casos puede ser reflejo de la mejoría en la detección y cobertura de los servicios de salud.^{1,2,4}

Los melanomas se relacionan estrechamente con la pigmentación de la piel, que es dada por la cantidad y tipo de melanina en la epidermis basal. Existen dos tipos de melanina: eumelanina y feomelanina. La eumelanina contribuye con mayor protección contra los rayos ultravioleta (UV) en comparación con la feomelanina, que produce mayor cantidad de radicales libres durante más tiempo produciendo así más daño. Un estudio comparó las concentraciones de ambos tipos de melanina en individuos de origen chino, mexicano, europeo, hindú y africano y observó que mientras más oscura es la piel hay mayor

cantidad de eumelanina y menores concentraciones de feomelanina; esta última es mayor en individuos de origen europeo, mexicano y chino.⁵

Entre los factores relacionados con más frecuencia con la incidencia y con la mortalidad por melanoma, están la radiación solar, el fototipo cutáneo, la ubicación geográfica, la existencia de nevos, la herencia, la edad, el sexo y el estado socioeconómico. Un nivel socioeconómico bajo se asocia con un melanoma más avanzado al momento del diagnóstico y disminución de la supervivencia. La menor percepción del riesgo de melanoma y la comunicación disminuida con el médico pueden ser componentes clave en el aumento de la mortalidad.^{2,6,7}

Al tomar en consideración la ubicación geográfica, el sexo y la esperanza de vida en conjunto con la etnia, surgen las preguntas de investigación relacionadas con las características de los pacientes que fallecieron por melanoma en los últimos cinco años en México, por entidad y condiciones de atención médica.

Si bien la observación epidemiológica de la incidencia de melanoma en todo el mundo en distintas ubicaciones geográficas sugiere diferencias interregionales de interés y muestra que aun en las regiones del planeta más intensamente expuestas a los rayos ultravioleta (como África) los habitantes rara vez manifiestan alguna alteración de la piel relacionada con la exposición solar, este fenómeno también se ha observado en zonas como la India, en donde teniendo alta exposición solar, menos de 1% de la población sufre algún tipo de neoplasia cutánea.²

Los antecedentes en México de la encuesta de 2010 sugieren mayor distribución en el norte del país y en zonas urbanas en comparación con las áreas del sur, así como en zonas rurales.⁸ Por tanto, el objetivo de este estudio es describir la

distribución y patrones de mortalidad anual por melanoma en las entidades de México durante el periodo comprendido entre 2014 y 2018, debido a la importancia de los datos epidemiológicos y sociodemográficos asociados con la muerte por melanoma para fines de políticas en salud, administrativos, destinación de recursos en salud y para establecer los pronósticos clínicos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo, de corte transversal retrospectivo con orientación epidemiológica y sociodemográfica.

Los datos contenidos proceden de los registros de mortalidad que, a su vez, se basan en los certificados de defunción y los diagnósticos contenidos son corroborados y registrados con fines estadísticos mediante la dirección general de epidemiología y proporcionados desde las bases de datos abiertos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI).

El diagnóstico de la causa de muerte documentada en los certificados de defunción usa la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionadas con la Salud, en su décima edición (CIE-10). Para efectos del estudio se incluyeron todos los casos de fallecimiento por melanoma ocurridos en México entre 2012 y 2017 con códigos con literal C, seguidos de los numerales 43 y 431-439, cuya diferenciación se basa en la localización anatómica del melanoma primario. En este estudio se analizan variables en relación con la mortalidad por melanoma. Las variables individuales incluidas en este estudio son:

- La edad, obtenida mediante la resta de la fecha de nacimiento de la fecha de defunción y dividida entre 365.25.
- El sexo, codificado como femenino para las mujeres y masculino para los hombres.

- El tamaño de la localidad de residencia, dividido en 17 categorías, la primera correspondiente a localidades menores a mil habitantes y la última a localidades con mas de 1.5 millones de habitantes.
- Localidad de residencia habitual del fallecido, que se estableció, de acuerdo con lo dispuesto por el INEGI, como municipio urbano aquel con 2500 o más habitantes.
- La derechohabencia se dividió de acuerdo con la afiliación a los servicios de salud del (la) fallecido (a).

Entre las variables agrupadas, se integraron los indicadores correspondientes a la entidad de ocurrencia.

- Grado de urbanización, en porcentaje de población que habita en manzanas con calles 100% urbanizadas.
- Acceso a los servicios de salud en unidades médicas.

Para los análisis estadísticos se obtuvo la estadística descriptiva, con las frecuencias, proporciones, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión; se generaron tablas y gráficas, incluidas las de dispersión con medidas de correlación. Asimismo, se desarrollaron pruebas de comparación de medias y de comparación de proporciones, con intervalos de confianza a 95% y se consideró significación estadística cuando el valor de p fue menor de 0.05. Por último, se desarrolló un análisis de regresión logística para variables dependientes multinominales y binarias, comparando las características sociodemográficas de los pacientes de acuerdo con su residencia habitual en zona urbana o rural, su afiliación y si recibían atención médica al momento de la muerte.

Para la obtención de estos resultados se realizaron tablas de contingencia, correlación por

pares y pruebas de Pearson y χ^2 , estableciendo un valor de $p < 0.05$ para determinar diferencias entre los grupos de población.

RESULTADOS

Un total de 3576 personas fallecieron a causa de melanoma en México durante los años 2014 a 2018. Del total de casos, 1962 (54.8%) eran hombres y 1614 (45.2%) mujeres. La media general de edad fue de 65.8, con media de edad por sexos de 65.4 en hombres y 66.4 en mujeres. El 94.5% de los registros indica que el paciente recibió atención médica al momento del fallecimiento y 66% de ellos no concluyeron la escolaridad básica, mientras que el 33% restante concluyó la escolaridad básica como mínimo.

El 50.1% de los fallecidos era casado, 23% divorciado y los demás eran solteros, viudos o vivían en unión libre; 80.4% de los individuos residían en un municipio urbano; la distribución porcentual de los casos por tamaño de la localidad se muestra en la **Figura 1**.

La tasa de mortalidad por melanoma en México en el periodo estudiado fue de 50.36 por cada 10,000 fallecimientos. La Ciudad de México mostró la tasa más alta (87.32), mientras Colima tuvo la menor (20.63), la distribución geográfica por entidad se muestra en la **Figura 2**.

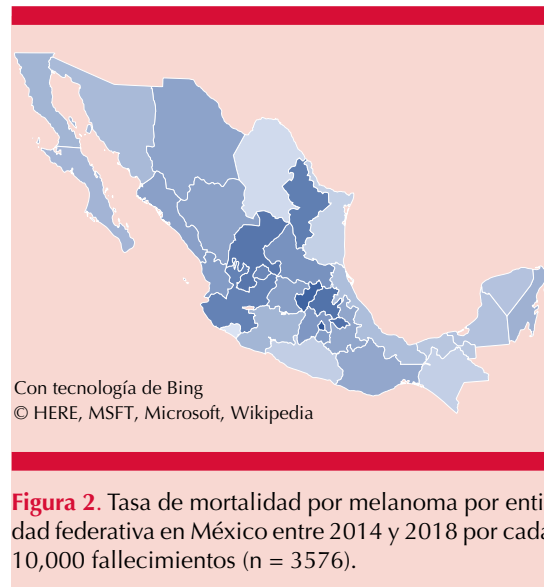


Figura 2. Tasa de mortalidad por melanoma por entidad federativa en México entre 2014 y 2018 por cada 10,000 fallecimientos ($n = 3576$).

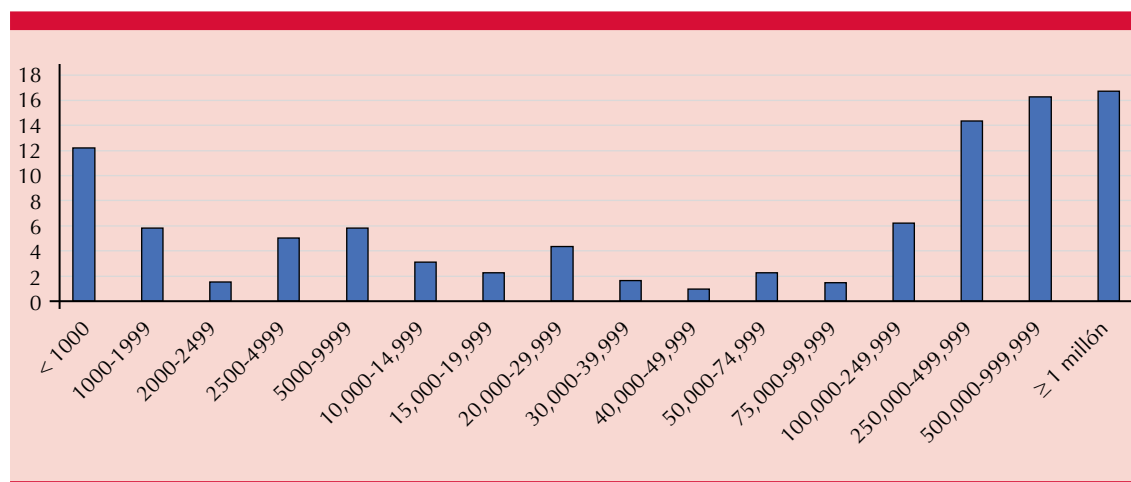


Figura 1. Distribución de los casos de mortalidad por melanoma de acuerdo con el tamaño de la localidad de residencia del fallecido –por número de habitantes– en México entre 2014 y 2018 ($n = 3576$).

En relación con el lugar de ocurrencia de la muerte, 63% de las defunciones ocurrieron en el hogar, mientras que 27% ocurrió en las instituciones de afiliación de los fallecidos. La distribución por institución de derechohabiente de los fallecidos se muestra en la **Figura 3**.

En cuanto al tipo de melanoma del cual derivó la muerte, en 78.6% de los casos no se especificó la localización del melanoma primario, 8.4% inició en los miembros inferiores, en 4.6% de los casos se localizó en la cabeza y el cuello, mientras que 3.3% ocurrió en la región de la cara y en 1.8% en el tronco.

En cuanto a los indicadores de población, agrupados por entidad, en correlación con

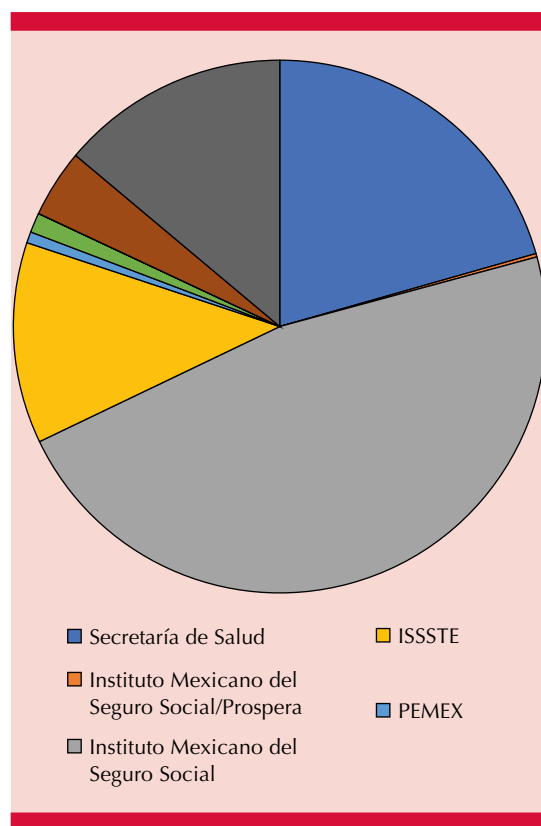


Figura 3. Distribución de los casos de mortalidad por melanoma en México entre 2014 y 2018 de acuerdo con la afiliación del fallecido.

la mortalidad por melanoma en México, el **Cuadro 1** muestra la correlación directa estadísticamente significativa entre la mortalidad por melanoma y el número de establecimientos de salud, así como una correlación inversa entre la edad al momento de la muerte y el diagnóstico de melanoma, lo que indica menor esperanza de vida en los pacientes con melanoma, comparados con la esperanza de vida de la entidad de ocurrencia.

Si bien en la prueba de comparación de proporciones se identificó que el porcentaje de individuos que recibía atención médica al momento de la muerte fue estadísticamente más alto en los municipios urbanos (81.71 ± 0.68) al compararlos con los rurales (67.95 ± 0.34 , $p = 0.01$), también se identificó que la edad de muerte fue significativamente mayor en los municipios rurales (68.24 ± 0.32) al compararlos con los urbanos (65.28 ± 0.68 ; $p < 0.001$). En el modelo de regresión que explica la asociación de la probabilidad de haber recibido asistencia médica al fallecimiento y los indicadores de la entidad de residencia del fallecido, se identificó que los pacientes casados, residentes de área urbana y con empleo fueron significativamente más propensos a recibirla, tal como se muestra en **Cuadro 2**.

DISCUSIÓN

El mayor número de casos de muertes por melanoma ocurrió en el Estado de México, la Ciudad de México y Jalisco, que coinciden entre las principales metrópolis del país.⁹

La mortalidad por melanoma resultó ser proporcionalmente mayor en los estados de México con mayor población urbana. La Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN) reportó que en México esta neoplasia se incrementó casi 500% en los últimos años, ocupando el tercer lugar en los cánceres de

Cuadro 1. Correlación entre la mortalidad por melanoma en cada entidad de México y los indicadores de población entre 2014 y 2018

Indicador de la entidad	Parcial	Semiparcial	Significación (p)
Unidades de salud privadas	0.898	0.847	0.0000
Población > 3 años que habla lengua indígena	-0.212	-0.180	0.2790
Esperanza de vida	0.422	0.386	0.0252
Afiliación a servicios de salud	-0.148	-0.062	0.4516
Grado de urbanización (calles y vías)	0.341	0.150	0.0756

Cuadro 2. Asociación entre la asistencia médica al momento del fallecimiento y las características sociodemográficas de los pacientes que fallecieron a causa de melanoma entre 2014 y 2018 (n = 3576)

Asistencia médica	Razón de momios	Error estándar	z	p > z	Intervalos de confianza a 95%	
Estado civil casado	1.11	0.05	2.08	0.037	1.01	1.22
Área urbana	1.87	0.33	3.57	0.000	1.33	2.64
Sexo masculino	0.79	0.15	-1.25	0.210	0.55	1.14
Edad	1.00	0.01	0.53	0.598	0.99	1.01
Ocupación laboral	0.92	0.03	-2.38	0.018	0.86	0.99
Escolaridad básica	1.77	0.38	2.64	0.008	1.16	2.69

piel. La observación epidemiológica según el Registro Nacional de Neoplasias Malignas en 2011 reportó mayor incidencia en la Ciudad de México, Jalisco y Monterrey, con 1.01 casos por cada 100,000 habitantes, siendo de acorde la incidencia del norte con la del centro del país. Esta incidencia se ha triplicado en la población de raza blanca durante los últimos 20 años. Si tomamos en cuenta la distribución de habitantes de raza blanca en zonas urbanas, podría correlacionarse con el mayor número de casos observados en este estudio en el Estado de México, la Ciudad de México y Jalisco.¹⁰⁻¹²

El principal factor de riesgo de cáncer de piel en todo el mundo es la exposición a rayos ultravioleta (UV). Si bien la causa del melanoma es multifactorial, la exposición a rayos UV provenientes del sol es el factor de riesgo más asociado con la aparición de la enfermedad. Sin embargo, la exposición intermitente a rayos UV, contrario

a lo que se esperaría, tiene mayor repercusión que una exposición prolongada.¹³⁻¹⁶

Un estudio realizado en México durante el periodo 2009-2013 demostró que la Ciudad de México tiene la máxima radiación UV anual en todo el país y que el promedio de exposición de la población, particularmente blanca, es intermitente con un promedio de una hora, por lo que no podría descartarse que ello se tradujera de algún modo en la alta mortalidad por melanoma en esa región.^{17-19.}

Estudios previos han encontrado que la escolaridad baja se asocia con mayor probabilidad de subestimar el riesgo de melanoma o pasar por alto su atención. Este fenómeno podría, al menos en parte, explicar en cierto grado la alta frecuencia de escolaridad baja entre los individuos fallecidos a causa de melanoma en México.⁷

CONCLUSIONES

El melanoma es un padecimiento oncológico que afecta predominantemente a los mexicanos que habitan en medio urbano, con repercusión en su esperanza de vida en comparación con la de referencia y, si bien afecta a uno y otro sexo, las mujeres son más proclives a fallecer por esta causa. Los pacientes que fallecieron en México a causa de melanoma entre 2014 y 2017 fueron en su mayoría afiliados a alguna institución de salud; sin embargo, residir en medio urbano y la abundancia de centros de salud privados se asoció con mayor probabilidad de haber recibido asistencia médica. El melanoma de párpados se asoció con muerte a edad más temprana, mientras que la muerte por melanoma de labios ocurrió a edad más avanzada.

REFERENCIAS

- Güemez, M. Plascencia, A. Graniel, M. Rosado, K. Epidemiología del cáncer de piel en el Centro Dermatológico de Yucatán durante 2012. *Dermatol Rev Mex* 2015;59:9.
- Casariago, Z. Baudo, J. Trabajo de revisión: melanoma. *Av Periodon Implantol* 2004;16:157.
- Gallegos, J. Nieweg, O. Melanoma cutáneo (MC): diagnóstico y tratamiento actuales. *Gac Med Mex* 2014;2:175.
- Guy G, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC. Vital signs: Melanoma incidence and mortality trends and projections — United States, 1982–2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:591.
- Visscher M. Skin color and pigmentation in ethnic skin. *Facial Plast Surg Clin N Am* 2017;25:119.
- Rastrelli M, Tropea S, Riccardo C, Alaibac M. Melanoma: Epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In vivo* 2011;28:1005.
- Pollitt RA, Swetter SM, Johnson TM, Patil P, Geller AC. Examining the pathways linking lower socioeconomic status and advanced melanoma. *Cancer* 2011;118(16):4004-4013. DOI: 10.1002/cncr.26706.
- Ortiz-Hernández L, Ayala C, Pérez D. Posición socioeconómica, discriminación y color de piel en México. *Perf Latinoam* 2018;26:215. doi: 10.18504/pl2651-009-2018.
- Garza G, Schteingart M. Los grandes problemas de México. Desarrollo Urbano y Regional. El Colegio de México, 2010;189-192.
- Calderón L, Peniche A, Fierro L, Montes de Oca G, et al. Melanoma cutáneo: 12 años de experiencia. *Dermatol Rev Mex* 2017;61:179.
- Orendain N, Ramos M, Ruiz A, Sánchez L, et al. Melanoma en la práctica privada en México: un diagnóstico oportuno. *Dermatol Rev Mex* 2015;59:89.
- Sánchez A, Hidalgo G, Casados R, Rodríguez R, et al. Cáncer de piel. Epidemiología y variedades histológicas, estudio de cinco años en el noreste de México. *Dermatol Rev Mex* 2016;60:106.
- Sample A, Ying Y. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2018;34:13. DOI: 10.1111/phpp.12329.
- Castanedo J, Torres B, Portales B, Martínez K, et al. Análisis de la radiación solar ultravioleta acumulada en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2016;54:26.
- Jurado F, Medina A, Gutiérrez R, Ruiz J. Prevalencia del cáncer de piel en tres ciudades de México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011;49:253.
- Gandini S, Montella M, Ayala F, Benedetto L, Rossi C, et al. Sun exposure and melanoma prognostic factors. *Oncology Lett* 2016;11:2706. doi: 10.3892/ol.2016.4292.
- Castanedo J, Torres B, Sobrevilla S, Ehnis A, et al. Estimación del tiempo de exposición solar para quemadura en población mexicana. *Gac Med Mex* 2012;148:243.
- Arellano I, Alcalá D, Barbara J, Carlos B, et al. Recomendaciones clínicas para la fotoprotección en México. *Dermatología CMQ* 2014;12:243.
- Armstrong B, Cust A. Sun exposure and skin cancer, and the puzzle of cutaneous melanoma: A perspective on Fears et al. Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States *American Journal of Epidemiology* 1977. *Cancer Epidemiol* 2017;48:147. DOI: 10.1016/j.canep.2017.04.004.

Fragmentación de ADN y cambios en la expresión de las proteínas Hsp70, Hsp90 y P53 en la piel de ratones BALB/c expuestos a luz ultravioleta UV (UVA, UVB, UVC)

DNA fragmentation and changes in the expression of Hsp70, Hsp90 and P53 proteins in the skin of BALB/c mice exposed to ultraviolet UV light (UVA, UVB, UVC).

Maricela Olarte-Saucedo,¹ David Alejandro García-López,² Jennifer Ortiz-Letechipia,³ Azucena Palafox-Herrera,⁴ Rosa Gabriela Reveles-Hernández,⁵ María Argelia López-Luna,⁶ Carlos Fernando Arechiga-Flores,⁷ Rómulo Bañuelos-Valenzuela,⁷ Sergio Hugo Sánchez-Rodríguez⁵

Resumen

OBJETIVO: Analizar cambios en la expresión de Hsp70, Hsp90, p53 y la fragmentación de ADN en células de piel de ratón BALB/c expuestos a radiación UVA, UVB y UVC, así como la posible disminución del daño cutáneo utilizando los antioxidantes superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GSH-Px) y catalasa (CAT) por vía tópica.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio experimental básico efectuado de marzo de 2016 a febrero de 2019, en el que ratones BALB/c fueron expuestos a radiación UVA, UVB y UVC durante 30, 60 y 90 minutos, se obtuvieron extractos de piel. Las proteínas se caracterizaron por SDS-PAGE y Western-blot y se inmunodetectaron con anticuerpos monoclonales. Se evaluó la integridad del ADN mediante electroforesis en geles de agarosa.

RESULTADOS: Se observaron cambios en la morfología de la piel expuesta a luz UV, la Hsp70 y Hsp90 modificaron su expresión por luz UV (UVA, UVB, UVC) a los distintos tiempos de exposición, lo mismo sucedió con p53 donde su expresión se incrementó a 30 y 60 minutos de exposición. Al utilizar una crema con antioxidantes disminuyó levemente la expresión de Hsp70 y Hsp90, mientras que p53 aumentó. El ADN se fragmentó principalmente con luz UVB y UVC.

CONCLUSIÓN: La luz UV genera estrés celular modificando la expresión (incremento) de las proteínas Hsp70, Hsp90 y p53. Asimismo, se observa la fragmentación del ADN debido a luz UV.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de piel; radiación UV; fragmentación de ADN; p53.

Abstract

OBJECTIVE: To analyze changes in the expression of Hsp70, Hsp90, p53 and DNA fragmentation in BALB/c mouse skin cells exposed to UVA, UVB and UVC radiation, as well as the decrease in skin damage using the antioxidants superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and catalase (CAT) topically.

MATERIAL AND METHOD: A basic experimental study was done from March 2016 to February 2019 in which BALB/c mice were exposed to UVA, UVB and UVC radiation for 30, 60 and 90 minutes, skin extracts were obtained. The proteins were characterized by SDS-PAGE and Western-blot, and immunodetected with monoclonal antibodies. The DNA was evaluated for its integrity by electrophoresis in agarose gels.

RESULTS: Changes in the morphology of the skin exposed to UV light were observed, Hsp70 and Hsp90 modified their expression by UV light (UVA, UVB, UVC) at different

¹ Estudiante de Doctorado. Unidad Académica de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

² Maestría en Producción Animal y Zonas Áridas. Unidad Académica de Ciencias Biológicas.

³ Maestría en Ciencias Nucleares. Unidad Académica de Ciencias Biológicas.

⁴ Químico farmacéutico biólogo. Unidad Académica de Ciencias Químicas.

⁵ Profesor investigador. Unidad Académica de Ciencias Biológicas.

⁶ Profesor investigador. Unidad Académica de Ciencias Químicas.

⁷ Profesor investigador. Unidad Académica de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, México.

Recibido: agosto 2019

Aceptado: septiembre 2019

Correspondencia

Sergio Hugo Sánchez Rodríguez
smck@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Olarte-Saucedo M, García-López DA, Ortiz-Letechipia J, Palafox-Herrera A y col. Fragmentación de ADN y cambios en la expresión de las proteínas Hsp70, Hsp90 y P53 en la piel de ratones BALB/c expuestos a luz ultravioleta UV (UVA, UVB, UVC). Dermatol Rev Mex. 2020 mayo-junio;64(3):255-269.

exposure times, this was also the case with p53, where its expression increased at 30 and 60 minutes of exposure. By using a cream with antioxidants discreetly decreased the expression of Hsp70 and Hsp90, while p53 increased. The DNA was fragmented mainly with UVB and UVC light.

CONCLUSIONS: UV light generates cellular stress modifying the expression (increase) of Hsp70, Hsp90 and p53 proteins. Also, the fragmentation of DNA was observed, due to UV light.

KEYWORDS: Skin cancer; UV radiation; DNA fragmentation; p53.

ANTECEDENTES

La exposición a la radiación solar es el factor más importante de riesgo de la aparición de cáncer cutáneo, del que la radiación UV es el principal factor etiopatogénico. El sistema que más nos protege de la radiación UV en la Tierra es la capa de ozono, aunque existe deterioro en el grosor de ésta,¹ por lo que los efectos carcinogénicos de la radiación UV pueden atribuirse a esto y a la exposición exagerada al sol.²

La luz UV es una parte de la energía radiante proveniente del sol que constituye la porción más energética del espectro electromagnético que incide en la superficie de la Tierra. De la radiación UV que recibimos, 95% corresponde a UVA y solo 5% a la UVB, la UVC no llega a la superficie terrestre. La luz UVA envejece a las células de la piel y puede dañar el ADN a largo plazo. La UVB induce la aparición de eritema, edema, quemaduras en la piel, hiperplasia, inmunosupresión, daño en el ADN, fotoenvejecimiento y melanogénesis.³ La luz UVB es absorbida directamente por el ADN generando mutaciones, como: dímeros de ciclobutano de pirimidina (que pueden ser timina-timina, seguidos de citosina-timina y en menor proporción dímeros citosina-citosina) así como las transversiones citosina-citosina a timina-timina, denominadas mutaciones de huellas dactilares

UVB. Si estos cambios no son reparados, las mutaciones persisten a través de las subsecuentes subdivisiones causando células precancerosas actínicas, queratosas, así como células basales escamosas, carcinomas y melanomas.⁴ Asimismo, la luz UVC en células de mamíferos es absorbida por las proteínas, particularmente por los enlaces peptídicos y otras biomoléculas alterando su conformación,⁵ además, el daño producido por la luz UVC es 140 veces más elevado que los daños oxidativos de purinas, 280 veces más que los oxidativos de pirimidinas y 550 veces más que los sitios abásicos en el ADN con respecto a la luz UVA y UVB.³

La luz UV induce indirectamente daño oxidativo por la formación de especies reactivas de oxígeno (EROs), por transferencia de cargas de cromóforos endógenos excitados; estas modificaciones son rupturas de cadenas simples y dobles (SSBs y DSBs, respectivamente) que a su vez disminuyen las concentraciones de enzimas antioxidantes⁶ y la capacidad de reparar los procesos oxidativos en biomoléculas como el ADN, lípidos y proteínas, por ende, provoca envejecimiento celular, cáncer, procesos inflamatorios, entre otras alteraciones.⁷

Para contrarrestar el efecto nocivo de las EROs, los organismos aerobios cuentan con sistemas antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos.

Los enzimáticos disminuyen la concentración intracelular de radicales libres, entre éstos destacan glutatión peroxidasa (GSH-Px), catalasa (CAT) y superoxidodismutasa (SOD). De igual manera, los antioxidantes no enzimáticos lipofílicos (la vitamina E o α -tocoferol, ubiquinol y la ubiquinona) e hidrofílicos (vitamina C o ácido ascórbico y ácido dehidroascórbico) actúan de manera similar y mantienen concentraciones más altas en la epidermis con respecto a la dermis.⁸

Las células de la piel también tienen un grupo de proteínas que ayudan a amortiguar el estrés, éstas son las proteínas de estrés calórico (Hsp) que en condiciones normales ayudan al plegamiento de las proteínas, participan en los procesos de transporte a través de membranas, así como a su integración a diversos orgánulos. Una proteína de estrés importante es la Hsp70, actúa como chaperona y juega un papel importante en la homeostasia de proteínas en la célula,⁹ así como la Hsp90, que se relaciona con receptores de hormonas esteroideas en la regulación de su actividad biológica;¹⁰ además, tiene interés considerable como diana oncogénica porque las células tumorales y las proteínas oncogénicas dependen en gran medida de su actividad.¹¹ En diferentes procesos de estrés como choque térmico, exposición a metales pesados, a especies reactivas de oxígeno, a radiación como la luz ultravioleta, entre otros, estas proteínas se sobreexpresan para recuperar la homeostasia celular al renaturalizar proteínas o al inducir su destrucción cuando son dañadas.¹² Se ha investigado que existe relación directa entre la dosis de luz UV recibida y la expresión de Hsp70 en células humanas de la piel,¹³ así como por exposición a luz UVB en piel y córneas de ratón,^{14,15} de la misma manera para Hsp90 en células HeLa y HEK293 T,¹⁶ y células sanguíneas.¹¹

Respecto al daño al ADN por exposición a luz UV, la célula puede activar mecanismos

homeostáticos de reparación a través de la proteína p53 para la corrección al ADN o, bien, si el daño es mayor e irreparable, activa la muerte celular por apoptosis.¹⁷ La proteína p53 es activada por diversas señales de estrés. Entre sus funciones están la regulación de genes, recombinación de ADN, inducción de la apoptosis, en los procesos de reparación del ADN, la segregación cromosomal y la senescencia celular.¹⁸ La mutación de p53 se relaciona en más de 50% del cáncer presente en los seres humanos.¹⁹⁻²¹ Cuando existe una mutación en el gen p53, la vía protectora de la célula fracasa, ocurriendo la transformación neoplásica.²² Se ha encontrado relación directa respecto a la sobreexpresión de p53 y exposición a luz UV en células de la piel.²³⁻²⁵ En más de 90% de los melanomas no malignos p53 se encuentra mutado¹⁸ y en 90% de los carcinomas epidermoides cutáneos expresan mutaciones de p53, frente a 70% de las queratosis actínicas y 50% de los carcinomas basocelulares.²⁶

Por lo antes expuesto, y para entender mejor la respuesta homeostática de la piel por exposición a la luz ultravioleta, el objetivo de este estudio fue analizar cambios morfológicos de la piel, la expresión de Hsp70, Hsp90, p53 y la fragmentación de ADN en células de piel de ratón BALB/c expuestos a radiación UVA, UVB y UVC, así como también la posible disminución del daño cutáneo utilizando los antioxidantes superóxido-dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GSH-Px) y catalasa (CAT) por vía tópica.

MATERIAL Y MÉTODO

Animales experimentales

Como modelo experimental se usaron ratones machos de la cepa BALB/c (n = 12), de 12 semanas de edad con peso comprendido entre 24 y 26 g, se distribuyeron en cuatro grupos experimentales de tres ratones cada uno. Para

cada ensayo a evaluar se hicieron tres repeticiones, lo que dio un total de 16 unidades experimentales.²⁷ Los animales se mantuvieron separados en jaulas de plástico independientes, en un bioterio en condiciones controladas de temperatura (18-23°C), luz (con ciclos de luz-oscuridad de 12 horas) y humedad (50-60%). Los ratones fueron monitoreados diariamente, alimentados e hidratados con agua purificada *ad libitum*.

Irradiación con luz UV (UVA, UVB, UVC)

Se utilizaron grupos de tres ratones BALB/c para cada condición, todos los ratones fueron rasurados por la parte dorsal 24 horas antes del ensayo (rasuradora Andis ProClip, Modelo AGC), un lote de ratones se utilizó como control que no fue irradiado con luz UV, otro lote fue expuesto a radiación UVA (365 nm), otro con radiación UVB (302 nm) y un último con radiación UVC (254 nm) por tiempos de exposición de 30, 60 y 90 minutos para cada tipo de luz UV. La lámpara de UV se colocó a 30 cm del dorso del animal. La dosis recibida de radiación UV (UVA, UVB y UVC) fue de: 212.4 J/cm² para 30 minutos, 424.8 J/cm² para 60 minutos y 637.2 J/cm² para 90 minutos.^{27,28} Después de irradiar los ratones, éstos se sacrificaron por desnucamiento. Todos los procedimientos realizados a los animales fueron aprobados por el comité de Bioética de la Unidad Académica de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma de Zacatecas.

Estudio histopatológico

Se obtuvo la piel de ratón BALB/c del grupo control (C) y los grupos expuestos a radiación UV, el tejido se procesó por la técnica histológica

mediante bloques de parafina, posteriormente se tiñeron con hematoxilina y eosina.²⁹

Irradiación UVB más la aplicación de crema tópica con antioxidantes (CAT, SOD, GSH-px)

Para analizar si un antioxidante aplicado de manera exógena a la piel de los ratones tiene efecto protector visto por cambios de la expresión de algunas proteínas, a los ratones (n = 4) se les aplicó una crema con antioxidantes de manera tópica 30 minutos antes de irradiarlos, esta fase se realizó con un hisopo estéril, untando con movimientos suaves hasta cubrir la mayor superficie posible del cuerpo a irradiar, posteriormente se sometieron a irradiación bajo el protocolo mencionado para UVB. Después de la irradiación, los ratones se sacrificaron por desnucamiento.

Formulación de la crema protectora

Se formuló la crema con antioxidantes: glutatión peroxidasa (bovine erythrocytes G6137-100UN Sigma-Aldrich®), superóxido dismutasa (bovine liver S8160-15KU Sigma-Aldrich®) y catalasa (bovine liver C9322-1G Sigma-Aldrich®). Se preparó la crema base con 2.5 mL de aceite mineral, 1 g de ácido esteárico, 1 g de vaselina, 0.2 mL de trietanolamina, 5 mL de agua destilada y 0.15 mg de cada una de las enzimas diluidas en 100 µL de PBS de pH 7. Se colocó en un vaso de precipitado el aceite mineral y el ácido esteárico a baño maría a temperatura de 75°C, en otro vaso se preparó con agua la trietanolamina a baño maría a temperatura de 75°C. Posteriormente se mezclaron los contenidos de los vasos y se agregó la glicerina y cada una de las enzimas mezclando a temperatura de 25°C hasta obtener el cremado. La crema se colocó en envases de plástico estériles y se almacenó hasta su uso en el ultracongelador a -70°C.

Obtención de piel de ratones BALB/c y cuantificación de proteínas

Se obtuvo la piel por el método de disección con el fin de obtener un extracto antigénico para los ensayos de Western blot y análisis de ADN. Por separado, una fracción de la piel obtenida de los ratones control y otra fracción de los sometidos a irradiación, se les añadió 1 mL de buffer de lisis, que está compuesto de tritón X-100 a 1%, NaCl 140 mM, EDTA 1 mM, Tris-HCl 10 mM con pH de 7.6, inhibidor de proteasas 1 mM (PMSF; P-7626, Sigma Chemical Co, St Louis MO, Estados Unidos) y 10 µL de un coctel inhibidor de proteasas (11697498001, Roche). Las muestras de piel con buffer de lisis se mantuvieron en hielo y se homogenizaron utilizando un equipo IKA (Ultra-Turrax® T181351). El lisado se centrifugó por 10 minutos a 14,000 rpm, el sobrenadante se recuperó y se determinó la concentración de proteínas mediante la técnica descrita por Bradford en 1976.³⁰ Posteriormente para cada muestra se caracterizaron 20 µg de proteína por electroforesis en geles de poliacrilamida (PAGE-SDS) a 7.5%, de acuerdo con la técnica descrita por Laemmli en 1970.³¹

Western blot e inmunodetección con anticuerpos monoclonales

Las proteínas separadas en los geles SDS-PAGE se transfirieron a membrana de nitrocelulosa (RPN303C, Amersham Laboratories, Buckinghamshire, Inglaterra), como describió Towbin en 1979.³² Se comprobó la existencia de proteínas en la membrana al teñirlas con rojo Ponceau, se lavaron las membranas con agua destilada para desteñirlas. Posteriormente éstas se sometieron a un bloqueo de lugares inespecíficos con una solución PBS-leche (caseína) a 3% por 24 horas. Bloqueadas las membranas se procedió a la inmunodetección con anticuerpos monoclonales específicos anti Hsp70 (W27: sc-24, Santa Cruz Biotechnology, Inc.) dilución

1:500, anti Hsp90 (CN-17: sc-1055 Santa Cruz Biotechnology, Inc.) y anti p53 (13-4100; Invitrogen, Estados Unidos) dilución 1:500 durante 1 h, después se procedió a realizar seis lavados intercalados con PBS y PBS-Tween a 3%, para después incubar con un segundo anticuerpo anti-IgG de ratón conjugado con peroxidasa por una hora. Por último se realizaron otros seis lavados con PBS y PBS-Tween a 3%.

La unión antígeno-anticuerpo se observó mediante colorimetría usando una solución de diaminobencidina a 0.1% activada con peróxido de hidrógeno, se observó la aparición de bandas de color marrón sobre las membranas de nitrocelulosa. Asimismo, se utilizó el método de detección por quimioluminiscencia (ECL, Prime Western Blotting Detection Reagent, RPN22342). Mediante un equipo densitométrico (ChemiDoc™ XRS+, Mod Universal Hood II, Imagen Lab™ Software), con el fin de visualizar y cuantificar la proteína.

Análisis de la integridad del ADN genómico

Para extraer el ADN genómico se utilizó la técnica específica del reactivo (ADNzol® Regent de GibcoBRL 10503-027). Cada muestra biológica de piel se trituró con nitrógeno líquido en un mortero mezclado con el reactivo ADNzol®, posteriormente el ADN genómico se precipitó mediante etanol absoluto. Tras un lavado con etanol (75%), el ADN se disolvió en NaOH 8 mM para resuspenderlo. Una vez aislado el ADN se prosiguió a realizar la cuantificación de éste por espectrofotometría (260 nm) utilizando un sistema (Nanodrop Lite® de Thermo Scientific) para posteriormente realizar el corrimiento del ADN en geles de agarosa y evaluar su integridad.³³ Para realizar la electroforesis del ADN, se prepararon geles a 0.8% de agarosa en buffer TAE (tris ácido etilendiamin tetracético 5 M pH8), a los que se les adicionó bromuro de etidio para observar el ADN, posteriormente se prepararon las muestras

con buffer de carga y se colocaron en el gel junto con el marcador de peso molecular de ADN, se corrieron las muestras aproximadamente una hora a 80 volts. Al finalizar esto se prosiguió a generar imágenes digitales y observarlas en un fotodocumentador (ChemiDoc™ XRS+, Mod Universal Hood II, Imagen Lab™ Software) para evaluar su integridad.³³ La integridad o degradación del ADN pudo evaluarse utilizando el siguiente criterio: si el ADN está íntegro, debe observarse una banda estrecha cercana al pozo en que se colocó la mezcla de ADN. Si está fragmentado, se observará una banda de más de 1 cm de ancho con un sendero luminoso en el carril de la muestra en forma de cola de cometa.³³

Análisis estadístico

Para determinar la significación de las diferencias en las muestras extraídas de los animales modelo ratón irradiadas, no irradiadas y con ungüento, los valores de las variables dependientes: Hsp70, P53 y Hsp90 se analizaron mediante un análisis paramétrico de variancia ANOVA, donde las variables independientes fueron el nivel de radiación, tiempo de radiación y el ungüento.

Para medir y comparar las alteraciones causadas en la piel de los ratones, así como la integridad de ADN, éstas fueron evaluadas por un análisis no paramétrico Wilcoxon, donde las variables independientes serán nivel de radiación, el tiempo de radiación y el ungüento, seguido de una prueba de Dunnett de comparación múltiple para establecer la significación estadística. Los datos obtenidos se analizaron por SAS (SAS, 2010).

RESULTADOS

Cambios en la estructura de la piel de ratones BALB/c expuestos a radiación UV

Al analizar la piel sana (**Figura 1**), se observó en la epidermis el epitelio plano estratificado quera-



Figura 1. Corte histológico de piel de ratón BALB/c. Muestra la epidermis y parte de la dermis papilar sin alteraciones, piel sana. Técnica: parafina, hematoxilina-eosina, 40X.

tinizado, con polaridad celular, en la dermis se vio parte de la región papilar de tejido conectivo laxo areolar.

En la piel de ratones sometidos a radiación UV se observó nucleomegalia y binucleación en la epidermis, había focos con pérdida de la polaridad (**Figura 2A**). En la dermis se ve claramente edema trasudado y perivascular, filtrado inflamatorio moderado, acompañado por neutrófilos y eosinófilos, característico de una inflamación aguda, no se observó fibrosis (**Figura 2B y C**).

Expresión de la Hsp70 en la piel de ratón BALB/c expuesto a luz UVA, UVB y UVC

Para determinar si la luz UV induce estrés celular visto a través de la expresión de la proteína Hsp70, ratones BALB/c fueron expuestos a luz UV a diferentes tiempos. Se encontró que la Hsp70 se expresó en condiciones normales y se sobreexpresó en condiciones de estrés por radiación UVA, UVB y UVC. La expresión de Hsp70 se incrementó con radiación UVA a los 30, 60 y 90 minutos, con UVB a los 60 minutos y con UVC a los 90 minutos (**Figura 3**).

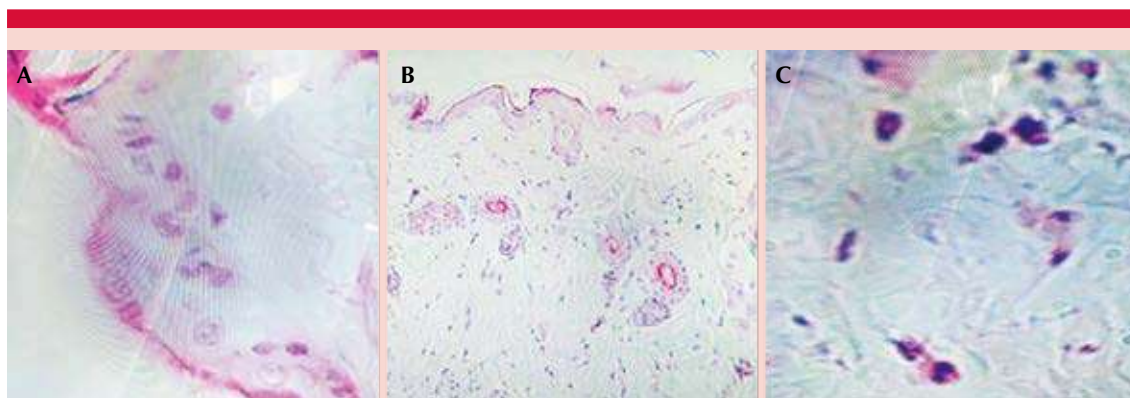


Figura 2. Piel de ratón BALB/c irradiada con radiación UV-B por 30 minutos. **A.** Pérdida de la polaridad del epitelio. **B.** Se señala filtrado inflamatorio moderado. **C.** Existencia de neutrófilos y eosinófilos en un proceso inflamatorio agudo. Técnica: parafina, hematoxilina-eosina (Ross y col., 2016).

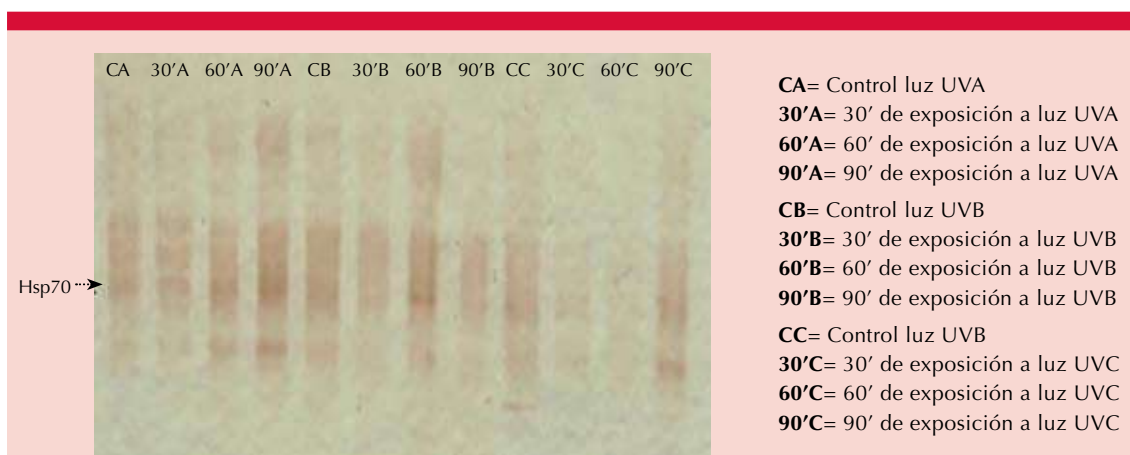


Figura 3. Expresión de la proteína Hsp70 en la piel de ratones BALB/c expuestos a radiación UV-A, UV-B y UV-C, a tiempos de 30, 60 y 90 minutos para cada tipo de radiación UV.

Expresión de la Hsp90 en la piel de ratón BALB/c expuesto a luz UVA, UVB y UVC

Asimismo, se determinó si la luz UV induce estrés celular visto a través de la expresión de la proteína Hsp90, donde ratones BALB/c se expusieron a luz UV a diferentes tiempos establecidos. Se encontró que la proteína Hsp90 se expresó en condiciones normales y se sobre-expresó en condiciones de estrés por radiación

UVA, UVB y UVC. La expresión de Hsp90 se incrementó con radiación UVA a los 30, 60 y 90 minutos con UVB a 30, 60 y 90 minutos y con UVC a 30 y 90 minutos (**Figura 4**).

Expresión de p53 de la piel de ratón BALB/c expuesto a luz UVA, UVB y UVC

También se determinó si la luz UV induce estrés celular visto a través de la expresión de la proteí-

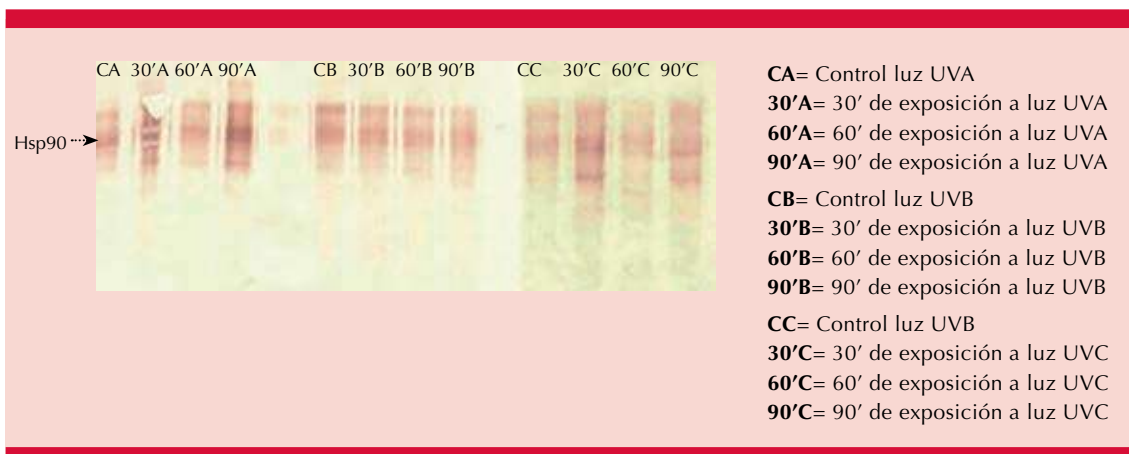


Figura 4. Expresión de la proteína Hsp90 en la piel de ratón BALB/c expuestos a radiación UVA, UVB y UVC, a 30, 60 y 90 minutos para cada tipo de radiación UV.

na p53, donde ratones BALB/c se expusieron a luz UV a diferentes tiempos. Se encontró que la proteína p53 se expresó en condiciones normales y se sobreexpresó en condiciones de estrés por radiación UVA, UVB y UVC. La expresión de p53 se incrementó con radiación UVA a los 30, 60 y 90 minutos con UVB a los 60 minutos y con UVC a los 30 y 90 minutos (**Figura 5**).

Fragmentación del ADN de la piel de ratón BALB/c expuesto a luz UVA, UVB y UVC

Como previamente observamos, la luz UVA, UVB y UVC induce estrés celular. Por lo anterior, se determinó si bajo estas condiciones, se encuentra dañado el ADN de las células, analizándolo mediante la fragmentación de esta molécula.

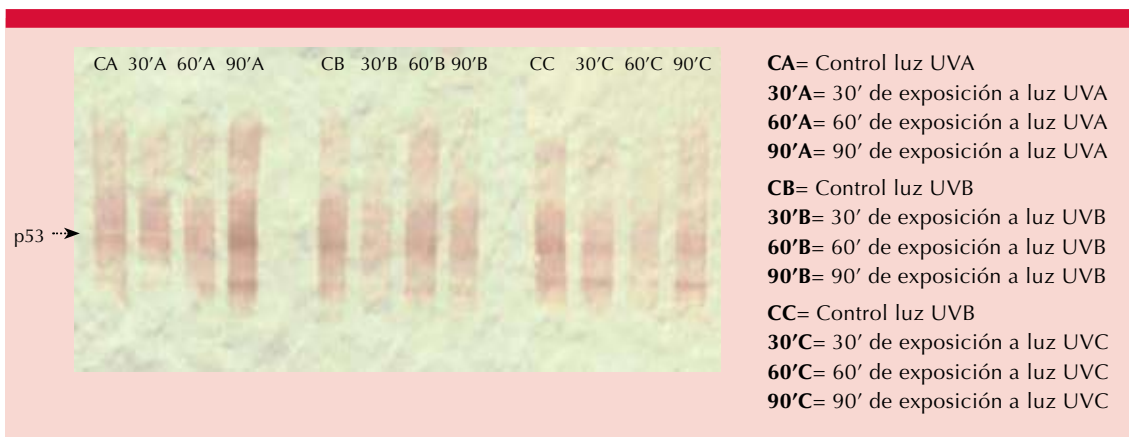


Figura 5. Expresión de la proteína p53 en la piel de ratones BALB/c expuestos a radiación UVA, UVB y UVC, a 30, 60 y 90 minutos para cada tipo de radiación UV.

Se encontró que la fragmentación del ADN se da en condiciones de estrés por radiación UVA, UVB y UVC. La fragmentación de ADN se observó principalmente con la radiación UVA a los 30 y 60 minutos, con UVB a los 30 y 90 minutos y con UVC a los 30 y 60 minutos (**Figura 6**).

Crema con antioxidantes aplicada a ratones expuestos a luz UV

Debido a que la luz UV induce daño celular visto a través de la fragmentación del ADN y aumento en la expresión de las proteínas p53, Hsp70 y Hsp90, en este trabajo se elaboró una crema protectora para luz UV que contiene moléculas neutralizantes de los radicales libres, como la glutatión peroxidasa (GSH-Px), superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT).

Para determinar si esta crema con antioxidantes reduce el daño por luz UV en los ratones BALB/c, éstos fueron expuestos solo a la luz UVB durante 30 minutos, porque observamos que a partir de este tiempo se empieza a incrementar la expresión de las proteínas y el daño en el ADN.

Se encontró elevación de la proteína Hsp70 y Hsp90 en la piel de ratón por exposición a radiación UV y disminución de ésta con la crema con antioxidantes (**Figuras 7 y 8**). Cuando se analizó la expresión de la proteína p53 bajo las condiciones mencionadas, se observó discreto incremento en su expresión utilizando la crema con antioxidantes y disminución sin antioxidantes (**Figura 9**).

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue determinar cambios morfológicos de la piel, la expresión de las proteínas Hsp70, Hsp90, p53 y la fragmentación del ADN en la piel de ratones BALB/c expuestos a la luz UV (UVA, UVB, UVC), así como la disminución del daño cutáneo utilizando los antioxidantes superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GSH-Px) y catalasa (CAT) por vía tópica.

Los resultados histopatológicos de la piel de ratón BALB/c expuestos a luz ultravioleta B por 30 minutos revelaron pérdida de la polaridad,

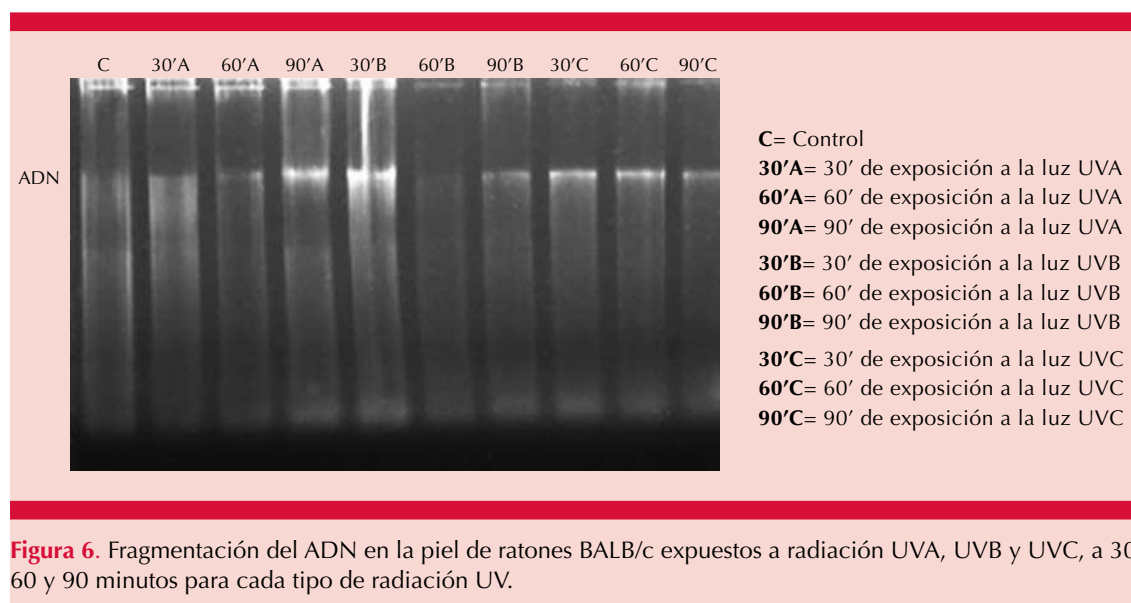


Figura 6. Fragmentación del ADN en la piel de ratones BALB/c expuestos a radiación UVA, UVB y UVC, a 30, 60 y 90 minutos para cada tipo de radiación UV.

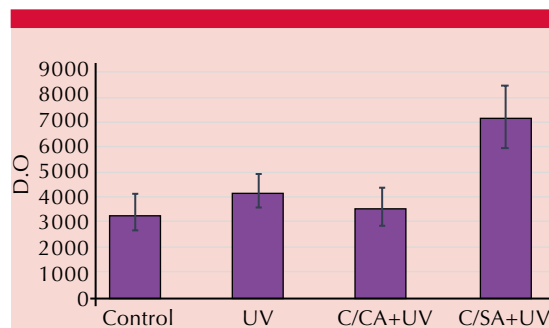


Figura 7. Expresión de la proteína Hsp70 en piel de ratón BALB/c. Se muestra la concentración de Hsp70 obtenida por densitometría (Bio-Rad®, Chemy-Doc). (C) control (piel no tratada). (UV) piel tratada con luz ultravioleta (302 nm) durante 30 minutos. (C/CA + UV) piel tratada con crema con antioxidantes por 30 minutos más luz UV por 30 minutos, (C/SA + UV) piel tratada con crema sin antioxidantes por 30 minutos más radiación ultravioleta por 30 minutos. Existe diferencia estadística entre las medias de densidad óptica ($p \leq 0.05$).

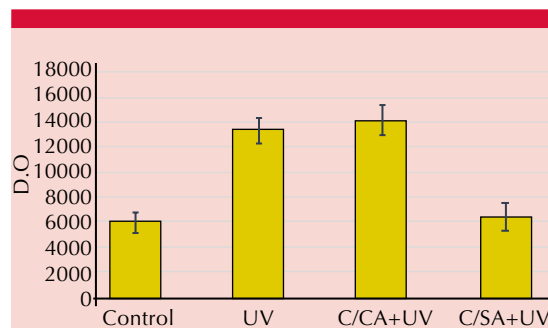


Figura 9. Expresión de la proteína p53 en piel de ratón BALB/c. Se muestra la concentración de p53 obtenida por densitometría (Bio-Rad®, Chemy-Doc). (C) control (piel no tratada). (UV) piel tratada con luz ultravioleta (302 nm) por 30 minutos. (C/CA + UV) piel tratada con crema con antioxidantes por 30 minutos más luz UV por 30 minutos, (C/SA + UV) piel tratada con crema sin antioxidantes por 30 minutos más radiación ultravioleta por 30 minutos. Existe diferencia estadística entre las medias de densidad óptica ($p \leq 0.05$).

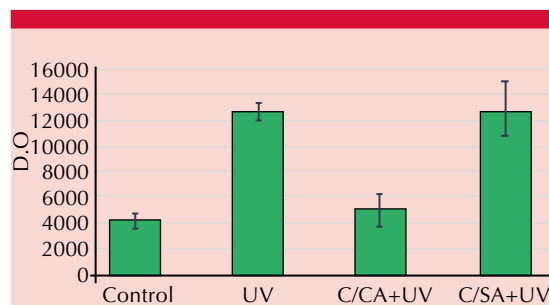


Figura 8. Expresión de la proteína Hsp90 en piel de ratón BALB/c. Se muestra la concentración de Hsp90 obtenida por densitometría (Bio-Rad®, Chemy-Doc). (C) control (piel no tratada). (UV) piel tratada con luz ultravioleta (302 nm) por 30 minutos. (C/CA + UV) piel tratada con crema con antioxidantes por 30 minutos más luz UV por 30 minutos, (C/SA + UV) piel tratada con crema sin antioxidantes por 30 minutos más radiación ultravioleta por 30 minutos. Existe diferencia estadística entre las medias de densidad óptica ($p \leq 0.05$).

nucleomegalia, binucleación en la epidermis e inflamación aguda en la dermis, no se logró observar fibrosis porque el sistema de reparación de tejidos es un proceso largo y el experimento se realizó en periodos cortos. Estos resultados son similares a los encontrados en trabajos previos³⁴ en los que la piel de ratones expuestos a luz UV mostró edema, eritema, aumento del grosor del estrato córneo e hiperplasia; otros investigadores³⁵ reportan hiperplasia epidérmica además de elasticidad de la piel disminuida al exponer ratones a campos de radiación UV.

Al determinar la expresión de la proteína Hsp70 en la piel de ratón BALB/c irradiada con luz UVA, UVB, UVC a diferentes tiempos, se encontró que la Hsp70 se expresó de manera basal en condiciones normales y se sobreexpresó en condiciones de estrés por exposición a radiación UV, cuyo incremento con UVA fue a los 30, 60 y 90 minutos, con UVB a los 60 minutos y con UVC a los 90 minutos. Estos resultados sugieren

que la piel de ratón, al exponerse a la radiación UV, sobreexpresa la proteína Hsp70 para mantener la homeostasia celular. Lo anterior va en concordancia con la función protectora de la Hsp70, ésta se sobreexpresa por estrés, tal como lo demuestran trabajos previos,³⁶ en los que células tumorales hepáticas, al ser expuestas a radiación UVC, tienen un efecto antiapoptótico por el incremento de la expresión de Hsp70. Asimismo, otros trabajos señalan que la proteína Hsp70 desempeña el papel de proteger a las células del estrés térmico y oxidativo,³⁷ por lo que su expresión se considera un bioindicador de estrés celular;^{9,38} en estudios anteriores también se demostró que, al exponer células de la piel a luz UV, la expresión de Hsp70 aumenta y tiene un efecto radioprotector,¹³ investigaciones recientes proporcionaron datos en los que la Hsp70 incrementa su expresión debido a su efecto citoprotector frente a la exposición a radiación UV en ratones.^{34,35} Sumado a lo anterior, otros trabajos han demostrado que en condiciones de estrés esta proteína se eleva para proporcionar protección a las proteínas celulares para promover la supervivencia de la célula o, bien, en casos extremos, si la célula muestra alteraciones irreparables, llevarla a la muerte celular.³⁹ Cuando se aplica la crema con los antioxidantes sobre la piel de los ratones y luego es irradiada con luz UV, se observa discreta disminución de la expresión de Hsp70, lo que nos hace suponer que los antioxidantes penetraron el estrato córneo de la epidermis y empezaron a neutralizar a los EROs, asimismo, se observa incremento de Hsp70 cuando se aplica la crema sin antioxidantes. Estudios anteriores⁴⁰ coinciden con nuestro trabajo, mismos que han demostrado que las células cuando son sometidas a condiciones de estrés por radiación UV, aumentan la producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) que pueden dañar a la célula, pero que pueden ser neutralizadas con antioxidantes y así evitar el daño.^{40,41} Otros autores han encontrado que la chaperona Hsp70 se expresa de manera

continua en la piel de ratón BALB/c, y que está presente en la epidermis y en la dermis, donde se expresa constitutivamente dentro de los queratinocitos⁴² y que en presencia de calor, estrés oxidativo, privación de glucosa y toxinas, actúan como citoprotectoras, impidiendo rutas apoptóticas, favoreciendo la supervivencia de las células bajo condiciones de estrés.⁴²

Al determinar la expresión de la proteína Hsp90 en la piel de ratón BALB/c cuando es irradiada con luz UV a diferentes tiempos, se encontró que la Hsp90 se expresó en condiciones normales y se sobreexpresó por radiación UVA a los 30, 60 y 90 minutos con UVB a 30, 60 y 90 minutos y con UVC a 30 y 90 minutos. Esta chaperona manifiesta un comportamiento similar en otros estudios realizados,¹¹ en los que se observa que al irradiar con luz UV carcinomas de células escamosas (CCE) de ratón, la Hsp90 se sobreexpresa y, al tratarlo con una crema tópica que contiene 17-[allylamino]-17-demethoxygeldanamycin (17AAG), disminuye su expresión con resultados prometedores para tratar el cáncer de piel con menos efectos tóxicos. Cuando se aplica la crema con los antioxidantes y radiación UV a la piel del ratón, se observa disminución en la expresión de la proteína Hsp90, lo que posiblemente indica que la crema neutraliza a los EROs, disminuye la oxidación celular y, por tanto, baja la expresión de la Hsp90; asimismo, cuando se utiliza una crema sin antioxidante, aumenta la expresión de la proteína Hsp90. Nuestros resultados infieren que la elevación de la Hsp90 da protección a la célula durante el estrés por exposición a luz UV.

Al determinar la expresión de la proteína p53 en la piel de ratón BALB/c cuando es irradiada con luz UV, se observa en ratones control una expresión basal de la proteína p53 y, al exponerlos a la radiación UV, se distingue el incremento en la expresión a medida que aumenta el tiempo de exposición (30, 60 y 90 minutos) en las diferentes

longitudes de onda utilizada (UVA, UVB, UVC). Debido a que el daño celular por exposición a luz UV es proporcional a la cantidad de energía recibida, la radiación UVA es menos energética por lo que necesita más tiempo para generar daño celular y poder hacer evidente la existencia de la proteína p53, por lo que la expresión de esta proteína se acentúa hasta los 90 minutos; por el contrario, al ser la luz UVC la más energética no requiere tanto tiempo de exposición para generar daño y se observó la sobreexpresión de p53 a partir de 30 minutos, disminuyendo su existencia a 60 y 90 minutos, lo que sugiere mayor daño celular con la posible activación del proceso de muerte celular. En el caso de la exposición a luz UVB, que es energéticamente intermedia, puede notarse mayor existencia de la proteína hasta 60 minutos, con disminución a 90 minutos, lo que sugiere que después de 60 minutos de exposición pudiera haber muerte celular debido a la no existencia de la proteína p53. La modificación en la expresión de p53 frente a agentes estresores físicos se ha observado en otros experimentos,⁴³ en los que al exponer queratinocitos y biopsias de piel a estrés térmico (calor) y radiación UVB, observaron incremento de la proteína p53; asimismo, encontraron que con calor más radiación UVB disminuyen las concentraciones de la proteína p53 y hay muerte celular, lo que sugiere que existe muerte celular por la baja expresión de la proteína p53;⁴³ en otros trabajos⁴⁴ se observó aumento de la proteína p53 en fibroblastos de embriones de ratón y células de melanoma amelanótico humano irradiadas con UVB, similar a lo encontrado por otros investigadores⁴⁵ en biopsias de piel humana con queratosis actínica y de ratones SKH-1 sin pelo expuestas a luz UV. Por otro lado, en estudios en los que se utilizó la radiación UV en conjunto con el frío sobre la piel, se observó aumento de EROs y de la producción de la proteína p53 y disminución de la apoptosis mediada por p53.^{46,47} Por lo anterior, en este estudio encontramos una relación directa entre la exposición a radiación UV y la expresión de p53 al generarse daño celular. Cuando se aplica

la crema con los antioxidantes y la piel del ratón BALB/c se expone a radiación UV, la expresión de la proteína p53 se sobreexpresa y disminuye cuando se expone con crema sin antioxidantes, lo que indica que la crema con los antioxidantes más la expresión de p53 ayudan a disminuir el daño inducido por la luz UV. Estos resultados coinciden con lo reportado por varios autores, que argumentan que la radiación ultravioleta genera especies reactivas de oxígeno en la piel que pueden oxidar ácidos nucleicos, proteínas y lípidos, ocasionando daño crónico y agudo en la piel, y la aplicación de antioxidantes disminuye ese daño.⁴⁸

De manera general, podemos decir que el uso de antioxidantes en este estudio no disminuye de manera significativa la expresión de las proteínas Hsp70, Hsp90 y p53 cuando la piel es expuesta a luz UV. Este resultado puede deberse a la poca estabilidad y tiempo de vida media de los antioxidantes, en específico la SOD, cuya actividad disminuye de manera importante después de recibir radiación UV, aumentando el estrés oxidativo y generando daño crónico en la piel.⁴⁸ Será importante implementar en trabajos futuros, el uso de nuevas nanotecnologías para ingresar los antioxidantes al estrato córneo de la epidermis, por ejemplo, el uso de las nanopartículas lipídicas que incrementan la hidratación de la piel y disminuyen la pérdida de agua con toxicidad y citotoxicidad bajas.⁴⁹

Los efectos que provoca la radiación UV en el ADN son diversos y tienen consecuencias desfavorables a corto, mediano y largo plazos.⁵⁰ En este trabajo se encontró fragmentación del ADN por exposición a radiación UVA a 30 y 60 minutos, con UVB a 30 y 90 minutos y con UVC a 30 y 60 minutos; estos resultados se relacionan con otros trabajos⁵¹ que encontraron que la luz UVB produce daño al ADN en piel de ratón, asimismo, se ha reportado daño al ADN en queratinocitos epidérmicos y en fibroblastos dérmicos humanos expuestos a luz UV.⁵²

CONCLUSIONES

En cortes histológicos, se observa un proceso inflamatorio en la piel de ratón BALB/c debido a la exposición con luz ultravioleta.

La luz UV induce incremento en la expresión de la proteína Hsp70, Hsp90 y p53 en la piel de ratones BALB/c. El incremento en la expresión de estas proteínas es proporcional al tiempo de exposición.

La luz UV induce daño al ADN visto a través de la fragmentación de esta molécula en la piel de ratones BALB/c.

Al utilizar una crema con o sin antioxidantes en la piel de ratones expuestos a luz UV, se observó disminución leve en la expresión de las proteínas Hsp70 y Hsp90, mientras que la expresión de la proteína p53 aumenta con antioxidantes y disminuye sin antioxidantes.

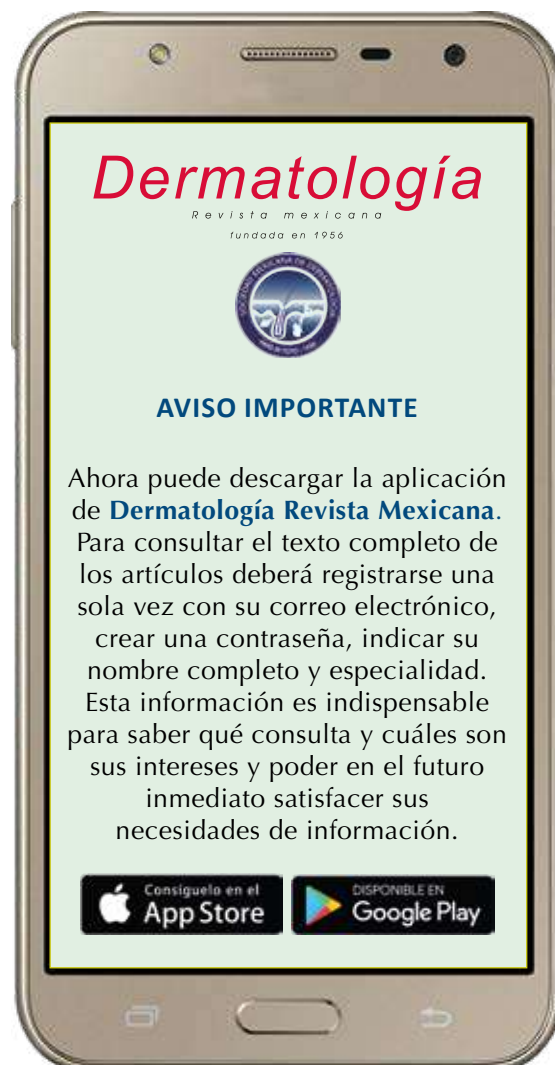
Por lo anterior, la radiación UV bajo sus diferentes longitudes de onda (UVA, UVB, UVC) genera estrés y daño celular en la piel, que aumenta de manera proporcional a la dosis de radiación recibida.

REFERENCIAS

- Molina MJ, Rowland FS. Stratospheric sink for chlorofluoromethanes: chlorine atom-catalysed destruction of ozone. *Nat Rev* 1974;249(5460):810-812.
- Sánchez CF. Consideraciones sobre la capa de ozono y su relación con el cáncer de piel. *Rev Med Chile* 2006;134:1185-1190.
- González-Púmariega M, Tamayo MV, Sánchez-Lamar Á. La radiación ultravioleta. su efecto dañino y consecuencias para la salud humana. *Tehoria* 2009;18(2):69-80.
- Burke KE. Mechanisms of aging and development—A new understanding of environmental damage to the skin and prevention with topical antioxidants. *Mech Aging Dev* 2018;172:123-130. doi: 10.1016/j.mad.2017.12.003.
- Narita K, Asano K, Morimoto Y, Igarashi T, Nakane A. Chronic irradiation with 222-nm UVC light induces neither DNA damage nor epidermal lesions in mouse skin, even at high doses. *PLoS one* 2018;13(7):e0201259. doi: 10.1371/journal.pone.0201259.
- Ferramola SAM, Sancovich HA. Interacciones de las radiaciones electromagnéticas y especies reactivas del oxígeno sobre la piel. *Rev Argent Dermatol* 2006;87(2):113-120.
- Hicks JJ, Torres-Ramos YD, Sierra-Vargas MP. Estrés oxidante. Concepto y clasificación. *Rev Endocrinol Nutr* 2006;14(4): 223-226.
- López LA, Aréchiga CF, Bañuelos R, Barbosa OY, Sánchez SH, Lazarova Z. Impacto del estrés oxidativo sobre las lesiones cutáneas causadas por radiaciones ionizantes / Impact of the oxidative stress on cutaneous lesions caused by ionizing radiations. *Mem Inst Invest Cienc Salud* 2012;8(1):89-99.
- Mayer MP. Hsp70 chaperone dynamics and molecular mechanism. *Trends Biochem Sci* 2013; 38(10):507-514. doi: 10.1016/j.tibs.2013.08.001.
- Pearl LH. The HSP90 molecular chaperone—an enigmatic ATPase [Abstract]. *Biopolymers* 2016;105(8):594-607. doi: 10.1002/bip.22835.
- Stankova K, Nikolov V, Boteva R. Hsp90 inhibitor geldanamycin as a radiation response modifier in human blood cells. *Dose Response* 2015;13(1):1-11. doi: 10.2203/dose-response.14-039.Stankova.
- Sarkar S, Roy S. A mini review on heat shock proteins (hsps): special emphasis on heat shock protein70 (hsp70). *IBS J Sci* 2017;(9):129-138.
- Roh BH, Kim DH, Cho MK, Park YL, Whang KU. Expression of heat shock protein 70 in human skin cells as a photoprotective function after UV exposure. *Ann Dermatol* 2008;20(4):184-189. doi: 10.5021/ad.2008.20.4.184.
- Lan CE, Wang YT, Lu CY, Fang AH, Wu CS. The effect of interaction of heat and UVB on human keratinocyte: Novel insights on UVB-induced carcinogenesis of the skin. *J Dermatol Sci* 2017;88(2):207-215. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.06.015.
- Lennikov A, Kitaichi N, Kase S, Noda K, Horie Y, Nakai A, Ohno S, Ishida SA. Induction of heat shock protein 70 ameliorates ultraviolet-induced photokeratitis in mice. *Int J Mol Med Sci* 2013;14(1): 2175-2189. doi: 10.3390/ijms14012175.
- Sekimoto T, Oda T, Pozo FM, Murakumo Y, Masutani C, Hanaoka F, Yamashita T. The molecular chaperone Hsp90 regulates accumulation of DNA polymerase η at replication stalling sites in UV-irradiated cells. *Mol Cell* 2010; 37(1):79-89. doi: 10.1016/j.molcel.2009.12.015.
- Lopez M, Anzola M, Cuevas SN, Aguirre JM, Martinez de Pancorbo M. p53, un gen supresor tumoral. *Gac Med Bilbao* 2001;98(1):21-27.
- Otto T, Sicinski P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2017;(17):93. doi: 10.1038/nrc.2016.138.
- Bai I, Zhu WG. p53: Structure, function and therapeutic applications. *J Cancer* 2006; (2): 141-153.

20. Goh AM, Coffill CR, Lane DP. The role of mutant p53 in human cancer. *J Pathol* 2011;(223):116-126. doi: 10.1002/path.2784.
21. Pirroli D, Alinovi CC, Capoluongo E, Satta MA, Concolino P, et al. Insight into a novel p53 single point mutation (G389E) by molecular dynamics simulation. *Int J Mol Sci* 2011;(12):128-140. doi: 10.3390/ijms12010128.
22. Wang J, Ouyang W, Li J, Wei L, Ma Q, Zhang Z, et al. Loss of tumor suppressor p53 decreases PTEN expression and enhances signaling pathways leading to activation of activator protein 1 and nuclear factor κ B induced by UV radiation. *J Cancer Res* 2005;65(15):6601-6611. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-4184.
23. Brash DE, Rudolph JA, Simon A, Lin GJ, McKenna HP, Baden AJ, et al. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88(22):10124-10128. doi: 10.1073/pnas.88.22.10124.
24. Hall PA, McKee PH, Menage HD, Dover R, Lane DP. High levels of p53 protein in UV-irradiated normal human skin. *Oncogene Res* 1993; 8(1):203-207.
25. De Pedro I, Alonso-Lecue P, Sanz-Gómez N, Freije A, Gandarillas A. Sublethal UV irradiation induces squamous differentiation via a p53-independent, DNA damage-mitosis checkpoint. *Cell Death Dis* 2018;9(11):1094.
26. Cardona FCS, Barbosa COY, Alvarado-Cuevas ZD, Macías-Pérez ME, Sánchez Rodríguez SH. Expresión de Hsp70 en células MDCK inducida por compuestos de secreción del nematodo *T. spirrallis*. *Arch Med* 2008;4(1):1-16.
27. Hollands BIE, Gómez-Barry H, Miyares CCM. Modelo biológico para evaluar la acción fotoprotectora de un extracto de cordón umbilical humano. *Rev Cubana Farm* 2003;37(1):20-6.
28. Rivas MA, Rojas EE, Méndez JC, Contreras GA. Dosis eritémicas, sobreexposición a la radiación solar ultravioleta y su relación con el cáncer de piel en Arica, Chile. *Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal* 2014;39(7):506-510.
29. Ross MH, Pawlina W. *Histología texto y atlas*. 7ª ed. Philadelphia, USA: Wolters Kluwer; 2016.
30. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976;72:248-54. doi: 10.1006/abio.1976.9999.
31. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nat Rev* 1970;227:680-685.
32. Towbin H, Staehelin T, Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;(76):4350-4354. doi: 10.1073/pnas.76.9.4350.
33. Cornejo A, Serrato A, Rendón B, Rocha MG. Herramientas moleculares aplicadas en ecología: aspectos teóricos y prácticos, México. Secretaría de medio ambiente y recursos naturales (SEMARNAT) 2014:27-50.
34. De la Coba F, Aguilera J, de Gálvez Álvarez M, Gallego Herrera. Prevention of the ultraviolet effects on clinical and histopathological changes, as well as the heat shock protein-70 expression in mouse skin by topical application of algal UV-absorbing compounds. *J Dermatol Sci* 2009;55(3):161-169. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.06.004.
35. Matsuda M, Hoshino T, Yamakawa N, Tahara K, Adachi H, Sobue G, et al. Suppression of UV-induced wrinkle formation by induction of HSP70 expression in mice. *J Invest Dermatol* 2013;133(4):919-928. doi: 10.1038/jid.2012.383.
36. Chen X, Liu S, Rao P, Bradshaw J, Weller R. Topical application of superoxidodismutase mediated by HIV-TAT peptide attenuates UVB induced damage in human skin. *Eur J Pharm Biopharm* 1999;107:285-294. DOI: 10.1016/j.ejpb.2016.07.023.
37. Mayer MP, Bukau B. Hsp70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:670-684. doi: 10.1007/s00018-004-4464-6.
38. Multhoff G, Pockley AG, Schmid TE, Schilling D. The role of heat shock protein 70 (Hsp70) in radiation-induced immunomodulation. *Cancer Lett* 2015;368(2):179-184. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.02.013.
39. Kampinga HH, Craig EA. The HSP70 chaperone machinery: J proteins as drivers of functional specificity. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2010;11(8):579-592. doi: 10.1038/nrm2941.
40. Pflaum J, Schlosser S, Müller M. p53 family and cellular stress responses in cancer. *Front Oncol* 2014;4:285-285. doi: 10.3389/fonc.2014.00285.
41. Doctrow SR, Lopez Schock Duncan Jourdan Olasz EB, et al. A synthetic superoxide dismutase/catalase mimetic EUK-207 mitigates radiation dermatitis and promotes wound healing in irradiated rat skin. *J Invest Dermatol* 2013;133(4):1088-1096. doi: 10.1038/jid.2012.410.
42. Yusuf N, Nasti Ahmad Chowdhury Mohiuddin H, Xu H, et al. *In vivo* suppression of heat shock protein (HSP)27 and HSP70 accelerates DMBA-induced skin carcinogenesis by inducing antigenic unresponsiveness to the initiating carcinogenic chemical. *J Immunol* 2015;194(10):4796-4803. doi: 10.4049/jimmunol.1402804.
43. Calapre L, Gray ES, Kurdykowski S. Heat-mediated reduction of apoptosis in UVB-damaged keratinocytes in vitro and in human skin *ex vivo*. *BMC Dermatol* 2016;(16):6-12.
44. Zhao B, Shah P, Qiang Lei, He TC, Budanov A, He YY. Distinct role of Sesn2 in response to UVB-induced DNA damage and UVA-induced oxidative stress in melanocytes. *J Photobiol* 2017;93(1):375-381. doi: 10.1111/php.12624.
45. Pillon A, Gomes B, Vandenbergh I, Cartron V, Cèbe P, Blanchet JC. Actinic keratosis modelling in mice: A translational study. *PLoS One* 2017;12(6):1-16. doi: 10.1371/journal.pone.0179991.
46. Schmidt A, Von Woedtke T, Bekeschus S. Periodic exposure of keratinocytes to cold physical plasma: An *in*

- vitro* model for Redox-related diseases of the skin. *Oxid Med Cell Longev* 2016; ID 9816072:1-17. <https://doi.org/10.1155/2016/9816072>.
47. Xu D, Xu Y, Cui Q. Cold atmospheric plasma as a potential tool for multiple myeloma treatment. *Oncotarget* 2018;9:1-12. doi: 10.18632/oncotarget.24649.
 48. Chen Xiaochao, Shutao Liu, Pingfan Rao, Jeremy Bradshaw, Richard Weller. Topical application of superoxidizedismutase mediated by HIV-TAT peptide attenuates UVB induced damage in human skin. *Eur J Pharm Biopharm* 2016;107:285-294. doi: 10.1016/j.ejpb.2016.07.023.
 49. Souza C, de Freitas LAP, Berardo PM, Campos GM. Topical formulation containing beeswax-based nanoparticles improved in vivo skin barrier function. *AAPS PharmSciTech* 2017; (12249):017-0737. <https://www.researchgate.net/deref/http%3A%2F%2Fdx.doi.org%2F10.1208%2Fs12249-017-0737-x>.
 50. Cadet J, Douki T, Ravanat JL, Di Mascio P. Sensitized formation of oxidatively generated damage to cellular DNA by UVA radiation. *Photochem Photobiol Sci* 2009;8(7):903-911.
 51. Kibitel J, Hejmadit Alas O'Connor Sutherland Yarosh. UV-DNA damage in mouse and human cells induces the expression of tumor necrosis factor α . *Photochem Photobiol Sci* 1998;67(5):541-546.
 52. Schmidt-Rose T, Pollet D, Will K, Bergemann J, Wittern KP. Analysis of UV-B-induced DNA damage and its repair in heat-shocked skin cells. *J Photochem Photobiol B* 1999; 53(1):144-152. doi: 10.1016/s1011-1344(99)00141-4.



Efectividad clínica del tratamiento con antifúngicos tópicos en onicomycosis

Clinical effectiveness of topical antifungal treatment in onychomycosis.

Luisa Fernanda Ríos-Barco,¹ Luz Marina Gómez-Vargas,¹ Juan Guillermo Barrientos-Gómez,² Laura Becerra-Ruiz,³ Yerlin Andrés Colina-Vargas³

Resumen

ANTECEDENTES: La onicomycosis es la infección de las uñas por hongos dermatofitos, levaduras o mohos no dermatofitos. Se asocia con alta tasa de fracaso terapéutico (20-50%) debido a la resistencia a los diferentes agentes terapéuticos.

OBJETIVO: Realizar una revisión sistemática de la bibliografía para establecer la efectividad clínica de los antifúngicos tópicos para tratar la onicomycosis.

MÉTODO: Revisión sistemática de la bibliografía; se incluyeron artículos originales en inglés, español y portugués, entre 1999 y 2016 de cinco bases de datos indexadas.

RESULTADOS: Se incluyeron ocho estudios calificados con riesgo bajo e indeterminado de sesgos y se realizó un resumen cuantitativo de los resultados: la efectividad clínica fue mayor en el grupo ciclopiroxolamina laca hidrosoluble a 8% vs el grupo de amorolfina laca a 5% con duración de tratamiento entre 9 y 12 meses, al igual que en el grupo efinaconazol solución tópica a 10% vs placebo cuyo tiempo de tratamiento fue de 12 meses y en el grupo tavaborole solución tópica a 5% vs placebo por 12 meses.

CONCLUSIONES: Ante la afectación de la lámina menor a 60%, en pacientes sin inmunosupresión, la ciclopiroxolamina laca hidrosoluble a 8% es superior a la amorolfina laca a 5% y efinaconazol solución a 10% y tavaborole solución a 5% son superiores al placebo; sin embargo, las tasas de curación completa encontradas no fueron mayores de 40% en ningún estudio durante un tiempo de tratamiento máximo de 12 meses.

PALABRAS CLAVE: Onicomycosis; antifúngicos; antiinfecciosos locales.

Abstract

BACKGROUND: Onychomycosis is the infection of the nails by fungi, dermatophytes, yeasts or non-dermatophyte molds. It is associated with a high rate of therapeutic failure (20-50%) due to resistance to different therapeutic agents.

OBJECTIVE: To perform a systematic review of the literature to establish the clinical effectiveness of topical antifungals to treat onychomycosis.

METHOD: A systematic review of the literature was carried out; original articles were included in English, Spanish and Portuguese, between 1999 and 2016, in five indexed databases.

RESULTS: Eight studies were included, classified with a low and indeterminate risk of biases, and a quantitative summary of the results was made: the clinical effectiveness was higher in the 8% water soluble cyclopiroxolamin group vs the 5% amorolfine group with a duration of treatment between 9 and 12 months), as well as in the group of 10% topical efinaconazole solution vs placebo whose treatment time was 12 months and in the group of tavaborole topical solution at 5% vs placebo for 12 months.

CONCLUSIONS: When the lamina is less than 60% compromised, in patients without immunosuppression, 8% water soluble cyclopiroxolamin lacquer is superior to 5% amorolfine lacquer, and efinaconazole solution at 10% and tavaborole topical solution at 5% are superior to placebo; however, the complete cure rates found were not greater than 40% in any study, during a maximum treatment time of 12 months.

KEYWORDS: Onychomycosis; Antifungal agents; Local anti-infective agents.

¹ Dermatóloga.

² Médico. Magíster en Investigación Sociosanitaria. Clínica Universitaria Bolivariana.

³ Médico.

Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Recibido: noviembre 2019

Aceptado: enero 2020

Correspondencia

Yerlin Andrés Colina Vargas
colinavargas1910@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Ríos-Barco LF, Gómez-Vargas LM, Barrientos-Gómez JG, Becerra-Ruiz L, Colina-Vargas YA. Efectividad clínica del tratamiento con antifúngicos tópicos en onicomycosis. Dermatol Rev Mex. 2020 mayo-junio;64(3):270-286.

ANTECEDENTES

El término onicomycosis hace referencia a la infección de las uñas por hongos dermatofitos, levaduras o mohos no dermatofitos. Es la enfermedad más común de la unidad ungular (corresponde a más de 50% de las lesiones en uñas), afecta a 5-20% de la población mundial y representa la principal causa de onicodistrofia.^{1,2} Se ha observado mayor prevalencia en los hombres y en cuanto al germen implicado se han reportado con más frecuencia las infecciones por levaduras en las mujeres.³ Su incidencia aumenta con la edad, 30% de la población implicada es mayor de 60 años; sin embargo, aunque es raro, puede ocurrir en la infancia.⁴ Sus manifestaciones clínicas no son homogéneas; un mismo agente fúngico puede ocasionar más de un tipo de alteración ungular según la forma en que invade la lámina.⁵ En estadios avanzados las onicomycosis pueden causar dolor, limitaciones físicas y un efecto negativo en la salud mental y calidad de vida de las personas que la sufren.⁶ Tiene alta tasa de fracaso terapéutico (20-50%) debido a que hay resistencia a los diferentes agentes terapéuticos, no se usan los métodos diagnósticos de forma adecuada, se requieren largos periodos de tratamiento para obtener una respuesta y hay falta de seguimiento a los pacientes.⁷ En cuanto a los microorganismos implicados, se ha descrito en la bibliografía global que *Trichophyton rubrum* está implicado en 60% de los casos de las onicomycosis, seguido de *Trichophyton mentagrophytes* en 20% y de *Epidermophyton floccosum* en 10%. *Candida albicans* es la levadura más comúnmente hallada, corresponde a 5.6% de los casos. Los mohos no dermatofitos son menos frecuentes, corresponden a 2.3-11% de los casos. A pesar de estos resultados, en un estudio de epidemiología local se encontró marcada disminución de *T. rubrum* durante todo el periodo de estudio asociado con aumento de *Candida parapsilosis* y especies de *Fusarium*.^{8,9} En el tratamiento de las onicomycosis se incluyen agentes tópicos, sistémicos y

la avulsión mecánica-química. Varios estudios demuestran que las mayores tasas de respuesta se alcanzan con la combinación de terapias que incluya medicamentos tópicos y sistémicos. La elección depende del patrón clínico, el germen implicado y la gravedad.

El papel de la monoterapia con antifúngicos tópicos se ha descrito en el contexto de onicomycosis superficial, onicomycosis subungular distal que afecte menos de 80% de la lámina (excepto en los casos de afectación de la matriz, de la lúnula o en casos de dermatofitomas o estrías amarillas en los márgenes laterales) o en los casos en que el tratamiento sistémico esté contraindicado.¹⁰ La queratina dura y compacta en la lámina actúa como barrera para la difusión de los medicamentos tópicos, por ende, la concentración del medicamento puede caer 1000 veces desde la superficie exterior hasta el interior de ésta. Asimismo, la naturaleza hidrófila de la lámina impide la absorción de la mayor parte de las moléculas lipofílicas con pesos moleculares altos; por ello, aunque el tratamiento tópico es preferido la mayor parte de las veces por el médico y por el paciente, para el tratamiento óptimo son necesarios vehículos que sean capaces de traspasar la lámina ungular.^{10,11} El agente tópico en solución más antiguo estudiado en el tratamiento de la onicomycosis es el tioconazol solución a 28%, éste mostró tasa de curación de 22% en un estudio publicado en la bibliografía en 1985 que incluyó 27 pacientes.^{10,12} Los antifúngicos tópicos en laca con los que contamos en nuestra ciudad (Medellín) para el tratamiento de la onicomycosis son la amorolfina a 5% y la ciclopiroxolamina a 8%. Las tasas de curación clínica (definida como la ausencia o persistencia de cambios en menos de 10% de la lámina luego del tratamiento) descritas por Baran en una revisión publicada en 2005 fueron de 31.3% con amorolfina y de 35.8% con ciclopiroxolamina; sin embargo, el autor detalla que cuando se evalúa la curación clínica y micológica las tasas de efectividad bajan a menos

de 10%. Los dos antifúngicos tópicos para el tratamiento de la onicomycosis de aparición más reciente son el efinaconazol solución a 10% y el tavaborole solución a 5%.¹⁰⁻¹² Aunque se han descrito múltiples antimicóticos tópicos en diferentes vehículos para el tratamiento de la onicomycosis (cremas, geles, aceites, soluciones y lacas); los antimicóticos en laca y solución son el medio óptimo porque a medida que el vehículo se evapora, el principio activo se va adhiriendo mejor a la lámina y así aumenta su concentración.^{13,14}

Debido a que se requiere evidencia con mayor peso científico que evalúe e integre de forma objetiva la evidencia encontrada en la bibliografía sobre la efectividad clínica de estos medicamentos en el tratamiento de la onicomycosis, y con el fin de facilitar la toma de decisiones en la práctica clínica, se realiza esta revisión sistemática de la bibliografía, cuyo objetivo inicial fue incluir ensayos clínicos controlados y otros estudios comparativos. En los últimos años han aparecido nuevos antifúngicos tópicos para el tratamiento de la onicomycosis que serán incluidos y evaluados en este estudio. Es importante conocer la posibilidad de curación que se le puede ofrecer a cada paciente, sobre todo si hay de por medio alguna contraindicación para la administración del tratamiento sistémico.

MÉTODO

Criterios de inclusión de estudios

Tipos de estudios: se incluyeron estudios comparativos, en inglés, español o portugués; publicados entre 1999 y 2016.

Tipos de participantes: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico clínico y micológico de onicomycosis.

Tipos de intervenciones: tratamiento con antifúngicos tópicos contra la onicomycosis (ciclopiroxolamina, amorolfina, efinaconazol, tavaborole).

Tipos de desenlaces: efectividad clínica definida por examen fúngico negativo (KOH y cultivo negativo), aunque clínicamente persistiera una alteración ungular menor de 10% o examen fúngico negativo sin alteración clínica residual.

Criterios de exclusión de estudios

Se excluyeron los estudios que incluyeran pacientes embarazadas, pacientes con enfermedad renal crónica o enfermedad hepática.

Estrategia de búsqueda

Se buscó en las bases de datos electrónicas: MEDLINE, EMBASE, LILACS y COCHRANE LIBRARY hasta agosto de 2016. Se limitó la búsqueda a estudios publicados en inglés, español y portugués. Se construyó una estrategia de búsqueda usando los términos Mesh [Onychomycosis], [Therapeutics], [Administration, Topical], [amorolfine], [efinaconazole], [tavaborole], [Treatment Outcome], [Clinical Trial], [Comparative Study], [Controlled Clinical Trial]. La estrategia de búsqueda detallada está disponible en el **Cuadro 1**. En la búsqueda no se incluyeron estudios sin publicar ni se contactó a algún laboratorio.

Selección de los estudios y extracción de los datos

La selección de los estudios la realizó un autor. En el proceso de la evaluación inicial de los artículos se usó el resumen y el título. Posteriormente los artículos seleccionados fueron evaluados por el mismo autor en texto completo. Dos autores se encargaron de la extracción de los datos de los artículos elegidos.

Cuadro 1. Búsqueda electrónica realizada en PubMed**Términos utilizados en la búsqueda**

1. Onychomycosis[Mesh]
2. Therapeutics[Mesh]
3. Administration, Topical[Mesh]
4. amorolfine[Supplementary Concept]
5. amorolfine[All Fields]
6. efinaconazole[Supplementary Concept]
7. efinaconazole[All Fields]
8. tavaborole[Supplementary Concept]
9. tavaborole[All Fields]
10. Treatment Outcome[Mesh]
11. Clinical Trial[ptyp]
12. Clinical Trial, Phase I[ptyp]
13. Clinical Trial, Phase II[ptyp]
14. Clinical Trial, Phase III[ptyp]
15. Clinical Trial, Phase IV[ptyp]
16. Comparative Study[ptyp]
17. Controlled Clinical Trial[ptyp]
18. 1999/01/01"[PDAT] : 2015/12/31[PDAT])
19. humans [MeSH Terms]
20. 1 AND 2 AND 3 AND 10 AND 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 AND 18 AND 19
("Onychomycosis"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh]) AND "Administration, Topical"[Mesh]) AND "Treatment Outcome"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND ("1999/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])
21. 1 AND 2 AND 4 OR 5 AND 6 AND 10 AND 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 AND 18 AND 19
("Onychomycosis"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh]) AND ("amorolfine"[Supplementary Concept] OR "amorolfine"[All Fields]) AND "Treatment Outcome"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND ("1999/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])
22. 1 AND 2 AND 6 OR 7 AND 10 AND 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 AND 18 AND 19
("Onychomycosis"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh]) AND ("efinaconazole"[Supplementary Concept] OR "efinaconazole"[All Fields]) AND "Treatment Outcome"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND ("1999/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])
23. 1 AND 2 AND 8 OR 9 AND 10 AND 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 AND 18 AND 19
("Onychomycosis"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh]) AND ("tavaborole"[Supplementary Concept] OR "tavaborole"[All Fields]) AND "Treatment Outcome"[Mesh] AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]) AND ("1999/01/01"[PDAT] : "2015/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])

Evaluación del riesgo de sesgos en los estudios incluidos

Dos autores, uno de ellos independiente a la investigación, evaluaron la calidad metodológica de los estudios primarios seleccionados. Para la evaluación del riesgo de sesgos asociado con los estudios se usó la herramienta de evaluación de

riesgo de sesgos por la colaboración Cochrane para los estudios experimentales.

Análisis estadístico

El riesgo relativo (RR) se usó como medida de asociación con intervalo de confianza de 95% (IC95%) y p menor de 0.01 considerada estadís-

ticamente significativa. Se realizó metanálisis en un subgrupo de estudios. La existencia de heterogeneidad entre los estudios se evaluó por medio del estadístico I², considerando heterogeneidad significativa con I² mayor de 50%. Se realizó un diagrama de bosque para evaluar visualmente el RR y el IC de 95% entre los estudios. Se quiso evaluar de forma gráfica la existencia de sesgo de publicación por medio de un gráfico de embudo (*funnel plot*); sin embargo, éste no se anexa por la baja cantidad de estudios primarios incluidos en la revisión sistemática (menos de 20), lo que hace que su sensibilidad sea baja y su interpretación no sea adecuada.

RESULTADOS

Características de los estudios incluidos

Se incluyeron en la revisión sistemática ocho estudios.^{11,15-21} La evaluación realizada en las bases de datos bibliográficas dio un total de 260 estudios. Luego de evaluar las referencias repetidas se excluyeron 51 artículos. Al evaluar el título y el resumen, de los 209 artículos restantes se excluyeron 189 por no cumplir con los criterios de inclusión; la mayor parte de los estudios excluidos evaluaban el tratamiento con antifúngicos tópicos y sistémicos. Quedaron 20 referencias en las que se evaluó el texto completo, de éstas se excluyeron 12; el principal motivo para excluirlas fue que evaluaban desenlaces diferentes a los nuestros y que se trataban de estudios no comparativos (**Figura 1**).

Los ocho artículos elegidos en la revisión incluyeron ensayos clínicos controlados que usaron como grupo de comparación un placebo, un antifúngico tópico diferente o el mismo antifúngico, pero en otro esquema de tratamiento.^{11,15-21} Solo en el estudio de Paul y colaboradores realizaron una intervención adicional al antimicótico tópico que consistía en desbridamiento químico con urea a 40% tres semanas previas

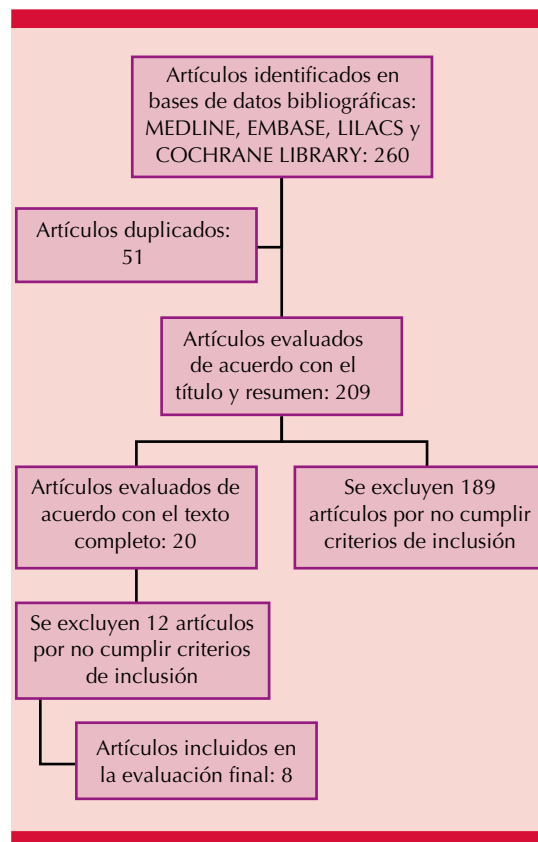


Figura 1. Diagrama de flujo selección de los estudios.

a la aplicación del antimicótico.¹⁸ El hallux fue la uña blanco para la aplicación de la intervención en todos los estudios y todos los pacientes tenían afectación de la lámina entre 20 y 60%. La mayor parte de los estudios incluyeron solo pacientes con onicomiosis distal, excepto los de Rich y Vlahovic, en los que no se especificó el subtipo clínico de onicomiosis.^{11,15-21} Los esquemas de tratamiento variaron en cada estudio dependiendo del antifúngico tópico prescrito (ciclopiroxolamina a 8%, efinaconazol a 5 o 10%, o tavaborole a 5%).^{11,15-21} El vehículo usado fue laca o solución. Solo en el estudio de Paul y colaboradores incluyeron adicionalmente la aplicación de ciclopiroxolamina en crema.¹⁸ En dos estudios (de Iorizzo y Paul) usaron una

formulación específica de ciclopiroxolamina hidrosoluble que contenía hidroxipropil quitosan.^{17,18} El estudio de Tschen y colaboradores evaluó la respuesta al tratamiento usando o no semioclusión posterior a la aplicación del antimicótico tópico.¹¹ El tiempo de tratamiento promedio fue de 12 meses con un mínimo tiempo encontrado de 6 meses (**Cuadro 2**).^{11,15-21} La efectividad clínica del tratamiento se definió en los estudios como curación completa si había ausencia total de signos clínicos más KOH y cultivo negativo; excepto en el estudio de Paul en el que la alteración ungular menor de 10% asociada con un estudio micológico negativo también se consideró curación completa.¹⁸ La curación casi completa se definió en la mayor parte de los estudios como un estudio micológico negativo más la persistencia de una alteración ungular menor de 10%; en el estudio de Iorizzo y el de Schalka esto se consideró tratamiento exitoso (**Cuadro 3**).^{17,20}

Riesgo de sesgos en los estudios incluidos

Mediante la escala de riesgo de sesgos se evaluaron siete dominios: generación y ocultamiento de la secuencia de asignación aleatoria, cegamiento de la intervención y de los desenlaces, reporte de datos incompletos, reporte sesgado de datos y otros sesgos que se consideren importantes en cada estudio. Dos autores calificaron los estudios en riesgo de sesgos alto, bajo o no claro de acuerdo con los dominios descritos previamente. Sobre los ítems evaluados en los que hubo una calificación diferente entre ambos autores, se hizo una discusión conjunta para llegar a un acuerdo. La evaluación de la calidad metodológica dio como resultado un riesgo bajo y un riesgo indeterminado de sesgos en la mayor parte de los estudios. Los estudios mejor calificados fueron los de Elewski (2013) y Tschen;^{11,16} el estudio peor calificado fue el de Iorizzo, en éste no fue clara la forma en que se generó y ocultó la secuencia de asignación

aleatoria; además, no hubo un cegamiento adecuado respecto a la intervención.¹⁷ En los estudios de Rich y Vlahovic no se encontró que estuviera claramente plasmada la forma como se desarrolló ninguno de los siete dominios evaluados, por lo que se calificó como un riesgo indeterminado de sesgos en todos los ítems.^{19,21} Se resalta que en ninguno de los ocho estudios evaluados hubo claridad respecto a la forma en que se realizó el ocultamiento de la secuencia de la asignación aleatoria (**Figura 2 y Cuadro 4**).

Efectos de la intervención

Ciclopiroxolamina laca a 8% vs amorolfina laca a 5%

Dos estudios (Iorizzo y Paul) incluyeron pacientes con onicomycosis subungular distal-lateral causada por dermatofitos, levaduras o mohos.^{17,18} En el estudio de Iorizzo y su grupo el tratamiento fue aplicado en el grupo ciclopiroxolamina a 8% diariamente y en el grupo de amorolfina a 5% dos veces a la semana; con duración del tratamiento de 48 semanas (12 meses). A la semana 48 hubo curación completa en 35% (21/60) de los pacientes del grupo ciclopiroxolamina vs 11.7% (7/60) de pacientes en el grupo de amorolfina (RR 3.00 [1.38, 6.52] $p < 0.001$). El tratamiento fue exitoso en 58.3% (35/60) de los pacientes en el grupo ciclopiroxolamina vs 26.7% (16/60) de los pacientes en el grupo amorolfina (RR 2.19 [1.37, 3.50] $p < 0.001$).¹⁷ En el estudio de Paul y colaboradores al grupo ciclopiroxolamina laca se le adicionaron otras intervenciones que consistían en la realización de avulsión química de la lámina con urea a 40% más oclusión con plástico por tres semanas, a la tercera semana se aplicaba ciclopiroxolamina crema a 1% en el lecho una vez al día durante ocho semanas, para luego terminar la intervención aplicando ciclopiroxolamina laca a 8% dos veces a la semana durante 25 semanas, con un total de 36 semanas (9 meses) de tratamiento. En el grupo de amorolfina ésta era aplicada dos

Cuadro 2. Características de los estudios incluidos (continúa en la siguiente página)

Fuente	Número de pacientes	Edad	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Intervención	Comparación	Seguimiento
J Am Acad Dermatol 2015 Elewski y col.	Estudio 1: 594 Estudio 2: 604	Mayores de 18 años	1. Onicomycosis subungueal distal con afectación de 20-60% de al menos un hallux más un KOH y cultivo positivos para dermatofitos. 2. Que la parte de la lámina no afectada sea mayor de 3 mm y que la parte afectada en la región distal tenga un engrosamiento menor de 3 mm.	1. Onicomycosis proximal, lateral, blanca superficial, espículas blancas o marrones por no dermatofitos. 2. Anormalidades anatómicas, tiña pedis activa, otras enfermedades de las uñas. 3. Inmunosupresión. 4. Antifúngicos sistémicos las 24 semanas previas o tratamiento tópico las últimas semanas. 5. Administración reciente de tópicos en pies, esteroides sistémicos o inmunomoduladores.	Tavaborole solución tópica a 5%. Una vez al día por 48 semanas	Placebo (vehículo). Una vez al día por 48 semanas.	Semana 52
J Am Acad Dermatol 2013 Elewski y col.	Estudio 1 870 Estudio 2 785	18-70 años	1. Onicomycosis distal y lateral que afecten al menos un hallux con afectación entre 20 y 50% de la lámina más un KOH - cultivo positivos para dermatofitos o <i>Candida</i> . 2. Que la parte de la lámina no afectada sea mayor de 3 mm y que la lámina afectada en la parte distal tenga un engrosamiento menor de 3 mm.	1. Inmunosupresión (incluyendo diabetes mellitus no controlada). 2. Tiña pedis en mocosín. 3. Otras alteraciones y cirugías previas en la uña blanco.	Efinaconazol solución tópica a 10%. Una vez al día por 48 semanas.	Placebo (vehículo). Una vez al día por 48 semanas.	Semana 52
Skin Appen- dage Disord 2015 Ilorizzo y col.	120	18-75 años	1. Onicomycosis subungueal distal-lateral causada por dermatofitos, levaduras y mohos, con al menos un hallux afectado y con afectación de 25-75% de la lámina. 2. Que la lámina afectada no tenga espículas amarillas, dermatofitomas o la lúnula afectada. 3. KOH y cultivo para hongos positivos.	1. Tiña pedis severa plantar. 2. Otras enfermedades como psoriasis, liquen plano. 3. Tratamiento sistémico o tópico.	Ciclopiroxolamina laca a 8% hidrosoluble. Hydroxy-propyl chitosan (HPCH). Aplicación diaria por 48 semanas.	Amorolfina laca a 5% (Loceryl). Dos veces a la semana por 48 semanas.	Semana 48

Cuadro 2. Características de los estudios incluidos (continúa en la siguiente página)

Fuente	Número de pacientes	Edad	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Intervención	Comparación	Seguimiento
Dermatology 2013 Paul y col.	142	18-70 años	1. Onicomicosis que afecte al menos un hallux, sin afectación de la matriz, con afectación entre 25 y 60% de la lámina y con al menos 2 mm no afectados en la zona proximal. 2. Cultivo positivo. 3. Terapia sistémica o tópica suspendida tres meses previos a la distribución al azar.	1. Más de tres uñas afectadas. 2. Psoriasis, liquen plano u otras anomalías en las uñas. 3. Tiña pedis en mocasín. 4. Pacientes con hipersensibilidad conocida a los tratamientos en estudio.	Urea a 40% por 3 semanas, a la semana 3 ciclopiroxolamina crema a 1% aplicada en el lecho cada día por 8 semanas para finalizar con ciclopiroxolamina laca al 8%-hidrosoluble dos veces a la semana por 25 semanas.	Amorolfina laca a 5%. 2 veces a la semana por 36 semanas.	Semana 48
Journal of Drugs in Dermatology 2015 Rich	1655	18-70 años	Onicomicosis leve a moderada de los pies (afectación entre 20 y 50% de la lámina) confirmado con KOH y cultivo.		Efinaconazol solución tópica al 10%. Una vez al día por 48 semanas	Placebo (vehículo). Aplicado una vez al día por 48 semanas.	Semana 52
An Bras Dermatol 2012 Schalka y col.	41	18-65 años	1. Onicomicosis distal o lateral del hallux que afectara entre 10 y 50% de la lámina sin afectación de la matriz. 2. KOH y cultivo positivos.		Ciclopiroxolamina laca a 8%. Una vez a la semana por 6 meses.	Ciclopiroxolamina laca a 8% 3 veces a la semana el primer mes, 2 veces a la semana el segundo mes, y luego una vez a la semana hasta completar 6 meses.	180 días
Journal of Drugs in Dermatology 2014 Vlahovic y col.	1655	18-70 años	1. Onicomicosis con afectación entre 20 y 50% de la lámina que tuvieran diabetes mellitus 2 controlada con dieta o medicación. 2. KOH y cultivo positivos.		Efinaconazol solución tópica al 10%. Una vez al día por 48 semanas.	Placebo (vehículo). Una vez al día por 48 semanas.	Semana 52

Cuadro 2. Características de los estudios incluidos (continuación)

Fuente	Número de pacientes	Edad	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Intervención	Comparación	Seguimiento
Journal of Drugs in Dermatology 2013 Tschen y col.	135	18-65 años	1. Onicomycosis distal y lateral que afecte al menos un hallux con afectación entre 20 y 50% de la lámina más KOH y cultivo positivos para dermatofitos o <i>Candida</i> . 2. Que la parte de la lámina no afectada sea mayor de 3 mm y que la parte afectada tenga un engrosamiento menor de 3 mm en la parte distal.	1. Inmunosupresión (incluyendo diabetes mellitus 2 no controlada), tiña pedis en mocasín. 2. Otras alteraciones en las uñas. 3. Cirugías previas en la uña blanco.	Efinaconazol solución tópica a 10%. Una vez al día con o sin semioclusión (la oclusión puesta 10 minutos luego de la aplicación del efinaconazol) por 36 semanas	Efinaconazol solución tópica a 5%. Placebo (vehículo). Una vez al día por 36 semanas.	Semana 40

veces a la semana sin intervenciones adicionales por 36 semanas (9 meses). Hubo un periodo de seguimiento de 12 semanas (semana 36-48) y a la semana 48 al evaluar la curación completa (equivalente al tratamiento exitoso en el estudio de lorizzo), en el grupo de ciclopiroxolamina fue de 36.6% (26/71) vs 12.7% (9/71) en el grupo de amorolfina (RR 2.89 [1.46, 5.72] $p = 0.001$).¹⁸ Para el desenlace tratamiento exitoso (estudio de lorizzo) y curación completa (estudio de Paul) se encontró un I2 menor de 50% (bajo índice de heterogeneidad estadística) que permitió la agrupación de los resultados en un único estimado global. La probabilidad de tratamiento exitoso en los pacientes con ciclopiroxolamina comparado con la amorolfina fue de 2.4, con intervalo de confianza que fue estrecho y estadísticamente significativo. Estos resultados fueron similares a los estudios primarios (**Figura 3**).

Ciclopiroxolamina laca a 8% una vez a la semana vs aplicación secuencial

En un ensayo clínico (Schalka) que incluía pacientes con onicomycosis distal o lateral se evaluó si había alguna diferencia respecto a dos esquemas de aplicación; en un grupo aplicaban ciclopiroxolamina laca a 8% una vez a la semana durante 6 meses y en el otro grupo ésta era aplicada tres veces a la semana el primer mes, dos veces a la semana el segundo mes y luego una vez a la semana hasta completar 6 meses. En el primer grupo el éxito terapéutico se alcanzó en 45% (8/20) de los pacientes vs 42.86% (9/21) en el segundo grupo (ciclopiroxolamina secuencial) (RR de 0.93 [IC 95% 0.45 ,1.94] $p > 0.05$).²⁰

Efinaconazol laca a 10% vs placebo

El estudio publicado por Elewski y su grupo en 2013 incluyó dos ensayos clínicos en pacientes con onicomycosis distal y lateral causada por dermatofitos, *Candida* o ambos donde se comparó la aplicación de efinaconazol solu-

Cuadro 3. Resultados de estudios primarios que evalúan efectividad del antifúngico tópico

Estudio	Resultados
J Am Acad Dermatol 2015 Elewski y col.	Curación completa, afectación de la lámina de 0% y curación micológica a la semana 52. Estudio 1: Semana 52 tavaborole 26/399 (6.5%) - vehículo 1/194 (0.5%) Estudio 2: Semana 52 tavaborole 36/396 (9.1%) - vehículo 3/205 (1.5%) Curación casi completa más micológico negativo: menos del 10 % de alteración ungular más micológico negativo a la semana 52 Estudio 1: Semana 52 tavaborole 61/399 (15.3%) - vehículo 3/194 (1.5%) Estudio 2: Semana 52 tavaborole 71/396 (17.9%) - vehículo 8/205 (3.9%)
J Am Acad Dermatol 2013 Elewski y col.	Curación completa: afectación de la lámina de 0% y curación micológica a la semana 52 Estudio 1: Semana 52 efinaconazol 116/656 (17.8%) - vehículo 7/214 (3.3%) Estudio 2: Semana 52 efinaconazol 88/580 (15.2%) - vehículo 11/201 (5.5%) Curación casi completa: menos del 5% del compromiso clínico de la uña target y curación micológica a la semana 52 Estudio 1: Semana 52 efinaconazol 173/656 (26.4%) - vehículo 15/214 (7%) Estudio 2: Semana 52 efinaconazol 135/580 (23.4%) - vehículo 15/201 (7.5%)
Skin Appendage Disord 2015 Iorizzo y col.	Curación completa: curación micológica sin cambios clínicos residuales en la uña blanco a la semana 48 Semana 48. Ciclopiroxolamina 21/60 (35.0%) - Amorolfina 7/60 (11.7%) Tratamiento exitoso: afectación residual de la uña menor de 10% con micológico negativo a la semana 48 Semana 48. Ciclopiroxolamina 35/60 (58.3%) - Amorolfina 16/60 (26.7%)
Dermatology 2013 Paul y col.	Curación completa: a la semana 48 afectación residual ungular no mayor a 10% más micológico negativo Semana 48. Terapia secuencial ciclopiroxolamina 26/71 (36.6%) - amorolfina 9/71 (12.7%)
Journal of Drugs in Dermatology 2015 Rich	Curación completa: afectación de la lámina del 0% y curación micológica a la semana 52 Semana 52. Enfermedad menor de un año: Efinaconazol 22.5/53 (42.6%) – vehículo 3.5/21 (16.7%) 1-5 años: efinaconazol 87/512 (17%) - vehículo 7.4/170 (4.4%) Más de 5 años: efinaconazol 93/576 (16.2%) - vehículo 5/194 (2.5%) Curación casi completa: menos de 5% de afectación clínica de la uña blanco y curación micológica a la semana 52 Semana 52. Enfermedad menor de un año: Efinaconazol 23/47 (48.9%) - vehículo 4/18 (22.2%) 1-5 años: efinaconazol 120/425 (28.2%) - vehículo 10/135 (7.4%) Más de 5 años: efinaconazol 122/500 (24.4%) - vehículo 8/160 (5%)
An Bras Dermatol 2012 Schalka y col.	Éxito terapéutico: cultivo negativo y mejoría clínica mayor de 90% a los 180 días 180 días. Ciclopiroxolamina tratamiento no secuencial 8/20 (45%) - ciclopiroxolamina secuencial 9/21 (42.8%)
Journal of Drugs in Dermatology 2014 Vlahovic y col.	Curación completa: afectación de la lámina del 0% y curación micológica a la semana 52 Semana 52. Efinaconazol 9/69 (13%) - vehículo 1/27 (3.7%) Curación casi completa: menos de 5% de afectación clínica de la uña blanco y curación micológica a la semana 52 Semana 52. Efinaconazol 17/ 69 (24.6%) - vehículo 2/27 (7.4%)
Journal of Drugs in Dermatology 2013 Tschen y col.	Curación completa: afectación de la lámina de 0% y curación micológica posterior al tratamiento (semana 40). Sem 40. Eficonazol a 10% con oclusión 8/36 (22.2%) - Efinaconazol a 10% sin oclusión 10/39 (25.6%) - Efinaconazol a 5% 6/38 (15.8%) - vehículo 2/22 (9.1%)

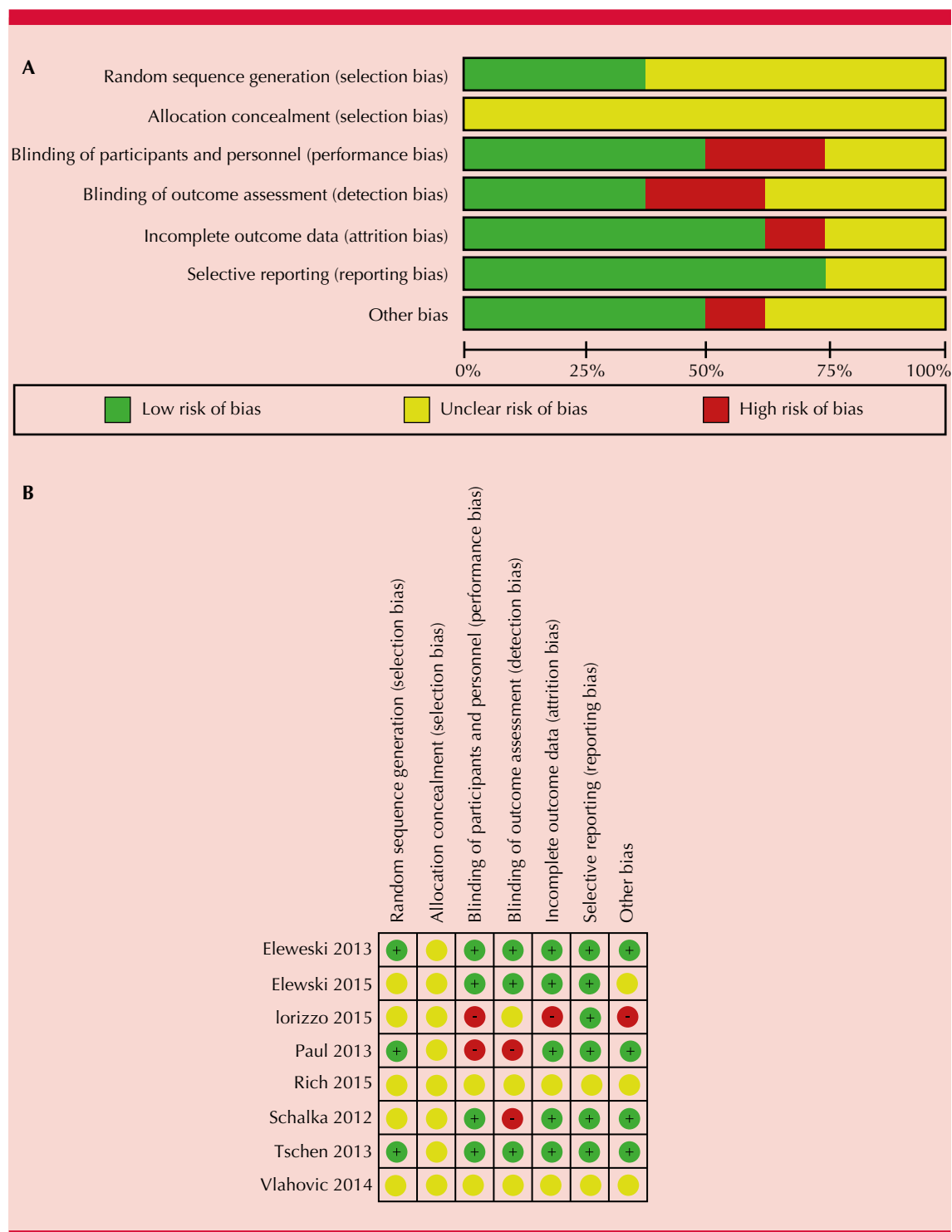
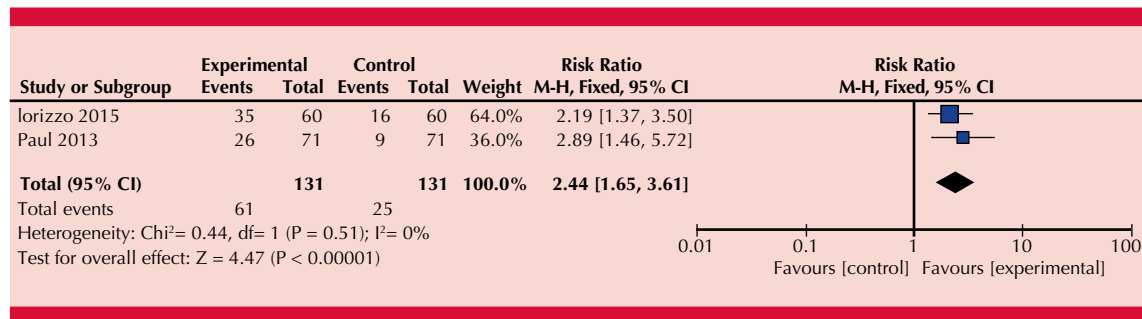


Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgos de los artículos.

Cuadro 4. Resultados discriminados por antifúngico

Antifúngicos	Posología	Curación completa	Curación casi completa
Ciclopiroxolamina	A 8% diariamente por 48 semanas	35% (21/60) ¹⁷ 36.6% (26/71) ¹⁸	58.3% (35/60) ¹⁷
	A 8% una vez a la semana por 6 meses.		45% (8/20) ²⁰
	A 8% tres veces a la semana el primer mes, dos veces a la semana el segundo mes y luego una vez a la semana hasta completar 6 meses		42.86% (9/21) ²⁰
Amorolfina	A 5% dos veces a la semana por 48 semanas	11.7% (7/60) ¹⁷ 12.7% (9/71) ¹⁸	26.7% (16/60) ¹⁷
Efinaconazol	A 10% una vez al día por 48 semanas	17.8% (116/656) ¹⁶ 15.2% (88/580) ¹⁶ 16.2% (93/576) ¹⁹ 13% (9/69) ^{*21} 22% (8/36) ^{**11} 25.6% (10/39) ^{***11}	26.4% (173/656) ¹⁶ 23.4% (135/580) ¹⁶ 24.4% (122/500) ¹⁹ 24.6% (17/ 69) ^{*21}
Tavaborole	A 5% una vez al día por 48 semanas	15.8% (6/38) ¹¹	
	A 5% aplicación una vez al día por 48 semanas	6.5% (26/399) ¹⁵ 9.1%(36/396) ¹⁵	15.3%(61/399) ¹⁵ 17.9%(71/396) ¹⁵

* en pacientes diabéticos controlados; ** con oclusión; *** sin oclusión.

**Figura 3.** Representación gráfica de metanálisis.

Ciclopiroxolamina (experimental) vs (control).

Intervención: ciclopiroxolamina laca a 8%. Control: amorolfina laca a 5%. Desenlace: curación micológica más afectación residual de la uña menor de 10%.

ción tópica a 10% una vez al día en la lámina, pliegues laterales e hiponiquio vs la aplicación de placebo. En ambos estudios la duración del tratamiento fue de 48 semanas (12 meses), con un seguimiento posterior de cuatro semanas. A la semana 52 en el estudio 1 la curación completa se alcanzó en 17.8% (116/656) de los pacientes del grupo efinaconazol vs 3.3% (7/214) de los pacientes del grupo placebo (RR de 5.41 [IC

95% 2.56-11.41] $p < 0.001$); en el estudio 2 la curación completa fue de 15.2% (88/580) en el grupo efinaconazol vs 5.5% (11/201) en el grupo placebo (RR de 2.77 [IC 95% 1.51-5.08] $p < 0.001$).¹⁶ En el estudio 1 la curación casi completa se alcanzó en 26.4% (173/656) de los pacientes del grupo efinaconazol vs 7% (15/214) de los pacientes del grupo placebo (RR de 3.76 [IC 95% 2.27-6.23] $p < 0.001$); en

el estudio 2 la curación casi completa ocurrió en 23.4% (135/580) del grupo efinaconazol vs 7.5% (15/201) del grupo placebo (RR de 3.12 [IC 95% 1.88-5.19] $p < 0.001$).¹⁶ El estudio de Rich se trató de un ensayo clínico con distribución al azar doble ciego que comparó la efectividad clínica de la aplicación de efinaconazol al 10% vs placebo teniendo en cuenta el tiempo de evolución de la onicomiosis (menor a un año, 1-5 años o más de cinco años). El efinaconazol solución tópica a 10% era aplicado una vez al día durante 48 semanas (12 meses); posteriormente se realizaba un seguimiento hasta la semana 52. A la semana 52 en los pacientes con onicomiosis de más de cinco años de evolución la curación fue completa en 16.2% (93/576) de los pacientes del grupo efinaconazol vs 2.5% (5/194) de los pacientes en el grupo placebo (RR de 6.26 [IC 95% 2.59-15.18] $p < 0.001$); la curación fue casi completa en 24.4% (122/500) de los pacientes del grupo efinaconazol vs 5% (8/160) de los pacientes del grupo placebo (RR de 4.88 [IC 95% 2.44-9.76] $p < 0.001$). En el análisis cuantitativo de los resultados para el desenlace de curación completa se incluyeron solo los pacientes con onicomiosis de más de cinco años de evolución por ser éste el peor escenario.¹⁹ Para los desenlaces de curación completa y casi completa se encontró un I2 menor de 50% (bajo índice de heterogeneidad estadística) que permitió la agrupación de los resultados de estos estudios en un único estimado global. La probabilidad de curación en los pacientes con efinaconazol comparado con el placebo fue de 4.34 (curación completa) y de 3.75 (curación casi completa); ambos desenlaces con un intervalo de confianza que fue estrecho y estadísticamente significativo (**Figuras 4 y 5**).

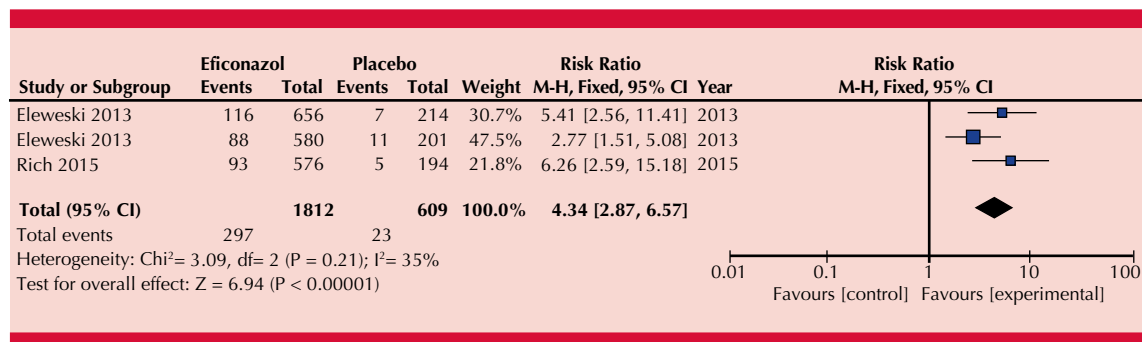
Efinaconazol solución tópica a 10% vs placebo en pacientes con diabetes mellitus 2

El estudio de Vlahovic y su grupo, un ensayo clínico con distribución al azar, evaluó el efina-

conazol solución tópica a 10% vs placebo en pacientes con onicomiosis que además tuvieran diabetes mellitus 2 controlada con dieta o medicación. Se aplicó una vez al día por 48 semanas (12 meses). A la semana 52 la curación completa se dio en 13% (9/69) de los pacientes del grupo efinaconazol vs 3.7% (1/27) de los pacientes del grupo placebo (RR de 3.52 [IC 95% 0.47-26.48] $p = 0.22$). La curación casi completa ocurrió en 24.6% (17/69) vs 7.4% (2/27) (RR 3.33 [0.82, 13.43] $p = 0.09$).²¹

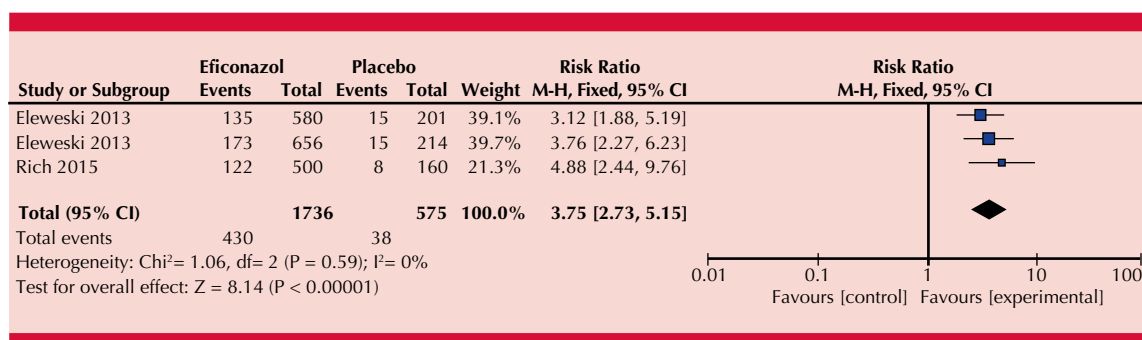
Efinaconazol solución tópica a 10% con o sin semioclusión vs efinaconazol solución tópica a 5% vs placebo

El estudio de Tschen y su grupo fue un ensayo clínico (fase II) que comparó la aplicación de efinaconazol solución tópica a 10% con o sin semioclusión (la oclusión era puesta 10 minutos luego de la aplicación del efinaconazol) vs la aplicación de efinaconazol solución tópica a 5% vs placebo, en pacientes con onicomiosis distal y lateral causada por dermatofitos, *Candida* o ambos. La aplicación se realizó una vez al día durante 36 semanas (9 meses), con seguimiento posterior de cuatro semanas.¹¹ A la semana 40 hubo curación completa en 22% (8/36) de los pacientes en el grupo efinaconazol a 10% con oclusión vs 25.6% (10/39) de los pacientes en el grupo efinaconazol a 10% sin oclusión; aunque hubo mejor respuesta en el grupo que no fue ocluido (RR 0.87 [IC 95% 0.38-1.95] $p = 0.73$).¹¹ En el grupo de efinaconazol a 5% la curación fue completa en 15.8% (6/38) de los pacientes; este grupo tuvo menor curación comparada con la del grupo de efinaconazol a 10% con oclusión (25.6%) (RR 1.41 [IC 95% 0.54-3.66] $p = 0.48$).¹¹ En el grupo placebo se evidenció curación completa en 9.1% (2/22) de los pacientes; lo que indicó peor respuesta comparada con el grupo efinaconazol a 10% con oclusión (25.6%) (RR 2.44 [IC 95% 0.57, 10.48] $p = 0.23$).¹¹

**Figura 4.** Representación gráfica de metanálisis.

Eficonazol (experimental) vs placebo (control).

Intervención: eficonazol solución a 10%. Control: placebo. Desenlace: curación completa.

**Figura 5.** Representación gráfica de metanálisis.

Eficonazol (experimental) vs placebo (control).

Intervención: eficonazol solución a 10%. Control: placebo. Desenlace: curación casi completa.

Tavaborole solución tópica a 5% vs placebo

Dos ensayos clínicos publicados por Elewski y su grupo en 2015 en pacientes con diagnóstico de onicomicosis subungular distal por dermatofitos evaluaron la aplicación de tavaborole solución tópica a 5% vs placebo. La aplicación era una vez al día sobre la lámina y debajo de ésta por un tiempo de 48 semanas (12 meses).¹⁵ A la semana 52 en el estudio 1 la curación completa se alcanzó en 6.5% (26/399) de los pacientes del grupo tavaborole vs 0.5% (1/194) de los pacientes en el grupo placebo (RR 12.64 [IC de 95% 1.73-92.47] $p = 0.001$); en el estudio 2 la curación completa se alcanzó en 9.1% (36/396) vs 1.5% (3/205) (RR

de 6.21 [1.94, 19.93] $p < 0.001$).¹⁵ En el estudio 1 la curación casi completa se alcanzó en 15.3% (61/399) de los pacientes del grupo tavaborole vs 1.5% (3/194) de los pacientes en el grupo placebo (RR 9.89 [3.14, 31.11] $p < 0.001$); en el estudio 2 fue de 17.9% (71/396) vs 3.9% (8/205) (RR 4.59 [2.26, 9.36] $p < 0.001$).¹⁵ Para ambos desenlaces (curación completa y casi completa) se encontró un I2 menor de 50% que permitió la agrupación de los resultados de estos estudios en un único estimado global. La probabilidad de curación completa del tavaborole comparado con el placebo fue de 7.8 y de curación casi completa fue de 6.06, con intervalo de confianza amplio y resultado estadísticamente significativo (**Figuras 6 y 7**).

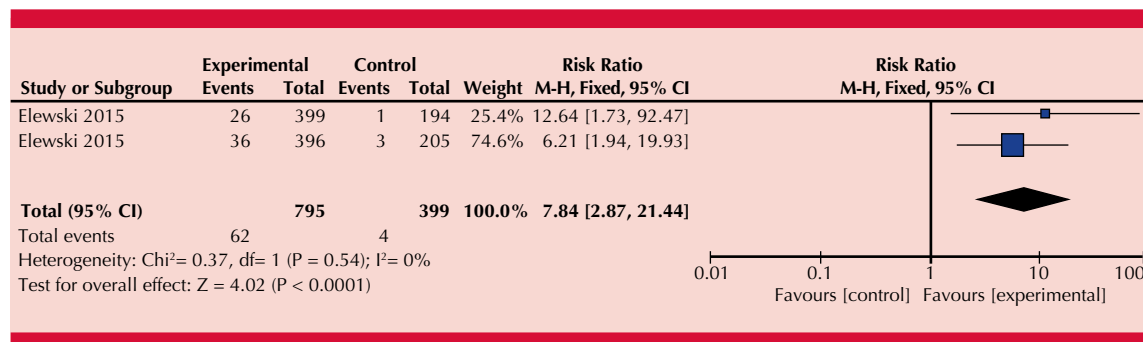


Figura 6. Representación gráfica de metanálisis.

Tavaborole (experimental) vs placebo (control).

Intervención: tavaborole solución a 5%. Control: placebo. Desenlace: curación completa.

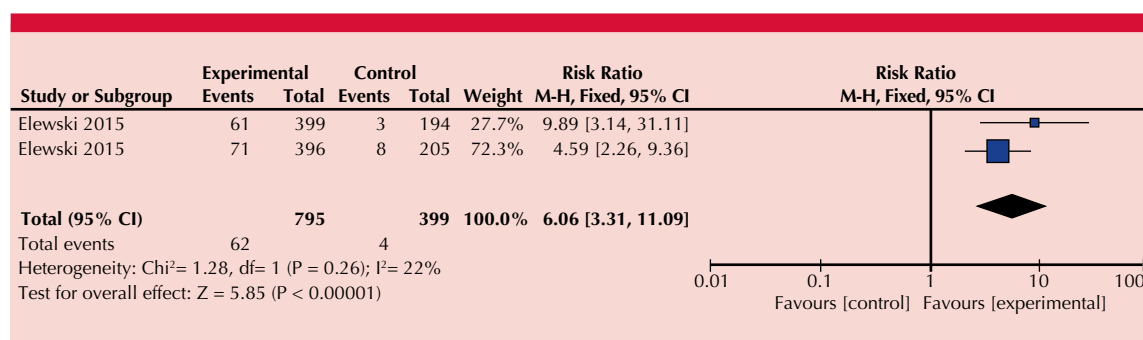


Figura 7. Representación gráfica de metanálisis.

Tavaborole (experimental) vs placebo (control).

Intervención: tavaborole solución a 5%. Control: placebo. Desenlace: curación casi completa.

DISCUSIÓN

Durante la revisión sistemática de la bibliografía se encontró que la mayor parte de los estudios disponibles acerca del tratamiento con antimicóticos tópicos son ensayos clínicos con distribución al azar. Ningún estudio primario de nuestra revisión incluyó pacientes con afectación de la lámina mayor de 60%, lo que es coherente con lo revisado en la bibliografía que cataloga esta circunstancia como un criterio para dar tratamiento sistémico. Respecto al tratamiento con ciclopiroxolamina laca a 8% (hidrosoluble con hidroxipropil quitosan),

nuestros resultados demuestran que al compararla con amorolfina laca a 5%, hubo un efecto estadísticamente significativo a favor de la ciclopiroxolamina; los estudios incluidos daban un tiempo de tratamiento entre 9 y 12 meses. Estos resultados favorecen a la ciclopiroxolamina en el esquema de único agente y en el esquema con intervenciones adicionales (urea a 40% y ciclopiroxolamina crema); los esquemas de tratamiento con la amorolfina siempre fueron iguales (aplicación dos veces a la semana). En todos los estudios el vehículo usado en el grupo de ciclopiroxolamina tenía hidroxipropil quitosan, éste se ha descrito en la bibliografía como un agente

que al ser hidrosoluble aumenta la penetración del activo a través de la lámina, lo que podría contribuir a los resultados encontrados. En relación con los esquemas de tratamiento para la ciclopiroxolamina laca a 8%, los resultados demuestran que no hay diferencia estadísticamente significativa entre la aplicación de ésta una vez a la semana durante seis meses vs un esquema secuencial (tres veces/semana por un mes, dos veces/semana por un mes y una vez/semana hasta completar seis meses). Al evaluar la curación completa y la curación casi completa en los estudios con efinaconazol solución a 10% vs placebo en pacientes con onicomicosis sin diabetes mellitus 2, nuestros resultados demuestran un efecto estadísticamente significativo a favor del efinaconazol. Destaca que en estos estudios se incluyeron pacientes con onicomicosis por *Candida* y dermatofitos, sin incluir otras levaduras ni mohos; la aplicación del efinaconazol fue diaria durante 12 meses. Al evaluar la respuesta del efinaconazol solución a 10% en pacientes con diabetes mellitus no se encontró una diferencia estadísticamente significativa que favoreciera al efinaconazol vs al placebo; esto es coherente con lo encontrado en la bibliografía, en la que la inmunosupresión secundaria de estos pacientes puede ser un criterio para dar tratamiento sistémico. Respecto al uso o no de oclusión en el tratamiento con efinaconazol solución a 10% durante 9 meses, no encontramos en nuestra revisión una diferencia estadísticamente significativa que favoreciera una u otra intervención. Por este hallazgo podría concluirse que adicionar oclusión a los antimicóticos tópicos no contribuye a mayores tasas de respuesta; sin embargo, en esta revisión no se cuenta con más estudios sobre esto y, además, se requiere evaluar el uso de oclusión con los demás antimicóticos tópicos. Al evaluar el efinaconazol solución a 10% con oclusión vs efinaconazol solución a 5%, aplicados durante 9 meses, encontramos que aunque hubo mayores tasas de curación completa en el grupo

de mayor concentración, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. El tavaborole a 5% demostró mayor efectividad clínica y micológica al compararlo con el placebo, con diferencia estadísticamente significativa; en este caso se incluyeron pacientes con onicomicosis por dermatofitos y la aplicación de la intervención fue diaria durante 12 meses.

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática son ensayos clínicos controlados en los que hay claridad respecto a la definición de los desenlaces buscados y en cuanto a la intervención dada. El tamaño de la muestra incluida en cada ensayo clínico es bueno, lo que permite dar conclusiones válidas. En general, la calidad de la evidencia encontrada es regular; debe tenerse en cuenta que aunque varios artículos tuvieron bajo riesgo de sesgos, en muchos de éstos también se encontró un riesgo de sesgos indeterminado que no se logró aclarar al no contactar a los autores respectivos.

Destacamos que hubo limitación en el tiempo de publicación de los estudios primarios (1999-2015) y que se incluyeron solo estudios publicados en inglés, español o portugués. En la elección de los artículos no se incluyeron estudios no publicados. La selección de los estudios la realizó un solo autor, lo que pudo llevar a sesgos en este proceso. La extracción de los datos la realizaron dos autores diferentes para así minimizar el potencial de sesgos; en este punto no hubo diferencia entre los autores. Dos autores evaluaron la calidad metodológica de los estudios, uno de ellos independiente a la investigación; esto puede disminuir el riesgo de sesgos en la calificación realizada, sin embargo, hubo diferencias respecto a algunos dominios, lo que requirió la discusión conjunta para llegar a un acuerdo. Hubo datos faltantes respecto a la metodología de algunos estudios primarios que no pudieron aclararse al no contactar a los autores.

CONCLUSIONES

Esta revisión muestra que ante la afectación de la lámina menor a 60%, en pacientes sin inmunosupresión, la ciclopiroxolamina laca hidrosoluble a 8% es superior a la amorolfina laca a 5%, y el efinaconazol solución a 10% con el tavaborole solución a 5% son superiores al placebo; sin embargo, las tasas de curación completa encontradas no fueron mayores de 40% en ningún estudio durante un tiempo de tratamiento máximo de 12 meses.

REFERENCIAS

1. Welsh O, Vera-Cabrera L, Welsh E. Onychomycosis. *Clin Dermatol* 2010 Mar 4; 28(2):151-9. DOI: 10.1016/j.clin-dermatol.2009.12.006.
2. Rellosio S, Arechavala A, Guelfand L, Maldonado I, Walker L, Agorio I, et al. [Onychomycosis: multicentre epidemiological, clinical and mycological study]. *Rev Iberoam Micol* 2012;29(3):157-63. DOI: 10.1016/j.riam.2011.11.003.
3. Mendoza N, Palacios C, Cardona N, Gómez LM. Onicomycosis afección común de difícil tratamiento. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2012;20(2):133-142. DOI: 10.29176/2590843X.224.
4. Singal A, Khanna D. Onychomycosis: Diagnosis and management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77(6):659-72. DOI: 10.4103/0378-6323.86475.
5. Nazar JR, Gerosa PE, Díaz OA. [Onychomycoses: epidemiology, causative agents and assessment of diagnostic laboratory methods]. *Rev Argent Microbiol* 2012;44(1):21-5. DOI: 10.1590/S0325-75412012000100005.
6. Shemer A. Update: medical treatment of onychomycosis. *Dermatol Ther* 2012; 25(6):582-93. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2012.01551.x.
7. Scher RK, Baran R. Onychomycosis in clinical practice: factors contributing to recurrence. *Br J Dermatol* 2003;149 Suppl 65:5-9. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.149.s65.5.x>.
8. Effendy I, Lecha M, Feuilhade de Chauvin M, Di Chiacchio N, Baran R. Epidemiology and clinical classification of onychomycosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19 Suppl 1:8-12. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2005.01281.x.
9. Zuluaga A, De Bedout C, Tabares A, Cano LE, Restrepo A, Arango M, Manrique R. Comportamiento de los agentes etiológicos de las onicomycosis en un laboratorio de micología de referencia (Medellín 1994-2003). *Med Cutan Iber Lat Am* 2005;33(6):251-256.
10. Ameen M, Lear JT, Madan V, Mohd Mustapa MF, Richardson M. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br J Dermatol* 2014;171(5):937-58. DOI: 10.1111/bjd.13358.
11. Tschen EH, Bucko AD, Oizumi N, Kawabata H, Olin JT, Pillai R. Efinaconazole solution in the treatment of toenail onychomycosis: a phase 2, multicenter, randomized, double-blind study. *J Drugs Dermatol* 2013;12(2):186-92.
12. Shemer A. Update: medical treatment of onychomycosis. *Dermatol Ther* 2012;25(6):582-93. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2012.01551.x.
13. Baran R, Kaoukhov A. Topical antifungal drugs for the treatment of onychomycosis: an overview of current strategies for monotherapy and combination therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19(1):21-9. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2004.00988.x.
14. Albert SF, Weis ZH. Management of onychomycosis with topicals. *Clin Podiatr Med Surg* 2004;21(4):605-15. DOI: 10.1016/j.cpm.2004.05.001.
15. Elewski BE, Aly R, Baldwin SL, González Soto RF, Rich P, Weisfeld M, et al. Efficacy and safety of tavaborole topical solution, 5%, a novel boron-based antifungal agent, for the treatment of toenail onychomycosis: Results from 2 randomized phase-III studies. *J Am Acad Dermatol* 2015 Jul;73(1):62-9. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.04.010.
16. Elewski BE, Rich P, Pollak R, Pariser DM, Watanabe S, Senda H, et al. Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: Two phase III multicenter, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol* 2013 Apr;68(4):600-8. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.10.013.
17. Iorizzo M, Hartmane I, Derveniece A, Mikazans I. Ciclopirox 8% HPCH nail lacquer in the treatment of mild-to-moderate onychomycosis: A randomized, double-blind amorolfine controlled study using a blinded evaluator. *Skin Appendage Disord* 2015 Nov 7;1(3):134-40. doi: 10.1159/000441569.
18. Paul C, Coustou D, Lahfa M, Bulai-Livideanu C, Doss N, Mokhtar I, et al. A multicenter, randomized, open-label, controlled study comparing the efficacy, safety and cost-effectiveness of a sequential therapy with RV4104A ointment, ciclopiroxolamine cream and ciclopirox film-forming solution with amorolfine nail lacquer alone in dermatophytic onychomycosis. *dermatology* [Internet]. 2013 [cited 2017 Apr 16]; Available from: <http://www.karger.com?doi=10.1159/000353667>.
19. Rich P. Efinaconazole topical solution, 10%: the benefits of treating onychomycosis early. *J Drugs Dermatol JDD* 2015 Jan;14(1):58-62.
20. Schalka S, Nunes S, Gomes Neto A. Comparative clinical evaluation of efficacy and safety of a formulation containing ciclopirox 8% in the form of a therapeutic nail lacquer in two different posologies for the treatment of onychomycosis of the toes. *An Bras Dermatol* 2012 Feb;87(1):19-25. DOI: 10.1590/s0365-05962012000100002.
21. Vlahovic TC, Joseph WS. Efinaconazole topical, 10% for the treatment of toenail onychomycosis in patients with diabetes. *J Drugs Dermatol J Drugs Dermatol* 2014;13(10):1186-90.

Síntomas no respiratorios del COVID-19. Urticaria en pacientes asintomáticos

Non-respiratory symptoms of COVID-19. Urticary in asymptomatic patients.

Paola Veintimilla-Quintana,¹ María Belén Pazmiño,¹ Anita Patricia Coral-Rosero²

Resumen

La neumonía viral es la inflamación del parénquima pulmonar causada por una infección viral. La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por un nuevo tipo de coronavirus 2 que produce el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y es el agente responsable de la actual pandemia. Un porcentaje de los casos tiene desenlace fatal. Numerosos pacientes son Covid-19 asintomáticos al inicio de la enfermedad. Hay reportes de casos con COVID-19 positivo que inicialmente manifestaron una erupción cutánea sin síntomas respiratorios; esto puede diagnosticarse erróneamente como una enfermedad común de la piel, sin relacionarlo con el COVID-19. Al encontrar dos casos asintomáticos con resultado positivo de COVID-19 y con urticaria como único síntoma se realizó esta revisión, que permite identificar que se han reportado otros casos en el mundo. Por lo anterior, es importante que el profesional de la salud esté alerta ante estos síntomas atípicos en pacientes asintomáticos y reconozca la posibilidad de que no solo sea una dermatosis habitual. Esta enfermedad podría ser el preludio de un paciente infectado y, ante esta sospecha, podría prevenirse la transmisión de la enfermedad, así como también establecer el diagnóstico y tratamiento oportunos.

PALABRAS CLAVE: Neumonía viral; urticaria; angioedema; síndrome respiratorio agudo severo; coronavirus; COVID-19.

Abstract

Viral pneumonia is the inflammation of the lung parenchyma caused by a viral infection. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by a new type of coronavirus 2 that produces severe acute respiratory syndrome (SARS-Cov-2) and is the agent responsible for the current pandemic. A percentage of the cases ends with a fatal outcome. Many patients are asymptomatic at the onset of the disease. There are reports of cases with COVID-19 positive, which initially presented a skin rash with no respiratory symptoms; this can be misdiagnosed as a common skin disease, not related to COVID-19. Finding two asymptomatic cases, with a positive result of COVID-19 and with urticaria as the only symptom, this review was carried out, which made it possible to identify that other cases have been reported in the world. For this reason, it is important for the health professional to be alert to these atypical symptoms in asymptomatic patients and to recognize the possibility that it is not just a common dermatosis. This disease could be the prelude of an infected patient and, given this suspicion, the transmission of the disease could be prevented, as well as given timely diagnosis and treatment.

KEYWORDS: Pneumonia, viral; Urticaria; Angioedema; Severe acute respiratory syndrome; Coronavirus; COVID-19.

¹ Servicio de Dermatología, Centro de Atención Clínica-Quirúrgica, Hospital del Día IESS Cotacollao, Quito, Ecuador.

² Pontificia Universidad Católica del Ecuador, PUCE, Quito, Ecuador.

Recibido: marzo 2020

Aceptado: marzo 2020

Correspondencia

Paola Veintimilla Quintana
psafia_86@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Veintimilla-Quintana P, Pazmiño MB, Coral-Rosero AP. Síntomas no respiratorios del COVID-19. Urticaria en pacientes asintomáticos. Dermatol Rev Mex. 2020 mayo-junio;64(3):287-293.

ANTECEDENTES

En el marco de la pandemia de la enfermedad por coronavirus (COVID-19), se interconsultó al servicio de dermatología dos casos clínicos por medio de teledermatología. Los pacientes tenían alteraciones cutáneas, que correspondían a exantema y urticaria.

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, en un adulto promedio tiene superficie aproximada de 2 m², que está en relación con los otros órganos del cuerpo, a través de la piel el cuerpo revela disfunciones y malestares.

En este contexto se realiza la presente revisión bibliográfica, encontrando informes y estudios internacionales que reportan manifestaciones cutáneas relacionadas con el COVID-19.

En un caso es un paciente de 57 años sin antecedentes clínicos de importancia, cuya manifestación predominante es una erupción en la piel o exantema,¹ previo al inicio de los síntomas respiratorios, posteriormente mediante hisopado nasofaríngeo y prueba de PCR, es positivo para COVID-19 (**Figuras 1 y 2**).

En el segundo caso es una paciente de 23 años² que a los 6 días de periodo posparto asistió a control por preocupación de contacto con caso de COVID-19. Al examen físico se observaron placas habonosas con predominio en las extremidades y el tronco (**Figura 3**).

Las fotografías se tomaron con la cámara de un teléfono celular y no con una cámara fotográfica, pues en el actual momento implica un riesgo en la consulta de emergencia; además de que es necesario minimizar el tiempo de exploración y de exposición al virus. Por ello las fotos no son de la mejor resolución.



Figura 1. Placas habonosas con predominio en el tronco.

Contenido de la revisión por secciones

El 31 de diciembre de 2019, el municipio de Wuhan en la provincia de Hubei, China, informó sobre un grupo de casos de neumonía con causa desconocida.³ El 9 de enero de 2020, el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades identificó un nuevo coronavirus COVID-19 como el agente causante de este brote.⁴ Al haber transmisión comunitaria, se realizó el cierre de Wuhan el 23 de enero de 2020 y otras ciudades de la provincia de Hubei,



Figura 2. Placas de urticaria en la espalda y las raíces de los brazos.

para controlar la propagación de COVID-19.⁵ La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una emergencia de salud pública de interés internacional el 30 de enero de 2020.⁶

La OMS, para nombrar nuevas enfermedades infecciosas humanas, denominó a la enfermedad COVID-19.⁴ Es una neumonía viral, que es la inflamación del parénquima pulmonar.⁷ Ésta es una infección por coronavirus, que produce



Figura 3. Extensas placas de urticaria en los miembros inferiores.

síndrome respiratorio agudo severo coronavirus,⁸ también denominado COVID-19, que es un trastorno viral caracterizado por fiebre alta, tos, disnea, disfunción renal y otros síntomas de neumonía viral. Un coronavirus SARS-CoV-2 en el género betacoronavirus es el agente sospechoso.⁹

Por el comportamiento de la enfermedad y su periodo de incubación se hace difícil la detección temprana de un portador asintomático de COVID-19. La identificación de pacientes asintomáticos y con resultados positivos ha sido por nexo epidemiológico.

En este marco uno de los nuevos síntomas asociados con el COVID-19 y de reciente aparición es la urticaria.^{10,11} La urticaria es una reacción vascular de la piel que se caracteriza por eritema y formación de ronchas debido al incremento localizado de la permeabilidad vascular. El mecanismo causal puede ser una alergia, infección o estrés. Es una forma de hipersensibilidad inmediata.^{12,13}

La urticaria causa la liberación de histamina, bradicinina, D2 y otras sustancias vasoactivas derivadas de los mastocitos y basófilos de la dermis.^{14,15} Cuando la hinchazón es superficial, se produce urticaria¹⁶ y cuando la hinchazón es más profunda, se produce angioedema,^{10,17} que es la hinchazón que se asienta en la dermis profunda, los tejidos subcutáneos o submucosos, conformando un edema localizado. El angioedema suele aparecer en la cara, los labios, la lengua y la laringe.^{13,18}

La urticaria se define como aguda (episodios de nueva aparición o recurrentes de menos de seis semanas de duración)¹⁹ o crónica (episodios recurrentes que duran más de 6 semanas).²⁰ La urticaria puede desencadenarse por una variedad de mecanismos alérgicos y no alérgicos.²⁰

Entre otras causas de la urticaria están las infecciones, que incluyen las provocadas por virus.²¹ Un artículo del *Journal of the American Academy of Dermatology* reporta que el COVID-19 puede manifestarse con erupción y confundirse con el dengue.²²

La urticaria y el angioedema son quejas comunes en los niños; si bien el diagnóstico es claro, establecer la causa, especialmente con respecto a la urticaria crónica, puede ser un desafío.²³

En la mitad de los casos de urticaria aguda, el factor incitante nunca se identifica,²³ dato muy importante a tomar en cuenta en esta revisión; 40% de los casos se asocian con infección de las vías respiratorias superiores,^{24,25} 9% con medicamentos y 1% con alimentos.^{16,26,27}

En China, el 19 de marzo de 2020, Zheng y colaboradores alertaron de la aparición de otros síntomas no respiratorios de la enfermedad por coronavirus (COVID-19). Se reportaron tres pacientes COVID-19 positivos pertenecientes a un grupo familiar, uno de ellos antes de la aparición

de los síntomas respiratorios inició con urticaria y sin fiebre.²⁸

La erupción del paciente disminuyó gradualmente después del tratamiento antiviral de ribavirina, atomización con interferón, antialérgico y soporte sintomático después de su ingreso.²⁹

Un reporte de la Academia Europea de Dermatología y Venereología (EADV) señala un estudio de 148 casos positivos para COVID-19, estudio, dirigido por el dermatólogo Sebastiano Recalcati, que recogió datos de 88 pacientes y comprobó que 18 de ellos (20.4%) padecieron manifestaciones cutáneas. De éstos, 8 pacientes mostraron manifestaciones cutáneas durante su ingreso y 10 poshospitalización.²⁹

Los problemas cutáneos iban desde exantema eritematoso (en 14 pacientes), urticaria generalizada (en 3 pacientes) y vesículas tipo varicela (un paciente). La zona del tronco fue la parte más afectada. El picor era leve o ausente y las lesiones se curaron en pocos días.³⁰

En el contexto de la pandemia del COVID-19, y al ser la piel un órgano vivo con capacidad de regenerarse, impermeable, resistente y flexible y al ser un órgano vital para el cuerpo humano que se anticipa a numerosas enfermedades, debe ponerse atención a estos síntomas, atípicos del COVID-19, y examinarla cumpliendo las medidas de bioseguridad aun cuando no haya síntomas respiratorios.

En el número más reciente de JAAD Chen y su grupo³¹ señalan las medidas de seguridad del paciente en una clínica dermatológica durante el brote de coronavirus (enfermedad respiratoria aguda 2019-nCoV), incluyendo la detección del paciente, precauciones respiratorias y consultas de telemedicina. Los pasos han servido como un recordatorio de que debemos tener políticas

establecidas para el control de infecciones en cada clínica dermatológica.³²

REFERENCIAS

- DeCS. Descriptores en Ciencias de la Salud. [Online]. [cited 2020 Abril 6. Available from: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>.
- DeCS. Descriptores de ciencias de la salud. [Online]. [cited 2020 Abril 6. Available from: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>.
- Majid Rostami Mogaddam AYNANMaaSI. PubMed. [Online]; 2015 [cited 2020 Marzo 28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4360011/>.
- PAHO. Alertas epidemiológicas. [Online]; 2020 [cited 2020 Marzo 28. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=list&slug=2020-alertas-epidemiologicas&Itemid=270&layout=default&lang=es.
- Ministerio de Sanidad, España. Actualización nº 21. Neumonía por nuevo coronavirus COVID-19. [Online]; 2020 [cited 2020 Marzo 26. Available from: https://www.semsph.com/images/Actualizacion_21_COVID-19_China.pdf.
- OPS/OMS. Alertas epidemiológicas. [Online]; 2020 [cited 2020 Marzo 26. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=list&slug=2020-alertas-epidemiologicas&Itemid=270&layout=default&lang=es.
- BVS. Descriptores de la salud. [Online]. [cited 2020 Marzo 28. Available from: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>.
- NCBI. Términos MESH. [Online]; 2020 [cited 2020 Marzo 28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/2049999>.
- NCBI. Términos MESH. [Online]; 2020 [cited 2020 Marzo 28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=covid-19>.
- Maurer M GAASGea. PubMed. [Online]; 2019 [cited 2020 Marzo 24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31577874>.
- Pollack K1 ZBBLCSMTWJ. JAMA Dermatology. [Online]; 208 [cited 2020 Marzo 26. Available from: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc6439572>.
- Hide M, Takahagi S, Hiragun T. ACCES -MEDICINE. [Online]; 2019 [cited 2020 marzo 25. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2570§ionid=210423810>.
- BVS. Descriptores de la salud D014581. [Online]. [cited 2020 Marzo 26. Available from: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>.
- Kocatürk E, Grattan C. MEDLINE. [Online]; 2019 [cited 2020 Marzo 27. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/%20es/mdl-31572569>.
- Tincopa-Wong ÓW. SciELO. [Online]; 2014 [cited 2020 Abril 6. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172014000200008.
- Vollono L PALCEMBMCEBLDL. Europe PMC. [Online]; 2019 [cited 2020 Marzo 26. Available from: <https://europepmc.org/article/PMC/6735630>.
- Scott P. Commis MPSMSMJHBJMMLBMBDLMAJAWMPa-TAEPMP. PubMed. [Online]; 2012 [cited 2020 Marzo 24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3324851/>.
- Department of Dermatology and Allergy. Urticaria y Angioedema. In Heidelberg SVB, editor. URTICARIA Y ANGIOEDEMA. New York: Springer Heidelberg Dordrecht London; 2010. p. 155.
- N Engl J Med. PubMed. [Online]; 2016 [cited 2020 marzo 24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26841242>.
- Steinke JW1 PMTCS. PubMed. [Online]; 2015 [cited 2020 Marzo 28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25747720>.
- FISTERRA. Guía Clínica de Urticaria Aguda y Angioedema. [Online]; 2017 [cited 2020 Marzo 24. Available from: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/que-son-para-que-sirven-gpc/>.
- Beuy joob PVWM. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. J Am Acad Dermatol 2020.
- Baxi S1 DC. PubMed. [Online]; 2005 [cited 2020 Marzo 22. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15878460>.
- Tincopa-Wong Ó. SciELO. [Online]; 2014 [cited 2020 Marzo 25. Available from: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v31n2/a08v31n2.pdf>.
- CMICA. Guía Mexicana para el Diagnóstico y tratamiento de la urticaria. Revista Alergia México 2014;61(Supl. 2):S117-S193. 2014. p. 61.
- Marcus Maurer MMRBMUHMTJMVMCMCPMSM. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. [Online]; 2017 [cited 2020 Marzo 25. Available from: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(17\)31163-6/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(17)31163-6/fulltext).
- Balp MM KSTHGSVJZT. PubMed. [Online]; 2018 [cited 2020 Marzo 25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28898460>.
- Yue Zheng PDMD,WLMD. Dermatology Departament, China. [Online]; 2019 [cited 2020 Marzo 20. Available from: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.16390>.
- AEDV. Academia Española de Dermatología y Venereología. [Online]; 2019 [cited 2020 Marzo 28. Available from: <https://aedv.es/manifestaciones-cutaneas-en-pacientes-con-coronavirus/>.
- Dirk M. Elston M. JAAD. [Online]; 2020 [cited 2020 Abril 4. Available from: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(20\)30269-3/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(20)30269-3/fulltext).

31. Chen Y PSXS. PubMed. [Online]; 2020 [cited 2020 Abril 2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32081700>.
32. Saini SS BJCMMGJBEBMCJRAGPAOSSRK. PubMed. [Online]; 2015 [cited 2020 Marzo 26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25046337>.

EVALUACIÓN

1. El virus implicado en la nueva pandemia por coronavirus es:
 - a) SARS-CoV-2
 - b) MERS-CoV
 - c) SARS-CoV-1
 - d) coronavirus 229E
2. Con respecto a los pacientes infectados por COVID-19:
 - a) todos tienen síntomas desde el inicio de la enfermedad
 - b) numerosos pacientes son asintomáticos al inicio de la enfermedad
 - c) todos tienen síntomas atípicos
 - d) los síntomas dependen de la raza del paciente
3. ¿Cuál es el principal efecto que causa la infección por COVID-19?
 - a) urticaria y exantema
 - b) conjuntivitis
 - c) síntomas gastrointestinales
 - d) neumonía viral y síndrome respiratorio agudo severo
4. ¿Cuáles son los principales síntomas que ocasiona el COVID-19?
 - a) diarrea, deshidratación y exantema
 - b) fiebre alta, tos, disnea, disfunción renal
 - c) angiodema, urticaria y fiebre
 - d) dolor de garganta, rinorrea, anosmia
5. La urticaria es una reacción de tipo:
 - a) hipersensibilidad retardada
 - b) hipersensibilidad inmediata
 - c) hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos
 - d) hipersensibilidad mediada por anticuerpos
6. ¿Cuál de estas células se considera más específica en el mecanismo de la urticaria?
 - a) queratinocito
 - b) linfocito B
 - c) linfocito T
 - d) mastocito
 - e) eosinófilo
7. El tiempo de duración de las lesiones en la urticaria aguda es:
 - a) menos de 6 semanas de duración
 - b) más de 6 semanas de duración
 - c) 24 horas
 - d) una semana
 - e) depende de la intensidad de los síntomas
8. ¿En qué porcentaje la urticaria se asocia con una infección de las vías respiratorias superiores?
 - a) 50%
 - b) 9%
 - c) 1%
 - d) 40%

9. Cuando la liberación de histamina y otras sustancias vasoactivas de los mastocitos es en la dermis superficial se trata de:
- a) urticaria
 - b) angioedema
 - c) urticaria y angioedema
 - d) no depende del sitio de liberación
10. Entre las recomendaciones internacionales para evitar el contagio por COVID-19 están:
- a) solo protección del paciente sintomático
 - b) protección habitual
 - c) los trabajadores sanitarios que reco-gen muestras clínicas deben llevar el equipo de protección individual adecuado
 - d) la protección depende de cada país

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 2020 a la siguiente dirección electrónica: articulos@nietoeditores.com.mx

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2021

Dapsona (diaminodifenil-sulfona) en Dermatología. Conocimiento actual de un fármaco antiguo

Dapsone (diaminodiphenyl sulfone) in Dermatology. Current knowledge of an old drug.

Alejandro Eduardo de Aguinaga-Inurriaga,¹ Aralí Melgarejo-Gómez,² Andrés Tirado-Sánchez,² Alexandro Bonifaz²

Resumen

La administración de diaminodifenil-sulfona (comúnmente conocida como dapsona) ha sido controvertida y en la bibliografía se carece de evidencia pertinente. Principalmente debido a que los eventos adversos (agranulocitosis o síndrome de hipersensibilidad) son relativamente frecuentes y graves, la prescripción no es común en la actualidad. Sin embargo, cuando se habla de enfermedades dermatológicas (inflamatorias, neutrofílicas, eosinofílicas, entre otras), es un recurso farmacológico de primera línea. De hecho, la medicina basada en la evidencia y la información consecuente pueden ser útiles en las manos de los médicos y dermatólogos para que se utilicen y apliquen eficazmente por el bienestar del paciente.

PALABRAS CLAVE: Diaminodifenil-sulfona; dapsona.

Abstract

The administration of diaminodiphenyl sulfone (commonly known as dapsone) has been controversial and evidence lacking in the literature. Mainly due to its adverse effects, interactions and idiosyncratic adverse effects (agranulocytosis or hypersensitivity syndrome) are frequent, prescription is not common nowadays. However, when talking about dermatological diseases (inflammatory, neutrophilic, eosinophilic and other types), it is technically first line pharmacological resource. As a matter of fact, evidence-based medicine and consequential information may be helpful in clinician's hands in order to be effectively used and applied for the sake of patient's wellness.

KEYWORDS: Diaminodiphenyl sulfone; Dapsone.

¹ Servicio de Dermatología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

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

Recibido: septiembre 2019

Aceptado: noviembre 2019

Correspondencia

Alejandro Eduardo de Aguinaga Inurriaga
alexdeaguinaga@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

De Aguinaga-Inurriaga AE, Melgarejo-Gómez A, Tirado-Sánchez A, Bonifaz A. Dapsona (diaminodifenil-sulfona) en Dermatología. Conocimiento actual de un fármaco antiguo. Dermatol Rev Mex. 2020 mayo-junio;64(3):294-308.

ANTECEDENTES

La dapsona tiene efectos antimicrobianos y sobre todo antiinflamatorios, similares a los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs).¹ Estas últimas capacidades se utilizaron principalmente en el tratamiento de trastornos inflamatorios crónicos.²

En la última década se ha prestado atención a los mecanismos por los que la dapsona media los efectos en entornos más complejos, como la prevención de eventos cerebrovasculares, el manejo del glioblastoma o como agente anti-convulsivo.²

La farmacología y los mecanismos de acción son factores determinantes para el uso clínico de la dapsona principalmente en dermatosis neutrofílicas, eosinofílicas o ambas, y en trastornos crónicos fuera del campo de la Dermatología.³ El efecto ahorrador de esteroides de la dapsona es útil en numerosas afecciones, como el pénfigo vulgar. Las futuras vías de investigación proporcionarán más información de este agente fascinante y esencial.^{2,4}

La dapsona la sintetizó por primera vez en 1908 Emil Fromm. En ese momento, no se concibió como un agente terapéutico. La investigación de la sulfona en medicina comenzó en 1937, cuando se utilizó como agente antimicrobiano.⁴

Farmacodinamia

Es un fármaco que se absorbe lentamente y casi por completo en el tubo digestivo, a partir del que se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en una a tres horas, aunque en monitoreo ésta aparece entre 8 y 12 días. Una de las ventajas de dar dosis repetidas es que el fármaco se mantiene más de un mes después de la última administración (35 días), así, tenemos que dosis de 100 mg/día generan 2 mg de dapsona libre

por gramo de sangre o bien de tejido no hepático. En general, tiene gran distribución corporal y 50% de la dapsona tiene uniones a proteínas plasmáticas.^{3,4}

Efecto antimicrobiano

La dapsona (4,40-diaminodiphenylsulfone) es un análogo estructural del ácido para-amino-benzoico (PABA) e inhibidor competitivo de la dihidropteroato sintetasa (folP1/P2) en la vía de los folatos.³ En la **Figura 1** se muestra la vía de los folatos y su relación con la dapsona. Todas las sulfonas comparten la estructura de un átomo de azufre que se une a dos átomos de carbono.⁵

Efecto antiinflamatorio

Su efecto antiinflamatorio ocurre por la inhibición del daño tisular llevado a cabo por los neutrófilos y de la formación de especies reactivas de oxígeno.⁶ La dapsona inhibe la actividad de mieloperoxidasa del neutrófilo y el estallido respiratorio, bloqueando la actividad de enzimas lisosomales del neutrófilo, logrando así reducir la migración de los neutrófilos a las lesiones inflamatorias.^{7,8}

La creciente evidencia muestra que la dapsona es un compuesto farmacodinámicamente activo. La capacidad antiinflamatoria de la dapsona generalmente se atribuye al compuesto original, aunque se ha mostrado que la dapsona tiene dos metabolitos activos, la mono-acetildapsona (MADDS) y la dapsona hidroxilamina (DDS-NOH), que tienen propiedades antiinflamatorias propias y efectivas.⁹ En un análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento de productos de 5-lipoxigenasa de PMN aislado estimulado por ionóforos de calcio, se mostró que DDS-NOH es más efectivo que la dapsona y que la MADDS, en lo concerniente a la supresión de leucotrieno B4 y del ácido 5-hidroxicicosatetraenoico (5-HETE). Además, la determinación de la

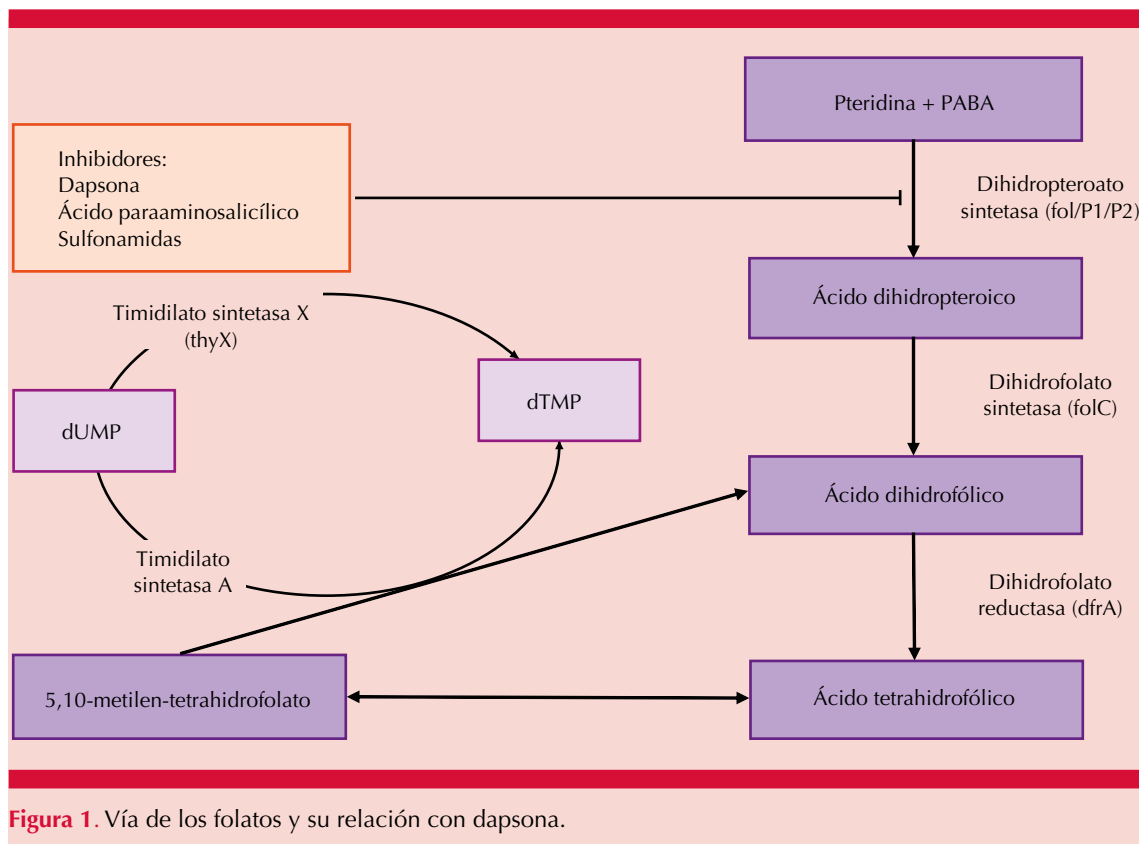


Figura 1. Vía de los folatos y su relación con dapsona.

hemiluminiscencia de sangre humana estimulada con zimosan, mostró que DDS-NOH causa una inhibición dosis-dependiente del estallido oxidativo.¹⁰

Farmacocinética

Después de la administración oral, la dapsona se absorbe casi por completo en el tubo gastrointestinal con biodisponibilidad de más de 86%; la eliminación es de alrededor de 20 a 30 horas. Las concentraciones séricas máximas generalmente se alcanzan en 2 a 8 horas. Después de la ingestión de una dosis única de 50 a 300 mg de dapsona, las concentraciones séricas máximas se alcanzan entre 0.63 y 4.82 mg/L.¹¹

Después de la absorción, la dapsona pasa a la circulación enterohepática. Se metaboliza en el

hígado y en los leucocitos polimorfonucleares (PMN) o en las células mononucleares, donde sufre una N-acetilación por NAT2 generando MADDS, y a través de la hidroxilación por enzimas del citocromo P-450, generando DDS-NOH. La acetilación se determina genéticamente, lo que resulta en una variabilidad significativa en la acetilación (acetilador rápido o lento).^{1,10} La DDS-NOH se metaboliza a través de CYP2E1 y, en menor medida, por CYP2C. La DDS-NOH ingresa a los eritrocitos, generando metahemoglobina,¹² que es retenida hasta por tres semanas en la piel y los músculos (como la mayor parte de las sulfonas) y especialmente en el hígado y los riñones. La reabsorción intestinal se debe a la excreción en la bilis contribuyendo a la retención a largo plazo en el torrente sanguíneo; la interrupción periódica del tratamiento es aconsejable por este motivo. En términos de

eficacia e inducción de efectos adversos, el factor más importante es la generación de DDS-NOH. Aproximadamente 70 a 80% de la dapsona se excreta en la orina como mono-N-glucurónido y mono-N-sulfamato ácido-lábil.^{1,10}

La dapsona se distribuye a todos los órganos, atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta y es detectable en la leche materna. Aproximadamente 20% de la dapsona se excreta en la orina como fármaco inalterado y 70 a 85% como metabolitos hidrosolubles. Además, una pequeña cantidad puede excretarse en las heces.¹

Mecanismo de acción

Existen diversos mecanismos de acción de la dapsona con distintos objetivos. Así, las propiedades de la dapsona pueden ser por combinación de acción antibiótica, antiinflamatoria (incluso similar a los AINEs) y de protección contra la radiación UV.^{10,11}

El efecto antimicrobiano se produce por la inhibición de la síntesis de ácido fólico funcionando así como bacteriostático, que parece imitar el mecanismo de las sulfonamidas (inhibición de la síntesis de ácido fólico en organismos susceptibles, así como del ácido paraaminobenzoico bacteriano). Es posible que el efecto antiinflamatorio de la dapsona se deba a la capacidad para inhibir la formación de especies reactivas del oxígeno a nivel intra y extracelular, sobre todo en la vía del sistema mieloperoxidasa-peróxido de hidrógeno-haluro, aunque también podría ser consecuencia de una marcada disminución del peróxido de hidrógeno, radical hidroxilo y oxígeno.^{10,11,13}

Se cree que el efecto de la dapsona en la supresión de los rayos UVB se debe a la inhibición de la acción de las prostaglandinas. Esto se ha visto en el efecto en el eritema inducido por UV con la aplicación tópica (0.1, 0.5, 1, 5 y 10%)

y con la administración sistémica (100 mg/día) de dapsona.^{11,14}

La capacidad de la dapsona para inhibir las especies reactivas de oxígeno (ROS) parece contribuir a los efectos antiinflamatorios del fármaco. Las ROS pueden generarse a través de dos vías principales: el sistema intracelular mediado por PMN y un sistema extracelular de xantina/xantina-oxidasa. Ambas se ven afectadas por la dapsona en la misma medida. Niwa y su grupo mostraron que la dapsona tiene un efecto tipo carroñero (*scavenger*), que bloquea las vías de generación de ROS excepto el oxígeno intermedio, O_2 .¹⁵ Aunque Stendahl y su grupo,¹⁶ en un estudio similar, atribuyeron la depresión de las funciones citotóxicas y citopáticas de los PMN a la capacidad de la dapsona para inhibir directamente el sistema de haluro de mieloperoxidasa (MPO) - H_2O_2 , también puede ser causada por la marcada disminución del peróxido de hidrógeno (H_2O_2), las concentraciones de radicales hidroxilo (OH) y del oxígeno (O_2) como resultado de las funciones depuradoras de la dapsona. Al ser uno de los carroñeros más fuertes conocidos, la dapsona disminuye el H_2O_2 tan efectivamente como la catalasa y es tan potente como la colchicina, la superóxido-dismutasa, el benzoato y la xantina en la reducción de las concentraciones de OH.^{10,11} El daño tisular observado en enfermedades como la dermatitis herpetiforme, la dermatosis IgA lineal, el prurigo pigmentario, la vasculitis leucocitoclástica, la enfermedad de Behçet y el lupus eritematoso puede ser producido, en parte, por la generación excesiva de intermediarios de oxígeno por los PMN.¹⁷ Los efectos benéficos de la dapsona en estos trastornos dermatológicos son probablemente el resultado de sus efectos supresores.

Dosis

La dosis inicial en adultos es de 50-100 mg/día. En pacientes pediátricos es de 2 mg/kg/día. Si

no se logra el objetivo terapéutico, en adultos puede elevarse la dosis a 150-300 mg/día acorde siempre a las pruebas de laboratorio y tolerancia del paciente.¹

Indicaciones

Las indicaciones de la dapsona son variadas.^{10,11} Las principales se enuncian en el **Cuadro 1**.

Enfermedades infecciosas

Lepra

La dapsona es útil en cualquier forma clínica de lepra, aunque no como monoterapia y siempre combinada con rifampicina, clofazimina o ambas para evitar la resistencia bacteriana.^{18,19}

Se prescribe en formas paubacilares (índice bacilar negativo en el examen microscópico): rifampicina (600 mg/mes) + dapsona (100 mg/día en mayores de 14 años y 50 mg/día en niños de 10-14 años), así como en multibacilares (1-10 bacilos por 100 campos): rifampicina (600 mg/mes) + clofazimina (300 mg/mes + 50 mg/día) + dapsona (50-100 mg en adultos y menores a 10 años con 25 mg/día).²⁰

La dosis de dapsona recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) es de 100 mg/día en el adulto; 50 mg/día en niños de 10-14 años; 25 mg/día en menores de 10 años. La duración del tratamiento depende del índice bacilar: 6 meses como mínimo en las formas paucibacilares y 24 meses al menos en las multibacilares.^{10,11,20}

Cuadro 1. Usos de la dapsona en enfermedades dermatológicas

Como tratamiento principal	Como tratamiento adjunto	Como tratamiento auxiliar
Dermatitis herpetiforme (enfermedad de Duhring)	Enfermedad por IgA lineal	Urticaria crónica
Dermatitis pustulosa subcórnea (síndrome de Sneddon-Wilkinson)	Penfigoide ampoloso-cicatricial	Micetoma actinomicético
Eritema elevatum diutinum	Penfigo vulgar	Síndrome de Well
Acropustulosis de la infancia	Síndrome de Sweet	Síndrome de Behçet
Prurigo pigmentoso	Pioderma gangrenoso	Granuloma anular
Penfigo IgA	Policondritis recurrente	Alopecia areata
	Vasculitis urticariana	Granuloma facial
	Vasculitis leucocitoclástica primaria	Lupus miliar diseminado facial
	Loxocelismo	Síndrome hipereosinofílico
	Foliculitis eosinofílica	Papulosis linfomatoide
	Lupus eritematoso discoide	Nocardiosis
		Mucinosi folicular
		Mucinosi reticular eritematosa
		Enfermedad de Grover (dermatosis acantolítica transitoria)
		Herpes gestacional
		Infiltración linfocítica de Jessner Kanof
		Acrodermatitis continua de Hallopeau
		Pitiriasis rosada de Gibert
		Penfigo benigno familiar (Hailey-Hailey)
		Sarcoma de Kaposi epidémico
		Psoriasis (principalmente pustulosa)
		Liquen plano erosivo
		Liquen plano penfigoide
		Rosácea granulomatosa

Actinomicetoma

Es el tratamiento de elección de los actinomicetomas (*Nocardia brasiliensis*, *N. asteroides* y *Actinomadura madurae*, *A. pelletieri*) y se combina con uno de los dos medicamentos siguientes, en Europa, con sulfato de estreptomicina, y en México con trimetoprim-sulfametoxazol. En el caso de *N. brasiliensis* el tratamiento consiste en dapsona (100 a 200 mg/día) más trimetoprim-sulfametoxazol (80/400 a 160/800 mg), por varios meses e incluso años.²¹

Dermatosis neutrofílicas

Eritema elevatum diutinum

Esta enfermedad es un tipo de vasculitis leucocitoclástica con predominio en zonas extensoras, que tiene un componente de depósitos de inmunocomplejos.²² La dapsona inhibe la quimiotaxis de neutrófilos, interfiere en los depósitos de complemento e inhibe la mieloperoxidasa, lo que hace a la dapsona un fármaco de primera elección en esta enfermedad. A dosis de 25 a 150 mg/día se observa alivio de los síntomas rápidamente. La remisión rápida del proceso con dapsona contrasta con la evolución espontánea, habitualmente prolongada, de esta dermatosis.^{22,23}

Síndrome de Sweet

El tratamiento de elección inicial son los corticosteroides; sin embargo, uno de los fármacos de segunda línea es la dapsona a dosis de 100 mg/día en casos resistentes a los de primera elección. En algunos casos, estas dos opciones terapéuticas se administran de manera conjunta.^{24,25}

Pioderma gangrenoso

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica comúnmente tratada con inmunosupresión mediante esteroides sistémicos.

La utilidad de la dapsona como tratamiento no inmunosupresor de este padecimiento se ha informado en reportes y series de casos, ya sea como ahorrador de esteroide o como monoterapia, principalmente en la terapia de mantenimiento.^{26,27}

Solo existen algunos casos reportados por lo que se prescribe como terapia de segunda o tercera línea reduciendo la dosis de corticosteroides, nunca en monoterapia. A pesar de esto, en una encuesta realizada a médicos expertos en el tema en Alemania, 16% de ellos lo utilizaban dentro de su manejo.²⁷

Dermatosis ampollosas autoinmunitarias

Dermatitis herpetiforme

En 1950, los portugueses Esteves y Brando introdujeron las sulfonas en el tratamiento de las enfermedades de la piel a través de sus informes de uso exitoso en el manejo de la dermatitis herpetiforme (enfermedad de Duhring), que posteriormente fue confirmado por otros grupos.²⁸

Debido al rápido alivio de los síntomas cutáneos, la dapsona es el medicamento de primera elección; sin embargo, no resulta de la misma forma en la afectación intestinal. Su efecto antiinflamatorio es la inhibición de la adhesión de neutrófilos al endotelio vascular, la quimiotaxis y la producción de lipooxigenasa, así como la acción de la mieloperoxidasa de neutrófilos y eosinófilos.^{29,30}

La dosis recomendada varía desde 50 mg/día de manera inicial hasta 200 mg/día según la respuesta y la tolerancia. El prurito disminuye en dos días y remite a la semana. Sin embargo, la interrupción del fármaco casi siempre sigue con recaída del cuadro clínico, por lo que se recomienda alcanzar la dosis mínima eficaz de 25 a 40 mg/día, junto con la dieta sin gluten.^{29,30}

En un estudio de Prussick y su grupo,³¹ se observó un efecto protector contra la hemólisis inducida por dapsona en pacientes con dermatitis herpetiforme al administrar 800 UI/día de vitamina E durante cuatro semanas; sin embargo, con resultados no concluyentes.

Enfermedad por IgA lineal

El tratamiento de elección debido a la respuesta clínica satisfactoria por décadas son las sulfonas, grupo al que pertenece la dapsona, mostrando resultados desde la primera semana; sin embargo, algunos casos, y sobre todo niños, pueden necesitar la adición de corticoesteroides.³²

La combinación de dapsona con cimetidina se ha sugerido en algunos reportes de casos para mejorar la tolerancia, el apego y disminuir la toxicidad hematológica.^{33,34}

La dosis media de 1.5 mg/kg/día puede ser eficaz. Si fracasa, la dosis puede incrementarse hasta 4 mg/kg/día con estricta vigilancia de las reacciones comentadas previamente.³³⁻³⁵

Penfigoide

En ausencia de signos de gravedad o como terapia alternativa, la dapsona es de elección a dosis de 50-200 mg/día con incremento semanal de 25 mg hasta obtener los efectos deseados con respuesta después de 2 a 12 semanas. La dapsona y la sulfapiridina se han prescrito de forma efectiva en algunos casos, ya sea como monoterapia o en combinación con los esteroides (de primera elección en el padecimiento).³⁶

En estomatología, se prescribe en penfigoide mucoso como forma de enjuague: 25 mg/día durante 3 días, luego 50 mg/día durante 3 días, 75 mg/día por 3 días luego 100 mg/día otros 3 días y finalmente enjuagarse con 150 mg/día hasta el día 17.³⁷

Penfigo

La finalidad de todo tratamiento es detener la producción de autoanticuerpos, controlar las lesiones existentes y evitar la aparición de nuevas. La dapsona puede contribuir al ahorro de dosis de inmunosupresores sobre todo de corticoesteroides y a disminuir el riesgo de recidiva de la enfermedad. También existe como tratamiento de segunda o tercera línea; sin embargo, no se recomienda como monoterapia.³⁸ La administración de prednisona en dosis altas en combinación con azatioprina y dapsona ha sido una combinación efectiva y con pocas reacciones adversas.³⁹

Epidermólisis ampollosa adquirida

Pese a su eficacia moderada se considera parte del tratamiento (incluso combinado con sulfapiridina) a dosis de 25 a 100 mg/día. Ésta inhibe la adhesión de neutrófilos a anticuerpos anti-colágena VII y la liberación de IL-8.⁴⁰

Enfermedades colagenovasculares

Dermatomiositis

En la bibliografía existen pocos reportes de casos y pequeñas series de casos que proporcionan evidencia de la eficacia en la afectación cutánea.⁴¹ En 1994, Konohana y Kawashima describieron a un paciente con dermatomiositis cuyos síntomas cutáneos y miositis respondieron al tratamiento con dapsona en dos semanas.⁴²

En 2002, Cohen informó el caso de un paciente con dermatomiositis amiopática resistente y otro con dermatomiositis miopática resistente, ambos con enfermedad de la piel que respondieron rápidamente a la dapsona. En ambos pacientes se observó recaída de la enfermedad al suspender la dapsona y mejoría con la reinstitución de la misma.⁴¹

Galrao y su grupo⁴³ también describieron dos pacientes, ambos con dermatomiositis amiopática, quienes respondieron al tratamiento con dapsona 100 mg/día. Un paciente fue previamente resistente al tratamiento con cloroquina 250 mg/día, y el otro a dosis bajas de prednisona con hidroxiclороquina 400 mg/día.

En 2012 se informó un caso adicional de dermatomiositis cutánea resistente a 10 mg/día de prednisona, pero que respondió rápidamente a la dapsona.⁴⁴

Policondritis recurrente

Desde el decenio de 1970 la dapsona se ha prescrito como tratamiento de la policondritis recurrente. Un análisis basado en 2 casos personales y 14 casos reportados en la bibliografía, todos tratados con monoterapia, mostró que el tratamiento tuvo que suspenderse en 4 casos debido a los efectos secundarios (anemia hemolítica, eritema multiforme, somnolencia, dolor de cabeza, náuseas); un paciente no mostró mejoría y cinco pacientes mostraron recaída; seis respondieron favorablemente y permanecieron sin recaída durante un seguimiento de 3 meses a 4 años. Debido al curso impredecible de esta enfermedad y al hecho de que algunas de sus manifestaciones clínicas, especialmente la condritis auricular, pueden aliviarse espontáneamente, la respuesta de la enfermedad a la dapsona es difícil de establecer.^{45,46}

Lupus eritematoso cutáneo

Los antipalúdicos, como la cloroquina o la hidroxiclороquina, son agentes sistémicos de primera línea para el tratamiento del lupus eritematoso cutáneo. En pacientes resistentes a la cloroquina, se ha informado el tratamiento con inmunosupresores y combinaciones con inmunomoduladores o el tratamiento con dapsona.⁴⁷

De acuerdo con las pautas de la AWMF (Asociación de Sociedades Médicas Científicas de Alemania), la dapsona se recomienda en lupus eritematoso cutáneo y lupus eritematoso profundo, especialmente en casos resistentes a la terapia o cuando hay intolerancia a los antipalúdicos.⁴⁸⁻⁵⁰

Vasculitis

La vasculitis por inmunoglobulina A (IgA), llamada púrpura de Henoch-Schönlein (HSP), es la vasculitis más común en niños. Se caracteriza por erupción purpúrica, artritis, afectación gastrointestinal, renal o ambas. El alivio espontáneo es el resultado típico. En las manifestaciones cutáneas crónicas de la vasculitis por IgA, la dapsona parece mostrar eficacia.⁵¹

Enfermedad de Behçet

En 2002, se diseñó un estudio para investigar los efectos de la dapsona en el tratamiento de las manifestaciones mucocutáneas de la enfermedad de Behçet y el posible papel profiláctico de la dapsona en un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo. Aunque el estudio fue pequeño (20 pacientes), mostró que la dapsona fue efectiva en el tratamiento de las manifestaciones mucocutáneas de la enfermedad de Behçet y posiblemente en la profilaxis contra las manifestaciones sistémicas de enfermedad.⁵²

Urticaria crónica espontánea

Los antihistamínicos H1 de segunda generación son el tratamiento sintomático de primera línea en pacientes con urticaria espontánea crónica. Hasta 50% de los pacientes no responderán a las dosis habituales.⁵³

Entre las diferentes opciones de tratamiento en estos pacientes resistentes a los antihistamínicos está la dapsona, aunque con un nivel de evidencia bajo.⁵⁴

Indicaciones en enfermedades infecciosas no dermatológicas

*Infección por *Pneumocystis jirovecii**

En muchos casos, se prescribe a pacientes con intolerancia a trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), porque la dapsona es una sulfona que generalmente es tolerada por personas que tienen reacciones adversas a este fármaco. Sin embargo, debe evitarse en pacientes con antecedente de reacciones medicamentosas graves, como síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de hipersensibilidad a fármacos o síndrome DRESS, enfermedad del suero o anemia hemolítica.⁵⁵⁻⁵⁷

La asociación con aerosoles de pentamidina constituye una de las alternativas en la prevención de la infección pulmonar por *Pneumocystis* en los enfermos portadores del VIH. A su vez, la administración de TMP-SMX oral 5 mg/kg tres veces al día + 100 mg/día de dapsona durante 21 días son regímenes alternativos para tratar la enfermedad leve a moderada.^{56,57}

Tratamiento preventivo de la toxoplasmosis cerebral

En caso de intolerancia al TMP-SMX, su asociación con pirimetamina es una de las alternativas para la profilaxis de la toxoplasmosis cerebral en pacientes con VIH.⁵⁸

Tratamiento curativo del paludismo

Su combinación con clorproguanil se usó para el tratamiento del paludismo no complicado en países endémicos como África; sin embargo, a causa del elevado índice de toxicidad, se retiró del mercado.⁵⁹

Interacciones medicamentosas

Existen diversos fármacos que interaccionan con la dapsona. La zidovudina y la pirimetamina provocan hemotoxicidad. La pirimetamina incrementa el volumen de distribución de la dapsona y reduce su concentración sérica. La isoniazida y la sulfametazina utilizan la misma vía de acetilación; sin embargo, no se han demostrado interacciones. Los antiepilépticos y glucocorticoides, al ser inductores de citocromo p450, podrían favorecer la N-hidroxilación. La rifampicina aumenta la excreción renal del fármaco, al contrario del probenecid, que reduce su eliminación renal e incrementa la sérica.^{1,10,11}

La dapsona tiene una absorción gástrica con pH ácido, por lo que los fármacos que lo aumenten provocarán menor absorción. Debido a esto, se recomienda no combinarlo con antiácidos o inhibidores de la bomba de protones, además de separar las tomas al menos dos horas para no afectar en su biodisponibilidad. Los inhibidores de los citocromos P450 (omeprazol, macrólidos, imidazoles, anti-H2) incrementan las concentraciones séricas de dapsona.^{6,10}

Los azoles, como el ketoconazol, con capacidad inhibitoria del citocromo P450, al igual que itraconazol, también propician la disminución en su metabolismo hepático.^{1,2}

Efectos adversos

La mayor parte de las reacciones adversas son dependientes de la dosis; se dividen en: hematológicas, dermatológicas, neurológicas, hepáticas, renales y por hipersensibilidad.^{10,11}

Hematológicos

Los más comunes son anemia hemolítica, macrocitos, neutropenia y metahemoglobinemia.¹²

Anemia

Las dosis de 100-150 mg/día de dapsona se asocian con descensos de la hemoglobina de, incluso, 2 g/dL y con 200 mg/día del fármaco la supervivencia de los eritrocitos disminuye en 30%.^{10,11}

Macrocitosis

Ésta depende de la hemólisis crónica y de la metahemoglobinemia en menor cantidad por el aumento de reticulocitos (incremento de la eritropoyetina, secundario a la hemólisis y metahemoglobinemia crónica) y deficiencia de vitamina B (B₉ y B₁₂), por aumento del consumo (incremento de la eritropoyesis).¹

Neutropenia

La neutropenia es frecuente durante los tres primeros meses de tratamiento. Su mecanismo es predominantemente inmunológico, aunque aún está en estudio.^{1,11}

Metahemoglobinemia

La metahemoglobina es una forma no funcional de la hemoglobina, que la incapacita para liberar oxígeno a tejidos provocando hemólisis e hipoxia tisular como consecuencia. Sus concentraciones normales son de 1 a 2% de la hemoglobina total.¹²

Durante el tratamiento con dapsona, la metahemoglobinemia aparece en las primeras 48 horas de tratamiento y alcanza concentraciones máximas 5 a 8 días después, con posterior estabilización. Su identificación se hace con base en tres signos cardinales: cianosis intensa persistente y que no revierte con oxígeno suplementario, sangre arterial color marrón chocolate, presión parcial de oxígeno (PO₂) normal asociada con disminución de la saturación de oxígeno.¹⁰⁻¹²

La metahemoglobinemia suele ser tolerada a dosis de 100 mg/día (solo unos cuantos pacientes padecen cianosis clínica); sin embargo, a dosis de 200 mg/día, no existe buena respuesta y suele agravar la cianosis.¹¹

En la sobredosis, el principal riesgo es la metahemoglobinemia grave (mayor a 50%) con manifestaciones clínicas como: cianosis severa, arritmias cardíacas, insuficiencia respiratoria y circulatoria, crisis convulsivas, hipoxia y muerte. El manejo es intrahospitalario inmediato con lavado gástrico, carbón activado, asistencia respiratoria (oxígeno suplementario) y azul de metileno (cloruro de metiltioninio) inyectable 1-2 mg/kg vía intravenosa rápida en 5 minutos pudiendo repetir 1-2 horas después en caso de que el descenso de la hemoglobina sea insuficiente en este tiempo. Los efectos adversos son proporcionales a las dosis: anemia hemolítica y descamación, trastornos digestivos, hipotensión y, en caso de sobredosis con azul de metileno, empeoramiento de la metahemoglobinemia. Cuando el azul de metileno ha resultado ineficaz, se han propuesto la exsanguinotransfusión, la oxigenoterapia hiperbárica y la diálisis extrarrenal.¹⁰⁻¹²

Dermatológicos

Ocurren en 3-5% de los pacientes tratados con dapsona. No dependen de las dosis e incluyen: prurito, dermatitis exfoliativa, eritema multiforme, urticaria, eritema nudoso, exantema morbiliforme, exantema escarlatiniforme, hasta necrólisis epidérmica tóxica.^{10,11}

Algunos pacientes pueden llegar a la eritrodermia (dermatitis exfoliativa), descamación generalizada asociada con necrosis de queratinocitos con eritema intenso que puede tener vesículas y ampollas, pústulas y en ocasiones púrpura.¹⁰

La afectación de las mucosas tiene prevalencia menor de 10%, en su mayor parte localizada y discreta (queilitis, conjuntivitis, erosiones bucales o genitales).¹¹

Sistema nervioso central

La neuropatía periférica es la reacción adversa más frecuente, pero ha sido poco documentada. Aparece meses a varios años después (uno a cinco años de tratamiento aproximadamente) con dosis mayores a 200 mg/día y en los pacientes acetiladores lentos. La neuropatía puede ser permanente con déficit motor significativo.¹⁰

Hepáticos

Los pacientes pueden elevar bilirrubinas séricas, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa y deshidrogenasa láctica, que revierten al reducir la dosis o interrumpiendo el tratamiento. Otras manifestaciones menos comunes son: hepatitis tóxica colestásica, conjuntamente con síndrome de hipersensibilidad.¹⁰

Renales

Se han reportado pocos casos de necrosis papilar renal y síndrome nefrótico.¹⁰

Síndromes de hipersensibilidad (síndrome de dapsona y síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS])

Son poco frecuentes (menos de 0.5%) y son dependientes de la dosis en los primeros cinco meses de tratamiento. Los síntomas del síndrome de dapsona son idénticos a los del síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) [Cuadro 2]; esto es, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas generales secundarios a otros fárma-

Cuadro 2. Características clínicas y de laboratorio del síndrome de hipersensibilidad a dapsona

Síntoma-signo	Frecuencia (%)
Fiebre	96.9
Linfadenopatía	73.7
Hepatitis	81
Síntomas-signos cutáneos	91.9
Exantema-eritema	57.4
Eritrodermia	13.3
Mucositis	42.1
Leucocitosis	56.6
Anemia	55.7
Eosinofilia	43.8
Síndrome dapsona completo (signos y síntomas cardinales)	61.1

cos, como: fiebre de 39-40°C (95%), que suele ser el síntoma inicial, con alteración del estado general, eritema maculopapuloso, eosinofilia y afectación visceral variable: ganglios linfáticos (30-80%), hígado (80%), riñón, corazón, bazo, hematológica (70-80%), pulmonar (15%), intestinal, articular, muscular, meningo-encefálica, tiroidea y pancreática.^{60,61}

Digestivos

Las más comunes son: náuseas, vómitos, diarrea y heces negras. Esto debido al oxalato de hierro asociado en los comprimidos. Pueden disminuir con la ingesta preprandial.¹

Contraindicaciones

Las principales contraindicaciones de la dapsona se muestran en el **Cuadro 3**.

CONCLUSIONES

La dapsona se ha estudiado ampliamente, sobre todo en estudios experimentales; los estudios clínicos de dapsona son escasos pero suficientes

Cuadro 3. Contraindicaciones de la administración de dapsona

Absolutas	Relativas
Hipersensibilidad a dapsona o sulfapiridina	Medicamentos hematotóxicos
Metahemoglobinemia grave	Insuficiencia hepática o renal (se ajusta dosis)
Deficiencia de metahemoglobina reductasa	Deficiencia de glutatión reductasa
Cardiopatías (isquémica, insuficiencia cardíaca)	Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
Alteraciones respiratorias	Hemosiderosis primitiva o secundaria
Accidente cerebrovascular	Trastorno psiquiátrico grave
Anemia grave	
Porfirias	

para demostrar su eficacia y adecuado perfil de seguridad. Aun se desconocen muchos de los mecanismos a través de los cuales la dapsona ejerce su efecto. Su prescripción, principalmente en enfermedades dermatológicas es amplia, algunas indicaciones no aprobadas requieren un estudio exhaustivo y analítico, sobre todo las que implican enfermedades no infecciosas.

REFERENCIAS

- Brunton L, Hilal R, Knollmann C. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13ª ed. McGraw Hill, 2018.
- Wolf R, Matz H, Orion E, Tuzun B, Tuzun Y. Dapsone. Dermatol Online J 2002;8(1):2.
- Simpson JA, Hughes D, Manyando C, Bojang K, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of the antimalarial chemotherapy chlorproguanil/dapsone. Br J Clin Pharmacol 2006;61:289-300. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02567.x.
- Clavellina M, Moreno G. Dapsona: su uso en dermatología. Dermatología CMQ 2014;12(1):47-51.
- Farhi D, Begón E, Wolkenstein P, Chosidow O. Dapsone en dermatología. EMC Dermatología. 2005; E-98-911-A-10; 1-12.
- Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: Overview and update. J Am Acad Dermatol 2001;45:420-434.
- Uetrecht JP, Shear NH, Zahid N. N-chlorination of sulfamethoxazole and dapsone by the myeloperoxidase system. Drug Metab Dispos 1993;21:830-4.
- van Zyl JM, Basson K, Kriegler A, van der Walt BJ. Mechanisms by which clofazimine and dapsone inhibit the myeloperoxidase system. A possible correlation with their anti-inflammatory properties. Biochem Pharmacol 1991;42:599-608. DOI: 10.1016/0006-2952(91)90323-w.
- Bian Y, Kim K, An GJ, Ngo T, et al. Dapsone hydroxylamine, an active metabolite of dapsone, can promote the procoagulant activity of red blood cells and thrombosis. Toxicol Sci 2019; pii: kfz188. DOI: 10.1093/toxsci/kfz188.
- Wozel G, Blasum C. Dapsone in dermatology and beyond. Arch Dermatol Res 2014;306:103-24. DOI: 10.1007/s00403-013-1409-7.
- Wozel VE. Innovative use of dapsone. Dermatol Clin 2010;28:599-610. DOI: 10.1016/j.det.2010.03.014.
- Paccor A, Matsuda M, Capurso C, Rizzo E, Larroca C. Metahemoglobinemia inducida por dapsona: presentación de un caso pediátrico. Arch Argent Pediatr 2018;116:e612-e615. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e612>.
- Coleman MD, Hadley S, Perris AD, Jorga K, Seydel JK. Studies on the toxicity and efficacy of some ester analogues of dapsone in vitro using rat and human tissues. Environ Toxicol Pharmacol 2002;12:7-13. DOI: 10.1016/s1382-6689(01)00123-5.
- Anderson R. Enhancement by clofazimine and inhibition by dapsone of production of prostaglandin E2 by human polymorphonuclear leukocytes in vitro. Antimicrob Agents Chemother 1985;27:257-62. DOI: 10.1128/aac.27.2.257.
- Vyas PM, Roychowdhury S, Woster PM, Svensson CK. Reactive oxygen species generation and its role in the differential cytotoxicity of the arylhydroxylamine metabolites of sulfamethoxazole and dapsone in normal human epidermal keratinocytes. Biochem Pharmacol 2005;70:275-86. DOI: 10.1016/j.bcp.2005.04.023.
- Stendahl O, Molin L, Lindroth M. Granulocyte-mediated release of histamine from mast cells. Effect of myeloperoxidase and its inhibition by anti-inflammatory sulfone compounds. Int Arch Allergy Appl Immunol 1983;70:277-84. DOI: 10.1159/000233335.
- Stendahl O, Molin L, Dahlgren C. The inhibition of polymorphonuclear leukocyte cytotoxicity by dapsone. A possible mechanism in the treatment of dermatitis herpetiformis. J Clin Invest 1978;62:214-20. DOI: 10.1172/JCI109109.
- Liu H, Wang Z, Bao F, Wang C, et al. Evaluation of prospective HLA-B*13:01 screening to prevent dapsone hypersensitivity syndrome in patients with leprosy. JAMA Dermatol 2019;155:666-672. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.5360.

19. Cambau E, Saunderson P, Matsuoka M, Cole ST, et al. Antimicrobial resistance in leprosy: results of the first prospective open survey conducted by a WHO surveillance network for the period 2009-15. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:1305-1310. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.02.022.
20. Fischer M. Leprosy - an overview of clinical features, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15:801-827. DOI: 10.1111/ddg.13301.
21. Torres E, Vásquez ME, Moreno G, Arenas R. Micetomas actinomicéticos. Resultados terapéuticos en 15 casos. *Dermatol Rev Mex* 2008;52:65-69.
22. Romero I, Solís J, Gonzalez D. Eritema elevatum diutinum. *Dermatol Rev Mex* 2016; 60:149-154.
23. Grabbe J, Haas N, Möller A, Henz BM. Erythema elevatum diutinum, evidence for disease, dependent leucocyte alterations and response to dapsone. *Br J Dermatol* 2000;143:415-420. doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03673.x.
24. Ramírez R, Sánchez E, Alemán D, López DS, Matamoros A y col. Síndrome de Sweet como manifestación de síndrome mielodisplásico. *Med Int Mex* 2016;32:455-460.
25. Baquero J, Bollea L, Torre A. Síndrome de Sweet asociado a síndrome mielodisplásico. *Rev Hosp Ital BAires* 2015;35:62-65.
26. Al Ghazal P, Dissemond J. Therapy of pyoderma gangrenosum in Germany: Results of a survey among wound experts. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13:317-24. doi: 10.1111/ddg.12585.
27. Soto F, Vera C. Pioderma gangrenoso: terapias clásicas y emergentes. *Med Clin (Barc)* 2017;1-5. DOI: 10.1016/j.medcli.2017.04.013.
28. Iranzo P. Dermatitis herpetiforme. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Med Cutan Iber Lat Am* 2010;38:5-15.
29. Pérez S, Peña J, Ramos A, Pérez C. Dermatitis herpetiforme. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2007;16:137-143.
30. Sanjinés L, Martínez M, Magliano J. Dermatitis herpetiforme como carta de presentación de la enfermedad celiaca. *Rev Uruguay Med Int* 2016;5-11.
31. Prussick R, Ali MA, Rosenthal D, Guyatt G. The protective effect of vitamin E on the hemolysis associated with dapsone treatment in patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1992;128:210.
32. García C, Cepeda R, Alarcón G, Gómez A, Salas JC. Dermatitis ampollar por depósitos de IgA lineal: reporte de un caso. *Med Univ* 2013;15:135-140.
33. Reyes F, Andino R, Carrasco J, Arriaga C, Guerrero S. Dermatitis IgA lineal de la infancia: reporte de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2014;112:e57-e60. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.e57>.
34. Aldama A, Aquino N, Martínez L, Rivelli V, et al. Dermatitis IgA lineal. Dos casos con diferentes formas de presentación. *Dermatol CMQ* 2016;14(3):1-5.
35. Casas García AH, Fernández Ychaso G, González Casas A, Fernández González JM. Dermatitis ampollosa por IgA de la infancia. *Rev Cub Ped* 2017;89(4).
36. Vera DS, Karam M, Vega E. Penfigoide ampolloso. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González* 2006;7(1):27-32.
37. Discepoli N, Bascones A. Enfermedad de la mucosa oral: penfigoide de las membranas mucosas. *Odontostomatol* 2009;25(2):59-66. <https://www.researchgate.net/deref/http%3A%2F%2Fdx.doi.org%2F10.4321%2F50213-12852009000200002>.
38. Gutiérrez J, Borque A, Baquedano L, del Agua C, Ruiz MA. Pénfigo vulgar: dificultad en el diagnóstico de un tipo de dermatosis vulvar poco frecuente. Reporte de un caso. *Ginecol Obstet Mex* 2017;85:541-546.
39. Carmona M, Porto I, Berrocal S, Camacho F. Manejo estomatológico y sistémico de pénfigo vulgar: reporte de un caso. *Rev Cienc Salud Colombia*;16:357-367. Doi: <http://dx.doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/revsalud/a.6774>.
40. Tula M, Pazos M, Belén M, Cohen E, Cabo H. Epidermolisis ampollar adquirida clásica: reporte de un caso tratado con colchicina. *Med Cutan Iber Lat Am* 2018; 46:46-51.
41. Cohen JB. Cutaneous involvement of dermatomyositis can respond to dapsone therapy. *Int J Dermatol* 2002;41:182-4. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.01409.x.
42. Konohana A, Kawashima J. Successful treatment of dermatomyositis with dapsone. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:367. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01220.x.
43. Galrao LDA, RJ, Lima I, Santiago M. Efficacy of dapsone in two cases of myopathic dermatomyositis. *An Bras Dermatol* 2006;41:182-4.
44. Kawachi Y, Fujisawa Y, Furuta J, Nakamura Y, et al. Pruritic poikilodermatous eruption associated with dermatomyositis: successful treatment with dapsone. *Eur J Dermatol* 2012;22:289-90. doi: 10.1684/ejd.2012.1669.
45. Schumacher S, Pieringer H. Relapsing polychondritis: a chameleon among orphan diseases. *Wien Med Wochenschr* 2017;167:227-233. doi: 10.1007/s10354-017-0559-1.
46. Yoo JH, Chodosh J, Dana R. Relapsing polychondritis: systemic and ocular manifestations, differential diagnosis, management, and prognosis. *Semin Ophthalmol* 2011;26:261-9. doi: 10.3109/08820538.2011.588653.
47. Okon LG, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:391-404. doi: 10.1016/j.berh.2013.07.008.
48. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:195-213. doi: 10.1016/j.jaad.2010.06.018.
49. Winkelmann RR, Kim GK, Del Rosso JQ. Treatment of cutaneous lupus erythematosus: review and assessment of treatment benefits based on Oxford Centre for Evidence-Based Medicine criteria. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6:27-38.

50. Klebes M, Wutte N, Aberer E. Dapsone as Second-Line Treatment for Cutaneous Lupus Erythematosus? A Retrospective Analysis of 34 Patients and a Review of the Literature. *Dermatology* 2016;232:91-6. doi: 10.1159/000441054.
51. Roman C et al. Indications and efficiency of dapsone in IgA vasculitis (Henoch-Schonlein purpura): case series and a review of the literature. *Eur J Pediatr* 2019;178(8):1275-1281. doi: 10.1007/s00431-019-03409-5.
52. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002;29:267-79. doi: 10.1111/j.1346-8138.2002.tb00263.x.
53. Curto-Barredo L, Giménez-Arnau AM. Treatment of chronic spontaneous urticarial with an inadequate response to H1-antihistamine. *G Ital Dermatol Venereol* 2019;154:444-456. Doi: 10.23736/S0392-0488.19.06274-6.
54. Sánchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012;5:125-47. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182758d6c.
55. Urbancic KF, Pisasale D, Wight J, Trubiano JA. Dapsone safety in hematology patients: Pathways to optimizing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis in hematology malignancy and transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2018;20:e12968. doi: 10.1111/tid.12968.
56. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1995; 332:693. doi: 10.1056/NEJM199503163321101.
57. Beumont MG, Graziani A, Ubel PA, MacGregor RR. Safety of dapsone as *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis in human immunodeficiency virus-infected patients with allergy to trimethoprim/sulfamethoxazole. *Am J Med* 1996;100:611. doi: 10.1016/s0002-9343(96)00008-3.
58. Derouin F, Piketty C, Chastang C, Chau F, et al. Anti-Toxoplasma effects of dapsone alone and combined with pyrimethamine. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:252-5. doi: 10.1128/aac.35.2.252.
59. Lang T, Greenwood B. The development of Lapdap, an affordable new treatment for malaria. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:162-8.
60. Lorenz M, Wozel G, Schmitt J. Hypersensitivity reactions to dapsone: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2012;92:194-9. doi: 10.2340/00015555-1268.
61. Cai F, Lucas M, Yun J. Dapsone-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms associated with HLA-B*13:01. *Intern Med J* 2018;48:363-364. doi: 10.1111/imj.13730.

EVALUACIÓN

1. ¿Cuáles son los mecanismos de acción de la dapsona?
 - a) Antimicrobiano
 - b) Antiinflamatorio
 - c) Protección-supresión de los rayos UVB
 - d) Todas las anteriores
 - e) Solo A y B
2. Dosis recomendada de dapsona para adultos con lepra por la Organización Mundial de la Salud
 - a) 50 mg/día
 - b) 100 mg/día
 - c) 150 mg/día
 - d) 200 mg/día
3. Efecto de la dapsona en la dermatitis herpetiforme:
 - a) Antimicrobiano: inhibe la adhesión del virus del herpes
 - b) Antiinflamatorio: inhibe la adhesión de neutrófilos al endotelio vascular
 - c) Activa los neutrófilos como vía de señalización
 - d) Todas las anteriores
4. La dapsona puede contribuir a disminuir las dosis sobre todo de:
 - a) Corticoesteroides
 - b) Metotrexato
 - c) Azatioprina
 - d) Micofenolato
 - e) Todas las anteriores
5. En la epidermólisis ampollosa adquirida, ¿qué mecanismo de acción tiene la dapsona?

- a) Inhibe la adhesión de neutrófilos a anticuerpos anti colágena VII
 - b) Inhibe liberación de IL-8
 - c) Inhibe la adhesión de linfocitos T al endotelio
 - d) Sólo A y B
 - e) Todas las anteriores
6. ¿En qué casos se puede prescribir profilaxis con dapsona?
- a) *Pneumocystis*
 - b) Hepatitis C
 - c) Toxoplasmosis
 - d) Todas las anteriores
 - e) A y C correctas
7. ¿Cuál de estos medicamentos no interactúa con la dapsona?
- a) Aidovudina
 - b) Isionazida
 - c) Antiepilépticos
 - d) Glucocorticoides
 - e) Ácido acetilsalicílico
8. ¿A partir de qué posología al día de dapsona se asocia con descensos de la hemoglobina de incluso 2 g/dL?
- a) 50-100 mg/día
 - b) 100-150 mg/día
 - c) 150-200 mg/día
 - d) Mayores de 200 mg/día
 - e) Ninguna de las anteriores
9. Efectos hematológicos de la dapsona, excepto:
- a) Macrocitosis
 - b) Neutropenia
 - c) Metahemoglobinemia
 - d) Linfocitosis
 - e) Anemia
10. Antídoto para la metahemoglobinemia grave causada por la administración de dapsona:
- a) N-acetilcisteína
 - b) Azul de metileno
 - c) Naloxona
 - d) Beta-bloqueadores
 - e) Alfa adrenérgicos

Metástasis cutánea como primer hallazgo de adenocarcinoma pulmonar

Cutaneous metastasis as the first finding of pulmonary adenocarcinoma.

Ana María Ortiz-Olivares,¹ Antonio Gaspar Díaz-Ramos,² Rubén Pérez-Armas³

Resumen

ANTECEDENTES: Las metástasis son el resultado de la infiltración de la piel por células de tumores malignos situados en otra localización.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 61 años de edad, fototipo IV, con hábito tabáquico abandonado hacía 16 años y sin antecedentes patológicos personales que acudió a consulta especializada de Dermatología en el Hospital Docente Enrique Cabrera, Cuba, con lesiones nodulares en el rostro y el cuero cabelludo; los estudios complementarios y la biopsia de piel concluyeron el diagnóstico de metástasis cutánea de un adenocarcinoma de pulmón.

CONCLUSIONES: Las metástasis cutáneas son una infrecuente e inadvertida manifestación de las neoplasias internas que, además, conlleva implicaciones de pronóstico y terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: Metástasis cutáneas; adenocarcinoma; pulmón.

Abstract

BACKGROUND: Skin metastases are the result of the infiltration to the skin by malignant tumor cells in other localization.

CLINICAL CASE: A 61-year-old male patient, with phototype IV, with a tobacco habit abandoned 16 years ago and without personal pathological history who attended a specialized dermatology consultation at the Enrique Cabrera Teaching Hospital, Cuba, with nodular lesions on the face and scalp; complementary and skin biopsies concluded the diagnosis of cutaneous metastasis of a lung adenocarcinoma.

CONCLUSIONS: Skin metastases are an infrequent and inadvertent manifestation of internal neoplasms that also entails prognostic and therapeutic implications.

KEYWORDS: Skin metastases; Adenocarcinoma; Lung.

¹ Especialista en Gerencia de la calidad y auditoría en servicios de salud. Residente de tercer año de Dermatología.

² Especialista de primer grado de Cirugía Maxilofacial. Máster en Odontogeriatría.

Hospital General Docente Enrique Cabrera, La Habana, Cuba.

³ Especialista de segundo grado de Dermatología. Profesor auxiliar y consultante. Presidente de la Sociedad Dermatológica de Granma, Hospital Clínico Quirúrgico Docente Celia Sánchez Manduley, Manzanillo, Cuba.

Recibido: abril 2019

Aceptado: junio 2019

Correspondencia

Ana María Ortiz Olivares
anaortizmd@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Ortiz-Olivares AM, Díaz-Ramos AG, Pérez-Armas R. Metástasis cutánea como primer hallazgo de adenocarcinoma pulmonar. Dermatol Rev Mex. 2020 mayo-junio;64(3):309-312.

ANTECEDENTES

Las metástasis cutáneas son el resultado de la infiltración de la piel por células de tumores malignos situados en otra localización.¹ Son poco frecuentes y su incidencia varía entre 1 y 2% de los pacientes. En los varones, las metástasis cutáneas más frecuentes se originan en melanomas y carcinomas de pulmón, colon, cavidad oral, laringe y riñón. Por el contrario, en las mujeres destacan los carcinomas de mama como la causa más frecuente, seguidos por el melanoma y el carcinoma de ovario.²

No se comprende bien el fenómeno de las metástasis, aunque se considera un proceso complejo y dinámico.² Posiblemente se deba a adaptaciones de la función celular normal que influyen en las interacciones intercelulares y célula-matriz. La activación de los genes que codifican las enzimas implicadas en la degradación del tejido conjuntivo facilita la capacidad invasiva del tumor y su diseminación.² Aunque pueden ser la primera manifestación hasta en un tercio de los casos, suelen aparecer en las fases finales de la enfermedad.^{2,3}

Las metástasis cutáneas suelen manifestarse como nódulos o pápulas firmes, indoloras, de color piel o rojo-rosadas. Otras formas de manifestación son lesiones inflamatorias (de tipo erisipela) o cicatriciales. La mayor parte de ellas son asintomáticas.³

En general, los rasgos histológicos de las metástasis cutáneas recuerdan a los del tumor primario.⁴

La decisión de tratar las metástasis cutáneas mediante resección quirúrgica, quimioterapia o radioterapia depende de varios factores, como la contribución a la carga tumoral global, la interferencia con las funciones corporales normales, los trastornos estéticos y la aparición de hemorragias, dolor o infecciones secundarias.^{4,5} Aunque

la historia natural de las metástasis cutáneas suele depender de la naturaleza y comportamiento del tumor maligno de base y de su respuesta al tratamiento, en general se consideran un signo de mal pronóstico. La supervivencia media de los pacientes varía entre 1 y 34 meses.⁵

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 61 años de edad, fototipo IV, exfumador hasta hacía 16 años y sin antecedentes patológicos personales; en la consulta dermatológica refirió que hacía aproximadamente siete meses notó la aparición repentina de lesiones nodulares localizadas en el rostro y el cuero cabelludo, de color rosado, no dolorosas y sin relación con ningún evento.

Al examen dermatológico se observaron lesiones nodulares localizadas en el rostro y la región temporal izquierda del cuero cabelludo. Ambas de forma redondeada, de 1.5 cm de diámetro, color rosado tenue, consistencia dura, superficie ligeramente escamosa, móviles, no adheridas a planos profundos y no dolorosas a la palpación (**Figuras 1 y 2**); sin síntomas acompañantes.

La biopsia de piel reportó que ambas lesiones correspondían a metástasis cutánea de adenocarcinoma (**Figura 3**).

Por lo anterior se remitió el caso al servicio de Oncología donde se realizaron estudios complementarios y de extensión.

- Tomografía de tórax: tumor heterogéneo, entre 170 y 235 UH, que medía 55 x 50 mm, en segmento basal posterior del lóbulo segmentario derecho, con lesiones inflamatorias peritumorales. Adenopatía subcarinal de 14 mm. Signos de enfisema pulmonar difuso.
- Citología: carcinoma de células no pequeñas de tipo adenocarcinoma.



Figura 1. Lesión nodular localizada en el rostro.

- Broncoscopia: extensa estenosis bronquial del segmento posterior del lóbulo superior derecho. Carina secundaria del lóbulo superior derecho engrosada con signos de inflamación y edema de la mucosa.
- Ultrasonido abdominal: sin alteraciones.

En la actualidad el paciente se encuentra en tratamiento con quimioterapia por padecer adenocarcinoma pulmonar con metástasis cutánea etapa IV, T2bN2M1.

DISCUSIÓN

Las metástasis cutáneas son una manifestación poco frecuente de neoplasias internas, aparecen en 0.7-9% de los tumores.⁶ En la mayoría de los casos la lesión primaria precede la metástasis o se manifiestan de manera concomitante; sin



Figura 2. Lesión nodular localizada en la región temporal izquierda del cuero cabelludo.

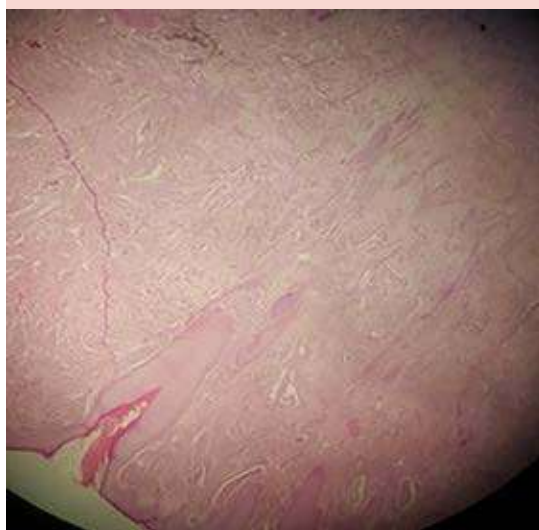


Figura 3. Tumor epitelial maligno con formación de estructuras glandulares que corresponde a adenocarcinoma, pleomorfismo nuclear y atipia citológica.

embargo, en 20% de los casos se diagnostica primero la metástasis cutánea,⁶ esta última como el caso comunicado.

El cáncer de pulmón es responsable de incluso 12% de las metástasis cutáneas, éstas predominan principalmente en hombres con edad al momento del diagnóstico entre 46 y 72 años (con promedio de 59 años) y su manifestación clínica es, en general, como uno o varios nódulos duros, generalmente indoloros, de rápido crecimiento, redondos u ovalados, móviles y de textura firme,⁷ tal como se reportó en nuestro caso.

Aunque pueden afectar cualquier lugar de la piel y principalmente en áreas cercanas al tumor visceral primario que las produce, las metástasis del cáncer de pulmón se localizan con mayor frecuencia en la región torácica anterior, el abdomen, la cabeza y el cuello,⁶ por lo que las localizaciones del caso comunicado coinciden con la bibliografía.

El cáncer pulmonar que con mayor frecuencia produce metástasis a la piel es el adenocarcinoma y le siguen el escamocelular y el carcinoma de células pequeñas. En nuestro caso coincide con lo reportado en la bibliografía.⁶

El diagnóstico de las metástasis cutáneas se establece por la clínica y la histología. Si la histología del tumor primario y de la metástasis es similar, se obtiene el diagnóstico de confirmación,⁸ como se evidenció en este caso.

Según el tipo de tumor, los síntomas y la carga tumoral, el tratamiento puede ser quimioterapia, radioterapia o resección. Las metástasis cutáneas pueden ser indicador de la respuesta frente a los tratamientos sistémicos e, incluso, tienden a indicar enfermedad avanzada o afectación de otros órganos.^{8,9} En la actualidad el caso estu-

diado recibe quimioterapia y se ha descartado metástasis en otros órganos.

Concluimos el caso como metástasis cutánea de un adenocarcinoma de pulmón; resaltando esta infrecuente e inadvertida manifestación de las neoplasias internas que además conlleva implicaciones de pronóstico y terapéuticas.

REFERENCIAS

1. Esteban Zubero E, Reyes-Gonzales MC, López García C, Alos-Barragán SA, Alatorre-Jiménez MA. Lesión cutánea como primer signo de una neoplasia pulmonar. *Med Gen Fam* 2017 [citado:10/04/2019]; 6(1):36-39.
2. Colmenares-Roldán LM, Zuluaga MA, Gallego P, Martínez WJ. Metástasis cutánea de un carcinoma de pulmón simulando un queratoacantoma [Serie en Internet] *Rev CES Med*. 2013 [citado:10/04/2019];27(1):107-112.
3. Martín Asenjo M, Rodríguez Martín C, Prieto de Paula JM, Marín Guerra JM. Metástasis cutánea y cáncer de pulmón. *Med Fam SEMERGEN* 2017 [citado:10/04/2019]; 43(2):77-172.
4. Méndez-Flores S, Gatica-Torres M, Zamora González A, Domínguez Cherit J. Metástasis cutáneas. *Med Int Méx* 2015 [citado:10/04/2019];31:434-440.
5. Hasbún Acuña P, Vial Letelier V, Correa Gutiérrez H, Lechuga Ramírez M, Pérez Rivera M, Muñoz Leiva D, et al. Metástasis cutáneas de cáncer de mama: revisión de la literatura. *Rev Chil Cir* 2017 [citado:10/04/2019]; 69(1):84-88. DOI: 10.1016/j.rchic.2016.06.003.
6. Fernández-Antón Martínez MC, Parra-Blanco V, Avilés Izquierdo JA, Suárez Fernández RM. Cutaneous metastases of internal tumors. *Actas Dermosifiliogr* 2013 [citado:10/04/2019]; 104(10):841-853. DOI: 10.1016/j.ad.2012.06.005.
7. Miguel Valencia MJ de, Fraile González M, Yagüe Hernando A, Oteiza Martínez F, Ciga Lozano MA, Armendáriz Rubio P, et al. Metástasis cutáneas de cáncer de recto. *An Sist Sanit Navar* 2013 [citado:10/04/2019] 36(3):557-561. <http://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272013000300021>.
8. Illán A, Galea T, Romero V, Valentín R, Hernández P, Saiz F, et al. Tratamiento domiciliario de las metástasis cutáneas de carcinoma mamario por parte del equipo de cuidados paliativos. *Hosp Domic* 2017 [citado:10/04/2019]; 1(1):47-50. DOI: 10.1016/j.piel.2013.11.007.
9. Fernández Rueda P, Ruiz López P, Ramírez Negrín MA, Fuentes Suárez A, Toussaint Caire S, Vega Memije ME. Metástasis cutánea de carcinoma de células renales (MCCCR): reporte de caso y revisión de la literatura. *Gac Med Mex* 2015 [citado:10/04/2019]; 151:533-537.

Granuloma piógeno gigante

Giant pyogenic granuloma.

Alondra Saray Polanco-Llanes,¹ Samuel Amezcua-Gudiño,² Francisco Sánchez-Ibarra,³ Benjamín Solorio,³ Manuel Soria-Orozco²

Resumen

ANTECEDENTES: El granuloma piógeno es una proliferación vascular con tendencia ulcerativa, que aparece a cualquier edad y en uno y otro sexo. Se localiza en cualquier parte de la piel y en las mucosas. La manifestación clínica es una neoformación habitualmente única, de crecimiento rápido y de evolución crónica y asintomática, que sangra con facilidad ante traumatismos. Hasta el momento, su patogenia no está del todo determinada, pero se cree que es secundario a diversos factores, como traumatismos, medicamentos, entre otros. Existen diversas variedades del granuloma piógeno, entre éstas destaca el granuloma piógeno gigante, una de las manifestaciones menos comunes y que nos obliga a hacer diagnóstico diferencial con diversas afecciones, la más preocupante es el melanoma.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de cuatro años de edad sin antecedentes familiares o personales patológicos de importancia, acudió a consulta por la aparición súbita de una neoformación violácea en el codo derecho de rápido crecimiento, relacionado con una escoriación tres semanas antes de acudir a nuestra institución posterior a un traumatismo. El diagnóstico de granuloma piógeno gigante se corroboró con estudio histopatológico.

CONCLUSIONES: El granuloma piógeno gigante representa un gran reto en el diagnóstico diferencial con enfermedades malignas, la más llamativa es el melanoma; su tratamiento debe ser primordial y oportuno, porque es una enfermedad que no involuciona de manera espontánea.

PALABRAS CLAVE: Granuloma piógeno; proliferación; melanoma.

Abstract

BACKGROUND: Pyogenic granuloma is a vascular proliferation with an ulcerative tendency that appears at any age and in both sexes. It is located anywhere on the skin and mucous membranes. The clinical presentation is a usually unique neoformation, rapid growth and chronic evolution and asymptomatic, which bleeds easily with trauma. So far, its pathogenesis is not completely determined, but it is believed that it is secondary to various factors, such as trauma, medication, among others. There are several varieties of the pyogenic granuloma, among these is the giant pyogenic granuloma, one of the less common presentations and which forces us to make a differential diagnosis with various diseases, the most worrying is melanoma.

CLINICAL CASE: A 4-year-old male patient with no significant family or pathological personal history attended the clinic due to the sudden appearance of a rapidly growing violaceous neoformation in the right elbow, related to excoriation three weeks before coming to our institution after a trauma. The diagnosis of giant pyogenic granuloma was corroborated with a histopathological study.

CONCLUSIONS: The giant pyogenic granuloma represents a great challenge in the differential diagnosis with malignant diseases, the most striking is melanoma; its treatment must be essential and timely, because it is a disease that does not involute spontaneously.

KEYWORDS: Pyogenic granuloma; Proliferation; Melanoma.

¹ Miembro del Departamento de Medicina Interna, Hospital Javier Buenfil Osorio, Campeche, Camp., México.

² Departamento de Dermatología, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México.

³ Práctica privada, Sahuayo, Michoacán, México.

Recibido: mayo 2019

Aceptado: junio 2019

Correspondencia

Alondra Saray Polanco Llanes
alondra93_saray@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Polanco-Llanes AS, Amezcua-Gudiño S, Sánchez-Ibarra F, Solorio B, Soria-Orozco M. Granuloma piógeno gigante. Dermatol Rev Mex. 2020 mayo-junio;64(3):313-317.

ANTECEDENTES

El granuloma piógeno o hemangioma capilar lobular, mal llamado así, porque no es un verdadero granuloma (no hay componente histiocitario importante) ni es de origen bacteriano para poder ser llamado piógeno, es un tumor vascular benigno de la piel o membranas mucosas caracterizado por crecimiento rápido y superficie friable. El granuloma piógeno puede aparecer a cualquier edad; sin embargo, se ve con más frecuencia en niños y adultos jóvenes. El tratamiento quirúrgico generalmente se requiere porque el granuloma piógeno rara vez se alivia espontáneamente y con frecuencia sangra repetida y profusamente.¹⁻³

Esta tumoración la describieron Poncet y Dor en 1897;⁴ su patogenia se relaciona con diversos factores, como traumatismos, infecciones, picaduras, entre otros.⁵

Entre los diagnósticos diferenciales del granuloma piógeno se incluyen diversas afecciones malignas, lo que nos obliga a realizar siempre una biopsia para descartarlas.

Esta tumoración inicia como una pequeña pápula roja que crece rápidamente durante semanas o meses y luego se estabiliza. El tamaño rara vez supera 1 cm. La regresión espontánea es rara y, si no se trata, la lesión puede persistir indefinidamente.

En su histopatología se observa un crecimiento polipoide con disposición lobular de capilares en la base, donde la epidermis es acantótica con crecimiento hacia el interior que representa el "collarín epitelial".⁶

Se conocen diversos tipos de granuloma piógeno, como el diseminado, subcutáneo, mucoso y el provocado por fármacos;⁴ sin embargo el

subtipo gigante es muy raro y hay muy pocos casos documentados en la bibliografía.

Se comunica un caso clínico de granuloma piógeno gigante documentado en un paciente de Guadalajara, Jalisco.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 4 años de edad sin antecedentes familiares o personales patológicos de importancia, acudió a consulta por la aparición súbita de una neoformación violácea en el codo derecho de rápido crecimiento. Los padres refirieron caída del paciente desde su propia altura con subsecuente escoriación en el codo derecho tres semanas antes de acudir a nuestra institución. El paciente recibió indicación de tratamiento antibiótico (amoxicilina-ácido-clavulánico), antiinflamatorio no esteroide (ibuprofeno), así como medidas generales por un médico de primer contacto. Días después se observó crecimiento de la tumoración lobulada de color violáceo que sangraba con facilidad, por lo que requirió valoración por el servicio de dermatología.

A la exploración física se corroboró una dermatosis localizada que afectaba el codo derecho constituida por una neoformación exofítica lobulada, eritemato-violácea, de 6 x 3 cm de diámetro de bordes bien definidos e irregulares, asintomática, de evolución subaguda (**Figura 1**).

Como parte del abordaje se realizó estudio histopatológico que evidenció en la dermis una lesión prolífera benigna compuesta por vasos sanguíneos de pequeño calibre de paredes delgadas con luz de aspecto congestivo, separados por tejido fibroconectivo denso y moderado infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y polimorfonuclear. La epidermis adyacente lució con zonas de atrofia y ulceración, alternando con zonas de hiperqueratosis, ortoqueratosis,



Figura 1. Neoformación exofítica de 6 x 3 cm de diámetro, de bordes definidos e irregulares.

paraqueratosis y acantosis. Lo anterior concordante con diagnóstico de granuloma piógeno (**Figura 2**).

Se realiza exéresis quirúrgica de la tumoración con fines diagnósticos y terapéuticos y se inmovilizó el miembro afectado (**Figura 3**).

DISCUSIÓN

Se conocen muy pocos casos de granuloma piógeno gigante, en México no hay estudios publicados al respecto; sin embargo, hay casos documentados en pacientes de otros países.

Se tiene reporte de una paciente de 28 años con un granuloma piógeno gigante en sitio donante de injerto de piel, cuyos estudios de laboratorio demostraron VIH positivo.⁷ Otro caso clínico comunicado es el de una mujer de 51 años con diagnóstico de leucemia mieloide aguda y

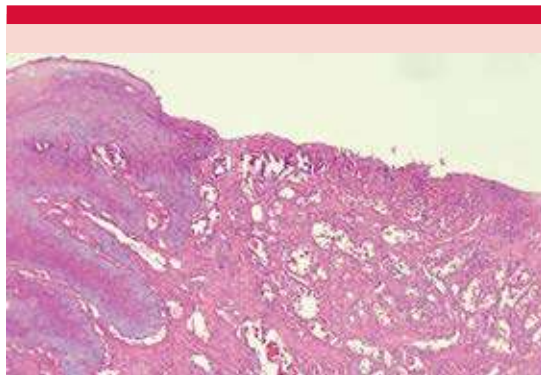


Figura 2. Histopatología. Dermis con lesión proliferativa de vasos sanguíneos separados por tejido fibro-nectivo. Epidermis con zonas de atrofia y ulceración que alternan con hiperqueratosis, ortoqueratosis, paraqueratosis y acantosis.



Figura 3. Imagen posterior a escisión quirúrgica, que es el tratamiento de elección.

enfermedad crónica de injerto contra huésped que cinco años después de recibir trasplante alogénico de células hematopoyéticas tuvo un granuloma piógeno gigante en el tobillo.⁸

En India hay reporte de dos casos: paciente masculino de 28 años que padeció un granuloma piógeno gigante diez días después de habersele suturado una lesión en el cuero cabelludo por un accidente de tránsito, el paciente no acudió a retiro del material de sutura que permaneció en el área de la herida durante todo ese tiempo. Escolar de 11 años con granuloma piógeno gigante en el área occipital que evolucionó posterior a una herida en la misma área, que fue tratada con medicamentos ayurvédicos.⁹

Como podemos notar, los casos clínicos comunicados, incluyendo el nuestro, tienen en común el antecedente de traumatismo, resalta la edad de manifestación, es más frecuente en pacientes pediátricos y jóvenes. Aunque es incierto el motivo exacto del crecimiento del granuloma piógeno, la causa probable para que crezca a un tamaño gigante en estos pacientes podría ser una lesión profunda, una reacción secundaria al cuerpo extraño del tejido, al material de sutura y a las pastas ayurvédicas, como en los pacientes comunicados.

Un granuloma piógeno solitario es común y puede crecer rápidamente desde unos pocos milímetros hasta varios centímetros en un par de semanas. En su evolución tiene dos fases, la primera de crecimiento activo y la última fase consiste en la reducción de su tamaño por fibrosis.² La mayor parte de los granulomas piógenos crecen a menos de 2 cm de tamaño; sin embargo, en ocasiones pueden llegar a crecer más de 4 cm, que se denominan granulomas piógenos gigantes.⁹

Se localiza en cualquier parte de la piel, con más frecuencia en los dedos, las regiones periun-

gueales, la piel cabelluda, la cara, los labios, las encías y la lengua. El 88% de los casos corresponde a lesiones cutáneas y 12% a mucosas.¹⁰

Entre los diagnósticos diferenciales del granuloma piógeno se incluyen: el melanoma amelanótico, el nevo melanocítico irritado, el tumor glómico, el sarcoma de Kaposi, el angiosarcoma y la angiomatosis bacilar. Debido a que estos tumores pueden simular enfermedades malignas, debe realizarse un estudio histopatológico para descartar, este estudio mostrará una lesión polipoide con una disposición lobular de capilares en la base. La epidermis que cubre la masa pedunculada puede ser aplanada, atrófica y, a menudo, ulcerada. En la base de la lesión, la epidermis es acantótica con un crecimiento hacia el interior que representa el collarín epitelial. Puede observarse edema estromal superficial, dilatación capilar, inflamación y tejido de granulación.⁴

La extirpación quirúrgica completa es el tratamiento de primera línea, con lo que logran evitarse las recidivas y, al mismo tiempo, obtenerse material suficiente para el estudio histopatológico.¹¹ Otras opciones terapéuticas son la crioterapia, electrocoagulación, el afeitado, el curetaje, láser, escleroterapia, el imiquimod tópico y la microembolización.¹⁰

Lo relevante de esta variante de granuloma piógeno es que representa un gran reto en el diagnóstico diferencial con enfermedades malignas, la más llamativa es el melanoma, aunado a esto, es importante recalcar que su tratamiento debe ser primordial y oportuno, porque es una enfermedad que no involuciona de manera espontánea.

REFERENCIAS

1. Arenas Guzmán D. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. México: Mc Graw Hill Education, 2015.

2. Arora B, Singh S. (2017). Giant granuloma pyogenicum of scalp: A rare presentation. *Int J Case Rep Imag* 2017;217-221. DOI: 10.5348/ijcri-201739-CR-10778.
3. Domínguez Cherit J, Puebla Miranda M, Rangel GL, Roldán Marín R. Granuloma gravidarum gigante en piel cabelluda. *Gaceta Médica de México* 2006;142(5).
4. Vences Carranza M, Novales J, Martínez V, Medina A. Granuloma piógeno. Correlación clínico-patológica. *Dermatol Rev Mex* 2005;49(3):101-108.
5. Bhavinder, A., & Sunita, S. (2017). Giant granuloma pyogenicum of scalp: A rare presentation. *Int J Case Rep Images* 2017;8(3):217-221.
6. Lawley L. (11 de octubre de 2017). UpToDate. Obtenido de <https://www.uptodate.com/contents/pyogenic-granuloma-lobular-capillary-hemangioma>.
7. Nthumba P. Giant pyogenic granuloma of the thigh: a case report. *J Med Case Rep* 2008;2:95.
8. Dissemond J, Grabbe S. Giant pyogenic granuloma. *Can Med Assoc* 2008;1:25-26.
9. Satish B, Narasimah R. Two cases of giant pyogenic granuloma of scalp. *Indian Dermatology Online J* 2013;4:292-295. <https://dx.doi.org/10.4103%2F2229-5178.120640>.
10. Valdés Dini B, Acosta A, Beltramo P, Álvarez M. Granuloma piogénico gigante. Reporte de un caso y revisión de literatura. *Arch Argent Dermatol* 2014;162-164.
11. Martínez Brito D, Hernández Derivet C, Mory Rodríguez D, Ramírez Figueredo D. Granuloma piogénico, nuevo enfoque clínico. *Infomed* 2000.

Dermatología Comunitaria México AC

Comunica con mucho agrado a todos los interesados, la apertura de su página web que pone a su disposición en la dirección: dermatologiacomunitaria.org.mx

Nuestro objetivo es dar a conocer: quiénes somos, nuestra historia desde los inicios, las etapas por las que hemos atravesado, quiénes han participado en nuestras actividades, las instituciones que nos han apoyado. Cuál es nuestra visión y razón de ser, entre lo que destaca la atención dermatológica a los grupos marginados, la enseñanza constante de la dermatología básica al personal de salud del primer nivel de atención en las áreas remotas y la investigación. Aunque los problemas dermatológicos no son prioritarios por su letalidad, sí lo son por su enorme frecuencia y la severa afectación en la calidad de vida de los que los padecen.

Les mostramos la estructura de nuestros cursos y cómo los llevamos a cabo.

La sección de noticias comparte con los interesados nuestro quehacer mes con mes y el programa anual tiene como objetivo invitarlos a participar en nuestras actividades.

Desde enero de este año está funcionando el Centro Dermatológico Ramón Ruiz Maldonado para personas de escasos recursos y para recibir a los pacientes afectados por las así llamadas enfermedades descuidadas *neglectas*, que nos envía el personal de salud que trabaja en las áreas remotas. Se encuentra ubicado temporalmente en el Fraccionamiento Costa Azul del puerto de Acapulco.

Con un profundo sentido de amistad y reconocimiento le hemos dado este nombre para honrar la memoria de quien fuera uno de los dermatólogos mas brillantes de nuestro país, que alcanzó reconocimiento nacional e internacional. Además de haber alentado nuestras actividades participó, acompañado de su familia, en muchas de nuestras jornadas en las comunidades.

En la sección "Contacto" esperamos sus comentarios y sugerencias.

Dr. Roberto Estrada Castañón

Secundarismo sífilítico en un paciente con VIH y carga viral indetectable

Syphilitic secondary in a patient with HIV and undetectable viral load.

Stephanie Anely Rodríguez-Fabián,¹ Alejandra Guerrero-Álvarez,² Fernando López-Vázquez³

Resumen

ANTECEDENTES: La sífilis es un problema de salud pública en todo el mundo; actualmente y con el aumento de VIH, ha habido emergencia de la infección por sífilis y esto altera su historia natural y sus manifestaciones, lo que causa que los casos de secundarismo sífilítico sean más frecuentes actualmente.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 51 años, que acudió a consulta por padecer una dermatosis pruriginosa de una semana de evolución; diseminada, con tendencia a la generalización, que no afectaba las plantas; estaba constituida por múltiples máculas y pápulas no foliculares, milimétricas, eritematoescamosas; en los testículos, el escroto y la región anal tenía múltiples neoformaciones aplanadas del color de la piel que se asociaban formando placas de mayor tamaño, de bordes bien definidos. El paciente tenía el antecedente de infección por VIH de 10 años de evolución en tratamiento actual con efavirenz/tenofovir/emtricitabina. Refirió una lesión aftosa en el labio dos semanas previas al inicio de la dermatosis. Con la sospecha clínica de roséola sífilítica y condiloma lata, se solicitó VDRL que fue positivo y se indicó tratamiento con penicilina benzatínica.

CONCLUSIONES: La penicilina benzatínica sigue siendo el tratamiento patrón de referencia de todas las etapas de la sífilis. Los pacientes con secundarismo sífilítico y VIH positivo deben tratarse de la misma manera que los pacientes VIH negativo.

PALABRAS CLAVE: Sífilis; infección por VIH.

Abstract

BACKGROUND: Syphilis is a public health problem worldwide; currently and with the increase of HIV, there has been an emergency of the infection by syphilis and this alters its natural history and manifestations, making more frequent cases of syphilitic secondaryism.

CLINICAL CASE: A 51-year-old male patient, who came to the clinic for suffering from itchy dermatosis lasting one week; disseminated, with a tendency to generalization, which did not affect the plants; it consisted of multiple macules and non-follicular papules, millimetric, erythematous, squamous; in the testes, scrotum and anal region had multiple flattened skin-colored neoformations that were associated to form larger plates with well-defined edges. The patient had a 10-year history of HIV infection in current treatment with efavirenz/tenofovir/emtricitabine. He reported an aphthous lesion on the lip two weeks prior to the onset of dermatosis. With clinical suspicion of syphilitic roseola and condyloma lata, a VDRL was requested being positive and treatment with benzathine penicillin was indicated.

CONCLUSIONS: Benzathine penicillin remains the gold standard treatment for all stages of syphilis. Patients with syphilitic secondary and HIV positive should be treated in the same way as HIV negative patients.

KEYWORDS: Syphilis; HIV infection.

¹ Residente de tercer año de Dermatología.

² Residente de primer año de Dermatología.

³ Médico adscrito al Servicio de Dermatología. Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2019

Aceptado: diciembre 2019

Correspondencia

Stephanie Anely Rodríguez Fabián
stephrofa@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Rodríguez-Fabián SA, Guerrero-Álvarez A, López-Vázquez F. Secundarismo sífilítico en un paciente con VIH y carga viral indetectable. Dermatol Rev Mex. 2020 mayo-junio;64(3):318-320.

ANTECEDENTES

La sífilis es una enfermedad infectocontagiosa sistémica y crónica causada por la espiroqueta gramnegativa *Treponema pallidum*, que se transmite principalmente por contacto sexual;¹ en los últimos años la incidencia de sífilis primaria y secundaria ha aumentando casi de forma proporcional con el número de pacientes VIH positivos y especialmente en este grupo con formas de manifestación atípica, lo que constituye un desafío.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 51 años, que acudió a consulta por padecer una dermatosis pruriginosa de una semana de evolución; diseminada, con tendencia a la generalización, que no afectaba las plantas; estaba constituida por múltiples máculas y pápulas no foliculares, milimétricas, eritematoescamosas; en los testículos, el escroto y la región anal tenía múltiples neoformaciones aplanadas del color de la piel que se asociaban formando placas de mayor tamaño, de bordes bien definidos (**Figura 1**). Tenía el antecedente de infección por VIH de 10 años de evolución en tratamiento actual con efavirenz/tenofovir/emtricitabina; última carga viral reportada como indetectable en febrero de 2018. Al interrogatorio dirigido refirió una lesión aftosa en el labio dos semanas previas al inicio de la dermatosis. Con la sospecha clínica de roséola sifilítica y condiloma lata, se solicitó VDRL que fue positivo y se indicó tratamiento con penicilina benzatínica a dosis de 2.4 millones de UI/semana, vía IM durante tres semanas, con dosis total de 7.2 millones de UI y se tomaron fotos de control al final del tratamiento (**Figura 2**).

DISCUSIÓN

El secundarismo sifilítico es una forma de sífilis temprana sintomática, caracterizada por lesiones



Figura 1. Extensas lesiones de secundarismo sifilítico. Foto basal.



Figura 2. Aspecto del paciente posterior al tratamiento.

habitadas y, por ende, sumamente contagiosas con pruebas treponémicas y anticuerpos positivos, son totalmente curables y susceptibles de daño por tratamientos incompletos. Se manifiesta 2 a 6 semanas posteriores a la remisión del chancro o lesión inicial y se debe a la diseminación hematógica y linfática de la espiroqueta. En pacientes con VIH positivo, el chancro inicial puede no manifestarse clínicamente y ser el secundarismo la primera manifestación visible de la enfermedad; asimismo, el periodo entre sífilis primaria y secundaria puede reducirse.^{1,2}

Afecta, incluso, a 75% de los pacientes con infección primaria; tiene manifestaciones muco-

cutáneas características; en la piel lo distintivo es la roséola sifilítica, misma que corresponde a un exantema maculopapular o papular no pruriginoso, que predomina en el tronco y las extremidades con afectación inconstante palmoplantar; en las mucosas: la región anal, el pliegue interglúteo, el escroto y la vulva se distingue por neoformaciones planas, del color de la piel, bien delimitadas; en la piel cabelluda secundario a la inflamación folicular pueden aparecer placas alopécicas en la región temporo-parietal y occipital conocidas como mordidas de ratón; asimismo, la cola de las cejas también puede afectarse.³

Las manifestaciones cutáneas pueden asociarse con síntomas sistémicos de ataque al estado general, como fiebre, anorexia, artralgias, mialgias, linfadenopatía y pérdida de peso.

El diagnóstico es clínico y serológico; puede establecerse por pruebas no treponémicas (VDRL y PRP con sensibilidad de 100%) y confirmarse con las treponémicas (FTA-Abs sensibilidad de 100%).

Debido a que las manifestaciones cutáneas pueden ser múltiples, es necesario hacer diagnóstico diferencial con sarna, sarcoidosis, linfoma, pitiriasis rosada, lepra, micobacteriosis atípica, exantemas virales y exantema por fármacos.¹

En el estudio histopatológico es posible observar infiltrado inflamatorio perivascular y células plasmáticas; con la identificación de espiroquetas en tinciones especiales, como la de Warthin-Starry, solo se encuentra positivo en 57% de los casos.

La penicilina benzatínica sigue siendo el tratamiento patrón de referencia de todas las etapas de la sífilis. Según las guías de la CDC, los pacientes con secundarismo sifilítico y VIH positivo deben tratarse de la misma manera que los pacientes VIH negativos.⁴ El tratamiento recomendado por la OMS y CDC es: dosis única de 2.4 millones de UI de penicilina G benzatínica vía intramuscular;^{5,6} sin embargo, estudios recientes refieren que es mejor dar tres ciclos para evitar recidivas y vigilancia con VRDL seis meses después de terminar el tratamiento, que se espera negativo.⁵ Otras opciones de tratamiento incluyen doxiciclina 100 mg cada 12 horas durante 14 días o tetraciclinas 500 mg cada 6 horas durante 14 días.

REFERENCIAS

1. Baughn R, Musher D. Secondary syphilitic lesions. Clin Microbiol Rev 2005;18:205-216. DOI: 10.1128/CMR.18.1.205-216.2005.
2. Gianfaldoni S, Tchernev G, Wollina U, et al. Secondary syphilis presenting as palmoplantar psoriasis. Open Access Maced J Med Sci 2017;5(4):445-447. doi:10.3889/oamjms.2017.087.
3. Ye Y, Zhang X, Zhao Y, et al. The clinical and trichoscopic features of syphilitic alopecia. J Dermatol Case Rep 2014;8(3):78-80. doi:10.3315/jdcrr.2014.1176.
4. Sexually transmitted diseases: summary of 2015 CDC treatment guidelines. J Miss State Med Assoc 2015;56:34-39.
5. Yang CJ, Lee NY, Chen TC, et al. One dose versus three weekly doses of benzathine penicillin G for patients co-infected with HIV and early syphilis: a multicenter, prospective observational study. PLoS One 2014;9:e109667. doi: 10.1371/journal.pone.0109667
6. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Guidelines for the Treatment of *Treponema pallidum* (Syphilis) Geneva: World Health Organization; 2016.

UVA-1: oportunidad terapéutica en la esclerosis sistémica

UVA-1: Therapeutic opportunity in systemic sclerosis.

Andrea Castaño-Villegas,¹ Oscar Valencia-Ocampo,² Leonardo Medina-Albis,² Margarita Velásquez-Lopera³

Resumen

ANTECEDENTES: La esclerosis sistémica se caracteriza por el engrosamiento de la piel y afectación sistémica, que involucra los sistemas musculoesquelético, renal, pulmonar, cardíaco y gastrointestinal, con complicaciones fibróticas, vasculares o ambas. La fototerapia UVA-1 se ha abierto paso como una alternativa terapéutica para el tratamiento de la piel en la esclerosis sistémica porque logra una penetración más profunda en la dermis y la disminución de la fibrosis.

CASOS CLÍNICOS: Cuatro pacientes femeninas con esclerosis sistémica que fueron tratadas con fototerapia UVA-1. La edad promedio fue de 53 años. Se administraron entre 40 y 50 sesiones, divididas en 3 a 4 sesiones por semana a una dosis de aumento progresivo entre 10 y 40 J/cm². En las 4 pacientes se obtuvo alivio de la esclerosis cutánea, evidenciada por mayor flexibilidad de la piel, mejoría en la apertura oral y disminución general de la fibrosis.

CONCLUSIONES: La fototerapia UVA-1 en dosis bajas es útil en el control de la progresión de la esclerosis en la piel y contribuye a aliviar el dolor y el prurito cutáneo. Se requieren estudios controlados y el uso de métodos clinimétricos para definir el alcance y la efectividad de la fototerapia UVA-1 en los pacientes con esclerosis sistémica.

PALABRAS CLAVE: Esclerosis sistémica; fototerapia; PUVA; terapia ultravioleta.

Abstract

BACKGROUND: Systemic sclerosis is characterized by thickening of the skin and systemic involvement, which affects the musculoskeletal, renal, pulmonary, cardiac and gastrointestinal systems, with fibrotic and/or vascular complications. The UVA-1 phototherapy has opened the way as a therapeutic alternative for the treatment of the skin in the systemic sclerosis, since it achieves a deeper penetration in the dermis and a decrease in fibrosis.

CLINICAL CASES: Four female patients with systemic sclerosis were treated with UVA-1 phototherapy. The average age was 53 years. They were administered between 40 to 50 sessions, divided into 3 to 4 sessions per week at a dose of progressive increase between 10 and 40 J/cm². In the 4 patients, relief of cutaneous sclerosis was achieved, evidenced by greater flexibility of the skin, improvement in oral opening and general decrease in fibrosis.

CONCLUSIONS: UVA-1 phototherapy in low doses is useful in the control of the progression of sclerosis in skin and contributes to improve pain and cutaneous pruritus. There are necessary to perform controlled studies and the use of clinimetric methods to define the scope and effectiveness of UVA-1 phototherapy in patients with systemic sclerosis.

KEYWORDS: Systemic sclerosis; Phototherapy; PUVA; Ultraviolet therapy.

¹ Dermatóloga, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina.

² Dermatólogo, Unidad de Fotodermatología, Facultad de Medicina. Centro de Investigaciones Dermatológicas, CIDERM.

³ Dermatóloga, DrSci Ciencias Básicas Biomédicas Inmunología. Docente de la Sección de Dermatología. Centro de Investigaciones Dermatológicas, CIDERM. Universidad de Antioquia, Colombia.

Recibido: abril 2019

Aceptado: junio 2019

Correspondencia

Oscar Jairo Valencia Ocampo
ojderma@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Castaño-Villegas A, Valencia-Ocampo O, Medina-Albis L, Velásquez-Lopera M. UVA-1: oportunidad terapéutica en la esclerosis sistémica. Dermatol Rev Mex. 2020 mayo-junio;64(3):321-331.

ANTECEDENTES

La esclerosis sistémica es un trastorno autoinmunitario del tejido conectivo, caracterizado por alteraciones vasculares, microvasculares, fibrosis y acumulación excesiva de colágeno en la piel y otros órganos, como los pulmones, el tubo gastrointestinal, los riñones, el corazón y el sistema musculoesquelético. Esta enfermedad puede afectar la calidad de vida y causar morbilidad significativa, con manifestaciones clínicas graves, como la ulceración, la pérdida de movimiento, las contracturas articulares y la desfiguración.¹ Se divide en dos subgrupos: la limitada, que puede afectar la piel distal a los codos y las rodillas, la cabeza y el cuello; y la difusa, que generalmente incluye sitios distales y proximales.²

La patogénesis incluye vasculopatía de vasos pequeños, infiltrado inflamatorio con liberación de citocinas y metabolismo extracelular anormal que genera el depósito de colágeno, en relación con cambios funcionales de los fibroblastos y desregulación inmunitaria celular y humoral.² Los pacientes a menudo reciben inmunosupresores sistémicos como tratamiento de su enfermedad visceral, generalmente con efecto mínimo en la esclerosis cutánea. Los tratamientos sistémicos se seleccionan de acuerdo con la manifestación clínica; para tratar la esclerosis cutánea se han administrado metotrexato, mofetil micofenolato, ciclofosfamida, inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y rituximab; para tratar la calcinosis cutis, minociclina, metotrexato, infliximab y rituximab; para tratar el prurito se prescriben antihistamínicos, lubricación, capsaicina y esteroides orales y para tratar las telangiectasias, solo se cuenta con el maquillaje o el láser.³ Sin embargo, el manejo de la esclerosis sistémica y sus manifestaciones cutáneas continúa siendo un reto terapéutico.

En la esclerodermia localizada o morfea, el tratamiento con inmunosupresores ha mostrado

buenos resultados, solos o en combinación con fototerapia y agentes tópicos, como los esteroides de mediana potencia, los análogos de la vitamina D y los inhibidores de la calcineurina.⁴ Debido a que los hallazgos histopatológicos de la morfea y la esclerosis sistémica son indistinguibles, se ha propuesto que los tratamientos dirigidos a la piel contra la morfea podrían aplicarse en el manejo de los cambios cutáneos de la esclerosis sistémica.

Desde 1994, se empezó a usar la fototerapia PUVA como parte esencial del manejo de la esclerodermia localizada;⁴ sin embargo, su uso se ha limitado por los efectos adversos gastrointestinales del psoraleno y su potencial carcinogénico.^{4,5} Otras modalidades de fototerapia que se han usado son la ultravioleta B total (UVB),⁶ cuyo espectro está entre 290 y 320 nm, posteriormente, la UVB de banda estrecha (UVB-BE), que está entre 311 y 313 nm. La inmunosupresión inducida por los UVB permite explicar sus efectos terapéuticos, debido a que alcanza únicamente hasta la epidermis, la utilidad en lesiones dérmicas profundas, diseminadas o progresivas se considera limitada.^{7,8} Una nueva modalidad de fototerapia conocida como UVA-1 (340-400 nm) se ha usado con éxito en el manejo de diversos trastornos esclerosantes^{4,5,8} porque alcanza hasta la dermis profunda y el subcutis superficial, modulando la respuesta de los fibroblastos, las células dendríticas, el endotelio vascular y los linfocitos T.

Los estudios en la esclerodermia sistémica han revelado la neovascularización inducida por UVA-1 y la disminución de la apoptosis endotelial.⁹⁻¹¹ Según un reporte del Grupo Británico de Fotodermatología, la UVA-1 es útil en el tratamiento de afecciones fibrosas de la piel y puede inducir largos periodos de remisión. Entre las enfermedades esclerosantes, este grupo incluye la morfea, la enfermedad de injerto contra huésped esclerodermiforme, la fibrosis sistémica

nefrogénica, el liquen escleroso, el escleredema de Bushke y la esclerosis sistémica.⁹ Además, señalan que la UVA1 puede ser benéfica en condiciones de fibrosis que restrinjen el movimiento articular o torácico y contribuye a detener la progresión de la enfermedad.¹⁰

Se comunica la experiencia del tratamiento de una serie de cuatro casos de esclerosis sistémica tratados con UVA-1 en la Universidad de Antioquia, Medellín Colombia.

CASOS CLÍNICOS

Se comunican las características clínicas y la respuesta a la fototerapia UVA-1 de cuatro pacientes tratadas en una cámara Daavlin modelo 3 serie x350-48, que emite hasta 50 J/cm², siguiendo los esquemas de fototerapia reportados en la bibliografía para esclerosis sistémica.² Se evaluó la esclerosis cutánea, evidenciada por flexibilidad de la piel, la apertura oral y la fibrosis.

La información se obtuvo a partir de la evaluación clínica y la revisión de los archivos clínicos y fotográficos de la unidad de Fotodermatología de la Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, sede IPS Universidad de Antioquia, en el periodo comprendido entre 2013 y 2017.

Aspectos éticos

Los autores declaran confidencialidad en la identidad de las pacientes. Conforme a las normas técnico-científicas establecidas en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, este estudio se considera una investigación sin riesgo, debido a que se basa en información documental. Los pacientes manifestaron su consentimiento informado por escrito.

Cuatro mujeres con esclerosis sistémica fueron tratadas con fototerapia UVA-1 en la unidad de

Fotodermatología de la Universidad de Antioquia, IPS Universitaria, Medellín, Colombia. Su edad promedio fue de 53 años, con límites de 34 y 69 años. Se administraron entre 40 y 50 sesiones, divididas en 3 a 4 sesiones por semana a una dosis de aumento progresivo entre 10 y 40 J/cm². Todas las pacientes se encontraban en manejo multidisciplinario por reumatología, medicina física y rehabilitación y dermatología. Se realizó confirmación histopatológica de la esclerodermia en todos los casos, pero no se realizaron biopsias de control luego de la fototerapia. En las cuatro pacientes se obtuvo alivio de la esclerosis cutánea, evidenciada por mayor flexibilidad de la piel, mejoría en la apertura oral y disminución general de la fibrosis, estos cambios se ilustran en la **Figura 1**.

La fototerapia fue bien tolerada, en ninguna de las pacientes hubo eventos adversos graves, únicamente hubo bronceado de la piel, que es un efecto esperado de este tipo de fototerapia, y una paciente padeció herpes simple.

A continuación se describen las características más importantes de cada caso.

Caso 1

Paciente femenina de 56 años, con cinco años de diagnóstico de esclerosis sistémica, tenía síntomas de fenómeno de Raynaud y esofágicos, xerosis, prurito y artralgias severas. Como comorbilidades refería hipotiroidismo y osteoartritis. Recibía metotrexato 15 mg/semana, ácido fólico 1 mg/día, ácido acetilsalicílico 100 mg, colchicina 1 mg/día, verapamilo 120 mg/día, esomeprazol 40 mg/día, hidrocodona 15 mg/día, acetaminofén 1.5 g/día, pregabalina 150 mg/día, levotiroxina 50 µg/día; además de la aplicación de emolientes y antisolar. Debido a la persistencia de los síntomas de ardor cutáneo y prurito se adicionó tratamiento con fototerapia UVA-1. Al examen



Figura 1. Caso 3: dificultad para los arcos de movimiento (extensión del codo y del hombro; **A y B**); luego de 47 sesiones logra extender el codo y el hombro (**C y D**).

físico se trataba de una paciente de un fototipo II, con cambios de esclerodermia difusa de las extremidades y del rostro, afectaba 20.5% de la superficie corporal total, tenía limitación para la apertura bucal, máculas hipo e hiperpigmentadas en sal y pimienta, además de telangiectasias periungulares, faciales y en el tórax anterior. Recibió tratamiento con fototerapia UVA-1, tres veces por semana, una dosis inicial de 10 J/cm² con incrementos de 5-10 J/cm², hasta una dosis máxima 30 J/cm² y dosis acumulada de 1386 J/cm² en un total de 47 sesiones. La respuesta clínica fue satisfactoria con alivio de la esclerodermia en las regiones acrales y faciales, aumento de los arcos de movimiento en las manos e incremento de la apertura de la boca.

Caso 2

Paciente femenina de 53 años, con ocho años de diagnóstico de esclerosis sistémica, refería síntomas esofágicos y fenómeno de Raynaud, como comorbilidad tenía hipertensión arterial. Recibía tratamiento con mofetil micofenolato 2 g/día, domperidona 60 mg/día, nifedipino 20 mg/día, losartán 100 mg/día y pilocarpina 10 mg/día. Por la severidad de la afectación cutánea se adicionó tratamiento con fototerapia UVA-1. Al examen físico se trataba de una paciente de un fototipo II, con cambios de esclerodermia difusa que afectaban 11% de la superficie corporal en las extremidades y el rostro, tenía limitación para la apertura

bucal y telangiectasias periungulares. Recibió tratamiento con fototerapia UVA-1, cuatro veces por semana, una dosis inicial de 10 J/cm² con incrementos 5-10 J/cm², hasta una dosis máxima de 35 J/cm² y dosis acumulada de 1613 J/cm² en un total de 56 sesiones. La respuesta clínica fue satisfactoria con alivio de la esclerodermia en las regiones acrales y de los arcos de movimiento de los brazos y las manos.

Caso 3

Paciente femenina de 34 años, un año de evolución de esclerodermia rápidamente progresiva e incapacitante por limitación de los arcos de movimiento de las extremidades, síntomas esofágicos y fenómeno de Raynaud. Recibía tratamiento con mofetil micofenolato 3 g/día, prednisolona 5 mg/día, mosaprida 10 mg/día, lansoprazol 30 mg/día, amlodipino 10 mg/día, además de levotiroxina 100 µg/día por hipotiroidismo. Previamente había recibido dos bolos de ciclofosfamida. Debido a la severidad y rápida progresión del cuadro clínico se adicionó fototerapia UVA-1. Al examen físico se trataba de una paciente de un fototipo III, con cambios de esclerodermia difusa que afectaban 36% de la superficie corporal en las extremidades y el rostro, tenía limitación para la apertura bucal y telangiectasias periungulares. Recibió fototerapia UVA-1, cuatro veces por semana, una dosis inicial de 10 J/cm² con incrementos 5-10 J/cm², hasta una dosis máxima de 30 J/cm², dosis acumulada de 1137 J/cm² y un total de 47 sesiones. La respuesta clínica fue satisfactoria, la paciente tuvo disminución leve a moderada de la esclerodermia y mejoría de los arcos de movimiento. Durante la fototerapia la paciente tuvo un episodio de herpes simple, que fue tratado con éxito con valaciclovir oral. Al finalizar la fototerapia la paciente recibió un trasplante autólogo de médula ósea como tratamiento de la esclerosis sistémica.

Caso 4

Paciente femenina de 69 años, con dos años de diagnóstico de esclerosis sistémica, tenía síntomas esofágicos y antecedente patológico de hipotiroidismo. Recibía tratamiento con deflazacort 6 mg/día, azatioprina 100 mg/día, mosaprida 10 mg/día, omeprazol 40 mg/día, levotiroxina 10 µg/día y vitamina D 2000 U/día; además de la aplicación de emolientes y antisolar. Refería endurecimiento de la piel, cambios de pigmentación marrón y disminución de la cantidad de pelos en las extremidades. De manera conjunta con el Servicio de Reumatología se decidió ofrecer manejo adicional con fototerapia UVA-1 contra la esclerodermia y por el buen perfil de seguridad de esta modalidad de fototerapia, previo a esto se suspendió la azatioprina. Al examen físico se trataba de una paciente de un fototipo II, con cambios de esclerodermia difusa de las extremidades y del rostro que afectaban 21% de la superficie corporal total, tenía limitación para la apertura bucal, telangiectasias periungulares, faciales y en el tórax anterior. Recibió tratamiento con fototerapia UVA-1, cuatro veces por semana, una dosis inicial de 10 J/cm² con incrementos de 5-10 J/cm², hasta una dosis máxima de 40 J/cm², dosis acumulada de 1920 J/cm² y un total de 56 sesiones. La respuesta clínica fue satisfactoria con alivio de la esclerodermia en las regiones acrales y faciales; aumento de los arcos de movimiento en las manos, de la apertura de la boca y repilación en las extremidades. Al finalizar este primer ciclo de fototerapia inició tratamiento con metotrexato 15 mg/semana más ácido fólico. Durante el seguimiento permaneció estable de sus síntomas cutáneos por un periodo de 18 meses, posterior a éste la paciente mostró aumento de la esclerodermia, por lo que se ofreció un segundo ciclo de fototerapia UVA-1 con frecuencia de cuatro veces por semana, una dosis inicial de 10 J/cm² con incrementos de 5-10 J/cm² hasta una dosis máxima de 40 J/cm²; la respuesta a este segundo ciclo fue muy

satisfactoria, solo requirió 24 sesiones, acumuló en total una dosis de 2400 J/cm².

DISCUSIÓN

Los avances en la fotobiología han permitido el desarrollo de nuevas modalidades de tratamiento como la UVA-1, que alcanza hasta la dermis profunda, induce la apoptosis de las células T que infiltran la piel y reduce el depósito de colágeno en la dermis por la inhibición directa de la síntesis de colágeno y por inducción de la expresión de colagenasa-1 en los fibroblastos dérmicos humanos, esto es útil en la esclerosis sistémica, donde la fibrosis está precedida por un infiltrado linfocítico T y la síntesis aumentada de colágeno tipos I y III. Desde entonces, varios estudios han reportado su efectividad en el tratamiento de esta enfermedad (**Cuadro 1**).¹²⁻²¹ Carece de efectos de toxicidad gastrointestinal del psoraleno usado en el PUVA (de las siglas P: psoraleno, UVA: ultravioleta A) y menos reacciones fototóxicas que la UVB BE.^{9,10,22}

Yin y su grupo realizaron un estudio *in vitro* en el que evaluaron el efecto de la irradiación UVA1 en las metaloproteinasas de matriz extracelular 1 (MMP-1), utilizando fibroblastos de piel de cinco controles sanos y de cinco pacientes con esclerosis sistémica; encontraron que la expresión del gen para MMP-1 después de la irradiación UVA-1 se indujo en todos los fibroblastos estudiados, pero con tasa de inducción mayor en los de los pacientes con esclerosis sistémica. Asimismo, la concentración de glutatión fue más baja en los fibroblastos de esclerosis sistémica que en los controles; sin embargo, después de la irradiación con UVA-1, aumentaron y fueron equivalentes entre los fibroblastos normales y los de esclerosis sistémica. Estos hallazgos indicaron que el aumento más fuerte en la expresión de MMP-1 en los fibroblastos en la esclerosis sistémica se relacionaba con menor capacidad antioxidante.¹

En este contexto, la UVA-1 puede considerarse el avance más reciente en la fototerapia contra las enfermedades esclerosantes porque actúa sobre los tres mecanismos principales que contribuyen su etiopatogenia: la fibrosis, las alteraciones inmunológicas y las anormalidades endoteliales.^{9,11} El O₂ y el peróxido de hidrógeno inducido por UVA-1 modulan la actividad de las MMP1 producidas por los fibroblastos; se genera disminución en el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), se inhibe la producción de colágeno²³ y el ARNm de la colagenasa se regula positivamente en los fibroblastos de la morfea, mecanismo que se cree que es la base de la eficacia de UVA-1 en las dermatosis escleróticas y fibróticas.¹⁰ También actúa mediante la depleción de las células T infiltrantes de la piel y de las citocinas proinflamatorias (IL-1, 6) y participa en la inducción de apoptosis y la modulación de la regulación y transformación endotelial.^{4,24}

Asimismo, la UVA-1 se ha mostrado eficaz en diversas enfermedades cutáneas resistentes mediadas por células T, como la dermatitis atópica y el linfoma cutáneo de células T;^{10,25} esto es posible debido a que la UVA-1 genera especies reactivas de oxígeno, que inician la peroxidación lipídica de las membranas citoplásmicas, dando lugar a alteraciones estructurales y funcionales de la célula, con posterior apoptosis de los linfocitos T;²⁶ de la misma manera, la UVA-1 disminuye las concentraciones de interferón IFN-γ y el número de mastocitos, células de Langerhans y dendríticas dérmicas,^{10,23} e inhibe la capacidad de éstas para presentar antígenos. No obstante, su uso aún es más restringido que los otros tipos de fototerapia, porque está disponible en menos unidades de fotodermatología, posiblemente debido a sus altos costos.⁴

A diferencia de lo encontrado en la esclerodermia localizada en la que la evidencia clínica de la efectividad de la UVA-1 está bien soportada por la calidad de los estudios, respecto a la

Cuadro 1. Uso de fototerapia UVA-1 en esclerosis sistémica (revisión de la bibliografía) (Continúa en la siguiente página)

Autor	Año	Número de pacientes	Signos clínicos	Dosis/frecuencia/duración	Respuesta
Castaño-Villegas y col.	2017	4	Esclerosis sistémica difusa	30-40 J/cm ² 47-50 sesiones	Disminución del prurito y el ardor cutáneo. Disminución de la esclerosis. Mejoría en arcos de movimiento
Kreuter A y col. ¹⁶	2004	18	Esclerosis sistémica limitada	30 J/cm ² 50 sesiones	Alivio medido por puntuación de Rodnan modificada (MRSS)
Morita A y col. ¹⁵	2000	4	Esclerosis sistémica limitada	60 J/cm ² 5/semana 9-29 sesiones	Atenuación marcada de las lesiones cutáneas, aumento en valores de rango de movimiento pasivo de la articulación, temperatura de la piel y elasticidad cutánea
Durand F y col. ¹³	2007	9	Esclerosis sistémica limitada	40 J/cm ² 3/semana 42 sesiones	Dos pacientes mejoraron notablemente las funciones de la mano tratada
Tewari A y col. ¹⁴	2010	1	Esclerosis sistémica limitada. Microstomía	50 J/cm ² 2-3/semana 40 sesiones	Disminución de la esclerosis. Alivio de la microstomía con aumento del diámetro de apertura bucal en 1 cm y de la articulación de las palabras
Jacobe HT y col. ³⁰	2008	34	No referido	40-60 J/cm ² con aumentos de 10-20 J/cm ² hasta alcanzar dosis máxima de 120 J/cm ² 3/semana 4-101 sesiones	4 mejoraron 25% 27 mejoraron 50% 3 mejoraron 70%
Pereira N y col. ¹⁷	2011	3	Dos casos de esclerosis sistémica limitada y uno de difusa	35 J/cm ² 35 sesiones	Un paciente con esclerosis sistémica limitada en remisión completa. Un paciente con esclerosis sistémica limitada mejoró 73%. Un paciente con esclerosis sistémica difusa con mejoría de 15%
Rose RF y col. ²	2009	8	Cinco casos de esclerosis sistémica difusa y tres de limitada	30-40 J/cm ² 3/semana 26-32 sesiones	Todos los pacientes mejoraron. Caída en la puntuación de Rodnan modificada de 8 a 18 puntos en la esclerosis sistémica difusa y de 6 a 10 puntos en la limitada
El-Mofty M y col. ¹⁸	2004	15	No relatada	3 grupos aleatorios de 5, 10 o 20 J/cm ² 20 sesiones	Mejoría clínica evidente, sin diferencias comparables entre varias dosis bajas de UVA
Von Kobyletzki G y col. ¹²	2000	8	No relatada	30 J/cm ² 50 sesiones	7/8 marcada reducción de esclerosis y mejoría significativa de la movilidad del dedo. 1/8 casi completa curación de necrosis

Cuadro 1. Uso de fototerapia UVA-1 en esclerosis sistémica (revisión de la bibliografía) (Continuación)

Autor	Año	Número de pacientes	Signos clínicos	Dosis/frecuencia/duración	Respuesta
Connolly KL y col. ¹⁹	2015	16	No relatada	(20-40 J/cm ²), (> 40-80 J/cm ²), (> 80-120 J/cm ²) 2-3/semana 30-50 sesiones	68.8% mejoró
Rombold S y col. ²⁰	2007	54	No relatada	59.81 ± 27.40 J/cm ² 21.10 ± 13.10 sesiones	Se obtuvieron buenos resultados en 79.6%
Tuchinda C y col. ²¹	2006	12	No relatada	(20-30 J/cm ²), (50-60 J/cm ²), (130 J/cm ²)	Respuesta moderada en 42%
Total: 186					

esclerosis sistémica la evidencia está respaldada por estudios de poco rigor y baja calidad metodológica.

Según los niveles de evidencia propuestos por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón, la fototerapia UVA-1 tiene un nivel de evidencia A para tratar la esclerodermia localizada (datos derivados de múltiples estudios clínicos con distribución al azar o metanálisis), nivel de evidencia B para tratar el liquen escleroso (datos derivados de un solo estudio con distribución al azar, estudios sin distribución al azar y estudios prospectivos de casos) y un nivel de evidencia C para tratar la esclerosis sistémica, la fibrosis nefrogénica sistémica y la enfermedad injerto contra huésped (consenso de expertos, estudio retrospectivo de casos, series de casos).²⁷

En la bibliografía revisada se encontraron 11 estudios descriptivos y un ensayo con distribución al azar; contando los casos reportados en este estudio, 186 pacientes con esclerosis sistémica fueron tratados con fototerapia UVA-1, la mayoría recibió entre 30 y 50 sesiones (límites: 9 y 101 sesiones) con frecuencia entre dos y cinco sesiones por semana, con esquemas fijos hasta la discontinuación abrupta de la terapia y no se realizaron modalidades de terapias de mantenimiento; la

mayoría de los casos recibió dosis fijas entre 10 y 130 J/cm². Aunque no hay un consenso internacional, se considera que las dosis de UVA-1 menores de 10 J/cm² son dosis muy bajas; entre 10 y 29 J/cm² son dosis bajas; 30 a 59 J/cm² son dosis medias y mayores de 60 J/cm² son dosis altas.¹⁰ Las dosis óptimas aún no se han establecido, pero se ha encontrado mejoría clínica con dosis medias, e incluso con dosis bajas, sin aumentar la tasa de recaídas; además, se ha demostrado que las dosis medias de UVA-1 son suficientes para inducir la apoptosis en las células T dérmicas.^{12,28} La mayoría de los casos mostró mejoría clínica subjetiva y algunas objetivadas a través de la medición de escalas de puntuación cutánea, como la de Rodnan modificada, que mide el grado de induración cutánea en 17 áreas anatómicas; también se han usado los índices de flexión y extensión, la escala visual análoga, la medida del diámetro anteroposterior de la boca, la termografía, la elastometría cutánea, el ultrasonido y la evaluación histológica.²⁹ En esta serie de casos, se evaluaron los arcos de movimientos y la evaluación subjetiva de los síntomas. Algunos de los estudios definieron la respuesta clínica según el porcentaje de mejoría así: respuesta deficiente cuando la mejoría fue de 0 a 25%; respuesta leve: entre 26 y 50%; respuesta moderada: entre 51 y 75% y buena respuesta: entre 76 y 100%.³⁰

De la bibliografía revisada, el único estudio con distribución al azar fue el realizado por Durand y colaboradores,¹³ en el que se hizo una distribución al azar por lados para el tratamiento con UVA-1, 40 J/cm² tres veces por semana durante 14 semanas. Hubo mejoría en las puntuaciones clínicas; sin embargo, no se encontraron diferencias entre los lados tratados y no tratados, los autores concluyen que la mejoría clínica con el tratamiento con UVA-1 no es significativa y la mejoría observada puede deberse al efecto placebo de la terapia. Por último, reconocen la necesidad de la realización de estudios con distribución al azar y controlados con mayor número de casos para validar la efectividad del tratamiento. Creemos que en el análisis de los resultados del anterior estudio podría considerarse que los efectos sistémicos de la fototerapia UVA-1 podrían explicar la mejoría de los lados tratados y de los no tratados, lo que requiere mayor estudio.

Los principales efectos secundarios a corto plazo de la terapia con UVA-1 son el eritema, el prurito, la xerosis cutánea, el bronceado y la reactivación de la infección por herpes simple.²⁴ Los efectos secundarios a largo plazo no se han establecido con exactitud y aunque la mayor parte de los estudios no indican mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma o melanoma en pacientes tratados con fototerapia UVA-1, la preocupación acerca del potencial carcinogénico de la radiación UV lleva a considerar que una dosis acumulativa más baja de UVA-1 es probablemente más ventajosa en comparación con una dosis alta.^{10,22,31} En los casos de esclerosis sistémica tratados con UVA-1 se reportaron efectos secundarios menores, como eritema y sensación de quemazón y aunque no se reportaron efectos secundarios graves, se requieren estudios de seguimiento a largo plazo de la seguridad de la fototerapia UVA-1 en pacientes con esclerosis sistémica.

La mayoría de los casos de esclerosis sistémica tratados con fototerapia UVA-1, cuando se han descrito son del tipo esclerosis sistémica limitada; sin embargo, los casos de esclerosis sistémica difusa en la bibliografía revisada y los de nuestra serie de casos tuvieron una respuesta satisfactoria con el tratamiento con UVA-1. Síntomas como el prurito, que se manifiesta, incluso en 50% de los pacientes con esclerosis sistémica, como se describió en nuestros casos, se alivian con el tratamiento con UVA-1; además, algunos estudios han descrito disminución del fenómeno de Raynaud en pacientes con esclerosis sistémica tratados con UVA-1.³²

Consideramos que se requieren de estudios controlados con mayor número de casos y el uso de métodos clinimétricos para poder definir el alcance y la efectividad de la fototerapia UVA-1 en los pacientes con esclerosis sistémica. La evidencia actual disponible es de poca calidad y algo contradictoria; no obstante, al tener en cuenta la apreciación de muchos de los estudios y lo observado en nuestra serie de casos, consideramos que la fototerapia UVA-1 podría tener algún efecto en la desaceleración de la progresión de la enfermedad modificando la historia natural de la misma, en el alivio de los síntomas generados por la afectación de otros órganos diferentes a la piel, además de considerar su uso desde etapas tempranas de la esclerosis sistémica ya sea en las formas limitadas y difusas. Si en el seguimiento a largo plazo se verifica que la fototerapia UVA-1 es un tratamiento seguro para los pacientes con esclerosis sistémica, su uso podría disminuir la necesidad de terapias sistémicas e inmunosupresoras, que pueden tener un perfil de seguridad menos óptimo.⁹

CONCLUSIONES

La experiencia que se ha tenido con esta terapia en el servicio de Fotodermatología de la IPS Universitaria, Medellín, Colombia, en

pacientes con esclerosis sistémica, a dosis bajas y medias, puede considerarse exitosa al lograr la disminución de la escleroderma. Por lo anterior, puede concluirse que la UVA-1 es una opción terapéutica efectiva y bien tolerada para los pacientes con esclerosis sistémica, una enfermedad esclerosante autoinmunitaria contra la cual el arsenal terapéutico es limitado. Esta terapia debe ser considerada por el reumatólogo y el dermatólogo como terapia coadyuvante a los inmunomoduladores sistémicos, idealmente desde etapas tempranas de la enfermedad.

Agradecimientos

Al personal de la Unidad de Fotodermatología de la Sección de Dermatología, sede IPS Universitaria.

REFERENCIAS

1. Yin L, Yamauchi R, Tsuji T, Krutmann J, Morita A. The expression of matrix metalloproteinase-1 mRNA induced by ultraviolet A1 (340-400 nm) is phototherapy relevant to the glutathione (GSH) content in skin fibroblasts of systemic sclerosis. *J Dermatol* 2003 Mar;30(3):173-80. doi: 10.1111/j.1346-8138.2003.tb00368.x.
2. Rose RF, Turner D, Goodfield MJD, Goulden V. Low-dose UVA1 phototherapy for proximal and acral scleroderma in systemic sclerosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009 Jun;25(3):153-5. doi: 10.1111/j.1600-0781.2009.00422.x.
3. Hassani J, Feldman SR. Phototherapy in scleroderma. *Dermatol Ther* 2016 Dec;6(4):519-53. doi: 10.1007/s13555-016-0136-3.
4. Kreuter A, Hyun J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P, Gambichler T. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2006 Mar;54(3):440-7. doi: 10.1016/j.jaad.2005.11.1063.
5. El Mofty M, Ramadan S, Fawzy MM, Hegazy RA, Sayed S. Broad band UVA: a possible reliable alternative to PUVA in the treatment of early-stage mycosis fungoides: BB-UVA in the treatment of mycosis fungoides. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012 Oct;28(5):274-7. doi: 10.1111/j.1600-0781.2012.00690.x.
6. Fett N, Werth VP. Update on morphea. *J Am Acad Dermatol* 2011 Feb;64(2):231-42. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.05.046>.
7. Aubin F. Fotoinmunología. Efectos inmunológicos de las radiaciones ultravioletas y sus implicaciones en dermatología. *EMC-Dermatol* 2012 Jun;46(2):1-11. [https://doi.org/10.1016/S1761-2896\(12\)61893-7](https://doi.org/10.1016/S1761-2896(12)61893-7).
8. Zwischenberger BA, Jacobe HT. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol* 2011 Nov;65(5):925-41. doi: 10.1016/j.jaad.2010.09.006.
9. Teske NM, Jacobe HT. Phototherapy for sclerosing skin conditions. *Clin Dermatol* 2016 Sep;34(5):614-22. doi: 10.1016/j.clindermatol.2016.05.012.
10. Kerr AC, Ferguson J, Attili SK, Beattie PE, Coleman AJ, Dawe RS, et al. Ultraviolet A1 phototherapy: a British Photodermatology Group workshop report: BPG UVA1 workshop report. *Clin Exp Dermatol* 2012 Apr;37(3):219-26. doi: 10.1111/j.1365-2230.2011.04256.x.
11. Chaowattanapanit S, Choonhakarn C, Foocharoen C, Julanon N. Phototherapy in systemic sclerosis: Review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2017 Nov;33(6):296-305. doi: 10.1111/phpp.12331.
12. Von Kobyletzki G, Heine O, Stephan H, Pieck C, Stücker M, Hoffmann K, et al. UVA1 irradiation induces deoxyribonuclease dependent apoptosis in cutaneous T-cell lymphoma in vivo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000 Dec;16(6):271-7. doi: 10.1034/j.1600-0781.2000.160607.x.
13. Durand F, Staumont D, Bonneville A, Hachulla E, Hatron P-Y, Thomas P. Ultraviolet A1 phototherapy for treatment of acrosclerosis in systemic sclerosis: controlled study with half-side comparison analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007 Dec;23(6):215-21. doi: 10.1111/j.1600-0781.2007.00308.x.
14. Tewari A, Garibaldinos T, Lai-Cheong J, Groves R, Sarkany R, Branislav Novakovic L. Successful treatment of microstomia with UVA1 phototherapy in systemic sclerosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011 Apr;27(2):113-4. doi: 10.1111/j.1600-0781.2011.00570.x.
15. Morita A, Kobayashi K, Isomura I, Tsuji T, Krutmann J. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000 Oct;43(4):670-4. doi: 10.1067/mjd.2000.105165.
16. Kreuter A, Breuckmann F, Uhle A, Brockmeyer N, von Kobyletzki G, Freitag M, et al. Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis: effects on acrosclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2004 May;50(5):740-7. doi: 10.1016/j.jaad.2003.08.026.
17. Pereira N, Santiago F, Oliveira H, Figueiredo A. Low-dose UVA1 phototherapy for scleroderma: what benefit can we expect?: UVA1 phototherapy for scleroderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 May;26(5):619-26. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04137.x.
18. El-Mofty M, Mostafa W, El-Darouty M, Bosseila M, Nada H, Yousef R, et al. Different low doses of broad-band UVA in the treatment of morphea and systemic sclerosis. A clinicopathologic study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004 Jun;20(3):148-56. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2004.00081.x>.

19. Connolly KL, Griffith JL, McEvoy M, Lim HW. Ultraviolet A1 phototherapy beyond morphea: experience in 83 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015 Nov;31(6):289-95. doi: 10.1111/phpp.12185.
20. Rombold S, Lobisch K, Katzer K, Grazzotin TC, Ring J, Eberlein B. Efficacy of UVA1 phototherapy in 230 patients with various skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008 Feb;24(1):19-23. DOI: 10.1111/j.1600-0781.2008.00328.x.
21. Tuchinda C, Kerr HA, Taylor CR, Jacobe H, Bergamo BM, Elmets C, et al. UVA1 phototherapy for cutaneous diseases: an experience of 92 cases in the United States. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006 Oct;22(5):247-53. doi: 10.1111/j.1600-0781.2006.00245.x.
22. Jang MS, Kang DY, Jeon YS, Kim ST, Suh KS. Ultraviolet A1 Phototherapy of Mycosis Fungoides. *Ann Dermatol* 2013;25(1):104. doi: 10.5021/ad.2013.25.1.104.
23. Suh KS, Kang JS, Baek JW, Kim TK, Lee JW, Jeon YS, et al. Efficacy of ultraviolet A1 phototherapy in recalcitrant skin diseases. *Ann Dermatol*. 2010;22(1):1. doi: 10.5021/ad.2010.22.1.1.
24. Kroft EBM, Berkhof NJG, van de Kerkhof PCM, Gerritsen RMJP, de Jong EMGJ. Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2008 Dec;59(6):1017-30. doi: 10.1016/j.jaad.2008.07.042.
25. Zane C, Leali C, Airò P, De Panfilis G, Pinton PC. "High-dose" UVA1 therapy of widespread plaque-type, nodular, and erythrodermic mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2001 Apr;44(4):629-33. doi: 10.1067/mjd.2001.110896.
26. Roupe G. Hypopigmented mycosis fungoides in a child successfully treated with UVA1-light. *Pediatr Dermatol* 2005 Jan;22(1):82-82. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2005.22119.x.
27. Gambichler T, Schmitz L. Ultraviolet A1 Phototherapy for Fibrosing Conditions. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Aug 27;5:237. doi: 10.3389/fmed.2018.00237.
28. Plettenberg H, Stege H, Megahed M, Ruzicka T, Hosokawa Y, Tsuji T, et al. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1999 Jul;41(1):47-50. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70405-6.
29. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, Distler O et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2017 Jan-Apr;2(1):11-18. doi: 10.5301/jsrd.5000231.
30. Jacobe HT, Cayce R, Nguyen J. UVA1 phototherapy is effective in darker skin: a review of 101 patients of Fitzpatrick skin types I-V. *Br J Dermatol* 2008 Sep;159(3):691-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08672.x.
31. Matos TR, Sheth V. Novel applications of Phototherapy. *Clin Dermatol* 2016 Sep;34(5):529-31. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.05.001>.
32. Comte C, Bessis D, Picot E, Peyron JL, Guillot B, Dereure O. Treatment of connective tissue disorder-related acral syndromes using UVA-1 phototherapy. An open study of 11 cases. *Ann Dermatol Venerol* 2009;136:323-9. doi: 10.1016/j.annder.2008.12.022.

AVISO IMPORTANTE

Ahora puede descargar la aplicación de **Dermatología Revista Mexicana**.

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

La aplicación está disponible para Android o iPhone.



Adenocarcinoma ductal de mama con metástasis cutánea zosteriforme

Ductal breast adenocarcinoma with zosteriform cutaneous metastasis.

Luis Enrique Cano-Aguilar,¹ Lilia Argüello-Guerra²

Resumen

ANTECEDENTES: La metástasis cutánea con patrón clínico zosteriforme representa 1 a 3.6% de las metástasis cutáneas por adenocarcinoma de mama. Es una manifestación clínica poco frecuente que representa enfermedad avanzada con esperanza de vida menor a un año. Existen únicamente 12 casos reportados de metástasis cutánea zosteriforme por adenocarcinoma de mama, éste es el tercer caso comunicado en México en donde el abordaje de la metástasis cutánea antecedió al diagnóstico del tumor primario.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 64 años, sin antecedentes de importancia que padeció una dermatosis en la axila y la mama izquierda, caracterizada por múltiples placas exofíticas, de superficie anfractuosa y base indurada, eritematovioláceas, de consistencia pétrea, con piel perilesional con retracción, no dolorosa. La paciente fue diagnosticada por médico general con herpes zoster y tratada con aciclovir durante un mes sin mejoría clínica, por lo que la envió a Dermatología para valoración. La biopsia incisional de la lesión reportó metástasis cutánea por adenocarcinoma ductal de mama.

CONCLUSIONES: La relevancia de comunicar el caso es que en algunos pacientes se establece el diagnóstico erróneo de herpes zoster y se inicia tratamiento con antivirales, lo que retrasa la estadificación y tratamiento oncológico necesario, por lo que el pronóstico a corto plazo es sombrío.

PALABRAS CLAVE: Adenocarcinoma de mama; metástasis; metástasis cutáneas.

Abstract

BACKGROUND: Cutaneous metastasis with zosteriform clinical pattern represents only 1% to 3.6% of skin metastases due to breast adenocarcinoma. It is a rare clinical presentation that represents an advanced oncological disease with a life expectancy lesser than a year. There are only 12 reported cases of zosteriform skin metastases from breast adenocarcinoma, this being the third reported case in Mexico in which the cutaneous metastasis approach preceded the diagnosis of the primary tumor.

CLINICAL CASE: A 64-year-old female patient with no relevant medical history who presented a dermatosis located in the left axilla and left breast, characterized by multiple non painful exophytic erythematous-violaceous plaques with an anfractuous surface, stony consistency and indurated base with perilesional skin with retraction. The patient was diagnosed by a general practitioner with herpes zoster and treated with acyclovir for one month without clinical improvement and was sent for dermatology assessment. We performed an incisional biopsy of the lesion, reporting cutaneous metastasis due to ductal breast adenocarcinoma.

CONCLUSIONS: The relevance of reporting the case is that in some patients the erroneous diagnosis of herpes zoster is established and treatment with antivirals is started, which delays the necessary staging and cancer treatment, so the short-term prognosis is adverse.

KEYWORDS: Breast adenocarcinoma; Metastasis; Skin metastasis.

¹ Residente de Medicina Interna, Universidad La Salle, Facultad de Medicina. Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

² Cirujana dermatóloga, Hospital Sedna, Ciudad de México.

Recibido: junio 2019

Aceptado: julio 2019

Correspondencia

Lilia Argüello Guerra
dermatologia.lag@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Cano-Aguilar LE, Argüello-Guerra L. Adenocarcinoma ductal de mama con metástasis cutánea zosteriforme. Dermatol Rev Mex. 2020 mayo-junio;64(3):332-336.

ANTECEDENTES

El adenocarcinoma de mama es la causa más frecuente de metástasis cutánea en la mujer, definida como la invasión de células tumorales a la dermis o el tejido subcutáneo desde un tumor primario no contiguo. La metástasis cutánea suele representar tres situaciones: primer hallazgo clínico, enfermedad avanzada o recurrencia oncológica. La morfología zosteriforme es la forma clínica que representa 1 a 3.6% de las metástasis cutáneas por adenocarcinoma de mama. El diagnóstico es complicado para el personal de la salud no capacitado en piel, por la similitud clínica con la infección por herpes zoster, su tratamiento con antivirales previo al diagnóstico histopatológico de la dermatosis es común. Hasta 2018 únicamente se habían reportado en la bibliografía 100 casos de metástasis cutánea zosteriforme por neoplasias malignas, 12 casos por adenocarcinoma de mama. De los 12 casos publicados, solo dos son similares al caso que comunicamos, en el que el diagnóstico de adenocarcinoma de mama ductal se estableció mediante la biopsia de la metástasis cutánea con característica clínica zosteriforme.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 64 años, originaria y residente de la Ciudad de México, sin antecedentes médicos de importancia, que manifestó múltiples placas induradas, anfractuosas y eritematosas en la axila izquierda. La dermatosis comenzó al menos ocho semanas previas a la consulta de dermatología, con aparición de un nódulo subcutáneo asintomático, con aparición progresiva de múltiples neoformaciones exofíticas eritematosas no dolorosas, por lo que acudió con médico general que diagnosticó herpes zoster y mantuvo tratamiento con aciclovir durante un mes, sin mejoría clínica, por lo que decidió referir a Dermatología. A la exploración física se observó una dermatosis localizada al tórax

anterior en el cuadrante superior externo de la mama, cola de Spencer y axila izquierda, caracterizada por múltiples placas exofíticas, de superficie anfractuosa y base indurada, eritemato-violáceas, de consistencia pétrea, de diferentes tamaños que iban desde 5 hasta 30 mm, piel perilesional con retracción, no dolorosa (**Figura 1**). La mama ipsilateral mostró una placa plana eritematosa indurada no dolorosa de aproximadamente 1 x 2 cm en el cuadrante inferior externo con retracción del pezón con extensión hasta la cola de Spencer (**Figura 2**). Se realizaron dos biopsias incisionales: una de piel de la mama y otra de la dermatosis en la axila. La biopsia de piel de la mama mostró infiltrado linfocitario perivascular en la dermis papilar. En la dermis reticular y el tejido celular subcutáneo



Figura 1. Axila izquierda con placas exofíticas, eritematovioláceas, no dolorosas y retracción de piel perilesional.



Figura 2. Mamma izquierda con placa eritematosa indurada con zonas difusas de retracción.

se observó infiltración por neoplasia epitelial maligna con patrón de crecimiento en nidos conformados por células grandes con alteración de la relación núcleo/citoplasma con núcleos ovoides, irregulares, agrandados con nucléolos prominentes, citoplasma eosinófilo moderado y mitosis atípicas con epidermis sin afectación (**Figura 3**). En la biopsia de la placa en la axila se observó epidermis con hiperqueratosis leve sin alteración en la maduración de epitelio. En la dermis se encontró infiltración por neoplasia epitelial maligna con patrón de crecimiento en nidos, conformada por células pleomórficas con pérdida de la relación núcleo/citoplasma, con núcleos grandes, de bordes irregulares y con nucléolos evidentes, que se acompañaban de infiltrado inflamatorio crónico y fibrosis, además, en algunos campos la neoplasia formaba nódulos

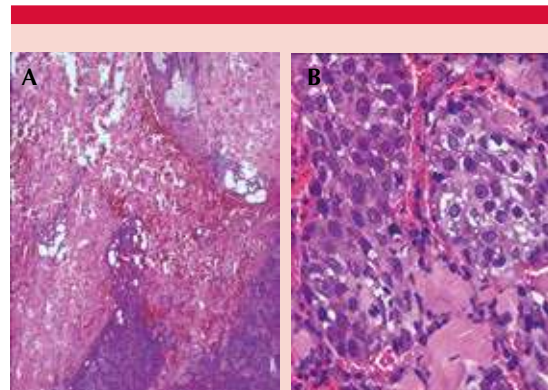


Figura 3. A. Biopsia incisional de piel de mama en H&E. Infiltración de neoplasia epitelial maligna con crecimiento en nidos de células grandes (10X). B. Neoplasia epitelial maligna con mitosis atípicas (40X).

con necrosis central de tipo comedo. Se observaron hasta 4 mitosis en un campo de alto poder. La neoplasia se extendía desde la dermis papilar hasta el tejido celular subcutáneo y mostraba permeación vascular (**Figura 4**). Estos hallazgos concordaron con el diagnóstico de adenocarcinoma ductal de mama poco diferenciado y metástasis cutánea de clínica zosteriforme. La paciente fue referida a un centro oncológico para estadificación y tratamiento.

DISCUSIÓN

El adenocarcinoma de mama es la causa más frecuente de metástasis cutánea en la mujer, definida como la invasión de células malignas a la dermis o el tejido subcutáneo desde un tumor primario no contiguo.^{1,2} Los mecanismos de metástasis a la piel son la embolización linfática, hematógena o contigua, así como implantes posteriores a procedimiento quirúrgico.³ La metástasis cutánea suele representar tres situaciones: primer hallazgo clínico, enfermedad avanzada o recurrencia oncológica.^{1,2} Según Lookingbill y su grupo,⁴ 70% de las metástasis cutáneas en general se deben a un tumor de mama primario.^{1,4}

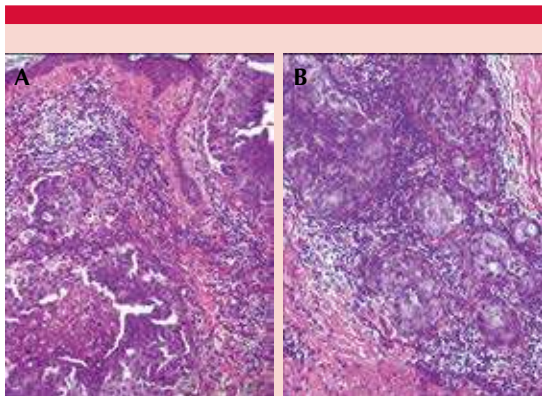


Figura 4. A. Biopsia incisional de piel de axila en H&E. Infiltración por neoplasia maligna en la dermis con zonas de necrosis central (10X). B. Nidos de células neoplásicas (40X).

Las metástasis cutáneas se clasifican por su topografía y morfología. La metástasis locorregional es la más común, consiste en una lesión ipsilateral al tumor primario de mama que tiene como límite superior la clavícula, inferior la séptima costilla, medial el borde del esternón y lateral la línea axilar posterior; la metástasis distal es la que se encuentra fuera de estos límites. La morfología de la dermatosis se clasifica en nodular, en coraza, erisipeloides, telangiectásica, alopecica y zosteriforme. Por último, la temporalidad de la lesión con respecto al tumor primario la clasifica en sincrónica o metacrónica.¹ En un estudio retrospectivo realizado en Argentina por Bastard y su grupo,¹ se demostró prevalencia de 3.4% de metástasis cutáneas por cáncer de mama en pacientes latinoamericanas, en quienes la aparición de la metástasis cutánea es dos años posterior al diagnóstico de cáncer de mama. La metástasis sincrónica es el subtipo menos común, afecta a 19.4% de los pacientes. Más de la mitad (54%) de los pacientes estaban asintomáticos y solo 1% de los pacientes padeció la morfología zosteriforme.⁵ Este estudio concluye que hasta 87% de los pacientes con metástasis cutánea tienen metástasis internas, por lo que éstas se consideran marcador de mal

pronóstico, con supervivencia esperada menor a un año.^{1,6} De igual manera, Guanzirolí y colaboradores⁷ realizaron un estudio en Italia en el que reportaron que el adenocarcinoma de mama causa metástasis cutánea al tronco en 89% de los casos, con afectación torácica en 64.7%.

El caso comunicado tenía, en términos clínicos, distribución de tipo zosteriforme, que es el subtipo que se localiza principalmente en el tronco anterior y que representa solo 1 a 3.6% de las metástasis cutáneas por adenocarcinoma de mama.¹ El diagnóstico es complicado para personal no experto, por la similitud clínica y morfológica con la infección por herpes zoster, es común su tratamiento con antivirales previo al diagnóstico histopatológico de la dermatosis, como en el caso de nuestra paciente, quien fue tratada con aciclovir durante un mes sin mejoría clínica.⁷ Hasta 2018, se habían reportado en la bibliografía solamente 100 casos de metástasis de aspecto zosteriforme, 12 casos por cáncer de mama. De los 12 casos publicados, únicamente dos son similares al nuestro, en el que el diagnóstico de adenocarcinoma de mama ductal se estableció mediante la biopsia de piel.^{8,9}

La causa de la distribución zosteriforme se desconoce, pero se atribuye a diversos mecanismos: diseminación neuronal de los ganglios dorsales, diseminación hematológica o linfática, implantes posquirúrgicos y fenómeno de Koebner en lesiones por herpes zoster previo.^{8,10} En nuestra paciente pudiera tratarse de diseminación neural debido a su localización y sus antecedentes médicos.

En cuanto a la histopatología, la inmunohistoquímica es un auxiliar importante para determinar la existencia y el nivel específico de proteínas celulares que permiten identificar el origen primario de la metástasis cutánea. En metástasis por cáncer de mama, se realiza la prueba con el receptor de estrógenos, el receptor de factor de crecimiento humano epidérmico HER2/neu y el

receptor de progesterona, que son auxiliares en el diagnóstico de cáncer de mama y clasifican al mismo. Esta clasificación se correlaciona con el pronóstico a corto y largo plazo de la enfermedad.¹ En el caso comunicado, esta técnica no se realizó debido al contexto clínico de la dermatosis y el estudio histopatológico sugerente de malignidad, por lo que se envió directamente a un centro oncológico para evitar mayor retraso en la estadificación y tratamiento.

El tratamiento de la metástasis cutánea se basa en la topografía. En nuestra paciente, al padecer una metástasis locorregional sincrónica, el tratamiento indicado es la resección quirúrgica, radioterapia o ambas, así como tratamiento oncológico contra el adenocarcinoma ductal de mama.¹¹ Existen otras alternativas de tratamiento contra la metástasis, como la electroquimioterapia, interferón α 2b intralesional y quimioterapia local, con resultados poco alentadores.⁵

CONCLUSIONES

Las metástasis cutáneas por cáncer de mama representan un marcador de mal pronóstico con expectativa de vida menor a un año. La metástasis cutánea zosteriforme representa únicamente 1 a 3.6% de todas las metástasis por cáncer de mama, por lo que es una manifestación clínica sumamente infrecuente. En nuestro caso, la metástasis cutánea zosteriforme fue el primer dato clínico de un cáncer de mama ductal primario no diagnosticado. La relevancia de comunicar el caso es que en algunos pacientes se establece el diagnóstico erróneo de herpes zoster iniciando tratamiento con antivirales, lo que retrasa, a su vez, la estadificación y tratamiento oncológico necesario, por lo que el pronóstico a corto plazo es sombrío.

Hasta el momento, existen 100 casos reportados de metástasis cutáneas zosteriforme, únicamente 12 casos por adenocarcinoma de mama primario. Nuestra paciente difiere de los casos

comunicados debido a que el diagnóstico de adenocarcinoma de mama ductal se estableció mediante biopsia de la infiltración a la piel.

REFERENCIAS

1. Bastard DP, Bollea-Garlatti ML, Belatti A, Puga MC, Hernández MN, Mazzuocolo LD. Cutaneous metastases from breast cancer: An 8-year review of cases at a tertiary care hospital. *Actas Dermosifiliogr* 2019;110(3):206-211. doi: 10.1016/j.ad.2018.12.004.
2. Kaplan V, Morales C, Bobadilla F, Fernández J, Segovia L y col. Caracterización epidemiológica e histopatológica de metástasis cutáneas en la población consultante de 2 hospitales de Santiago durante los años 2005 a 2017. *Actas Dermosifiliogr*. 2019;110(3):220-226. DOI: 10.1016/j.ad.2018.07.012.
3. Bittencourt M de J, Carvalho AH, Nascimento BA, Freitas LK, Parijós AM. Cutaneous metastasis of a breast cancer diagnosed 13 years before. *An Bras Dermatol* 2015;90(3):134-137. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153842.
4. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993;29(2):228-236. doi: 10.1016/0190-9622(93)70173-q.
5. Hasbún P, Vial V, Correa H, Lechuga M, Pérez M, et al. Breast cancer cutaneous metastasis: Literature review. *Rev Chil Cir*. 2016; 69(1):84-88. Disponible en <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-chilena-cirugia-266-avance-resumen-metastasis-cutaneas-cancer-mama-revision-S0379389316300564>.
6. Alizadeh N, Mirpour H, Azimi SZ. Scalp metastasis from occult primary breast carcinoma: A case report and review of the literature. *Int J Womens Dermatol*. 2018;4(4):230-235. doi: 10.1016/j.ijwd.2018.08.002.
7. Guanziroli E, Coggi A, Venegoni L, Fanoni D, Ercoli G, et al. Cutaneous metastases of internal malignancies: an experience from a single institution. *Eur J Dermatol*. 2017;27(6):609-614. doi: 10.1684/ejd.2017.3142.
8. Thomaidou E, Armoni G, Klapholz L, Hadayer N, Maly A, et al. Zosteriform cutaneous metastases. *Clin Exp Dermatol* 2018;43(6):734-736. doi: 10.1111/ced.13545.
9. Virmani NC, Sharma YK, Panicker NK, Dash KN, Patvekar MA, Deo KS. Zosteriform skin metastases: clue to an undiagnosed breast cancer. *Indian J Dermatol* 2011;56(6):726-7. doi: 10.4103/0019-5154.91838.
10. Bassioulas K, Nakuci M, Dimou S, Kanellopoulou M, Alexis I. Zosteriform cutaneous metastases from breast adenocarcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(5):593-606. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01205.x.
11. National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer. versión 2.2019. (Consultado 2019 Jul 21). Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.

Carcinoma basocelular metastásico

Metastatic basal cell carcinoma.

Tania Mendoza-Ibarra,¹ Diana A Aguilar-Medina,² Diana E Medina-Castillo,³ Nabor Cuate-Bello,⁴ Guadalupe Rodríguez-Patiño⁵

Resumen

ANTECEDENTES: El carcinoma basocelular o basalioma es un tumor de invasión local y crecimiento lento, con capacidad invasiva localizada aunque destructiva, que rara vez produce metástasis.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 61 años de edad con carcinoma basocelular metastásico pulmonar.

CONCLUSIONES: La mayor parte de los carcinomas basocelulares curan mediante resección quirúrgica simple. A menudo las recurrencias son extremadamente agresivas y requieren amplias resecciones y tratamiento radioterápico o fotodinámico. El tratamiento de la enfermedad metastásica plantea grandes dificultades debido a la existencia de lesiones múltiples al momento del diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma basocelular; metástasis.

Abstract

BACKGROUND: Basal cell carcinoma or basalioma is a slow-growing, locally invasive tumor with localized but destructive invasiveness that rarely metastasizes.

CLINICAL CASE: A 61-year-old male patient with metastatic basal cell carcinoma of the lungs.

CONCLUSIONS: Most basal cell carcinomas heal by simple surgical resection. Recurrences are often extremely aggressive and require extensive resections and radiation or photodynamic therapy. The treatment of metastatic disease poses great difficulties due to the existence of multiple lesions at the time of diagnosis.

KEYWORDS: Basal cell carcinoma; Metastasis.

¹ Residente de primer año de Medicina Interna, Hospital General Regional 220 Gral. José Vicente Villada, IMSS, Toluca, Estado de México.

² Médico general, Facultad de Medicina, Universidad Anáhuac, Estado de México.

³ Dermatóloga, práctica privada, Metepec, Estado de México.

⁴ Internista y neumólogo, Hospital General Regional 220 Gral. José Vicente Villada, IMSS; Hospital General Dr. Nicolás San Juan, ISEM, Toluca, Estado de México.

⁵ Dermatopatóloga, práctica privada, Toluca, Estado de México.

Recibido: mayo 2019

Aceptado: julio 2019

Correspondencia

Diana Elizabeth Medina Castillo
mecasdiderma@gmail.com
dcoriumderma@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Mendoza-Ibarra T, Aguilar-Medina DA, Medina-Castillo DE, Cuate-Bello N, Rodríguez-Patiño G. Carcinoma basocelular metastásico. Dermatol Rev Mex. 2020 mayo-junio;64(3):337-343.

ANTECEDENTES

La Organización Mundial de la Salud define al carcinoma basocelular o basalioma como un tumor de invasión local y crecimiento lento, con capacidad invasiva localizada, aunque destructiva, que rara vez produce metástasis; su origen son las células epidérmicas de los folículos pilosos o las células basales de la epidermis, con localización preferentemente centrofacial.¹ Las metástasis es extremadamente rara, ocurre en 0.0028-0.55% de los casos de carcinoma basocelular.²

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 61 años, fumador de 16 paquetes/año, entre cuyos antecedentes personales destacaba la exéresis quirúrgica de una carcinoma basocelular retroauricular hacía 15 años (2004) con varias recidivas posteriores (2006, 2007, 2010). El paciente ingresó al servicio de Medicina Interna el 19 de febrero de 2013 desde urgencias para estudio de nódulos pulmonares como hallazgo radiológico, e interconsulta a Dermatología por escalpe en la cabeza y probable recidiva de carcinoma basocelular. Se encontraba con disnea de pequeños esfuerzos, con dolor de características pleuríticas en el hemitórax derecho, tos productiva con abundante expectoración mucosanguinolenta. Pérdida ponderal de 5 kg en un mes, astenia y adinamia. A la exploración física encontramos una dermatosis localizada a la cabeza de la que afectaba el hemicráneo izquierdo, constituida por una gran úlcera con pérdida de pabellón auricular ipsilateral, del que solo pendía el lóbulo, con borde acordonado negruzco y úlcera limpia de profundidad aproximada de 0.8 mm. Se palparon adenomegalias cervicales (**Figuras 1 y 2**).

El resto de la exploración física realizada por el servicio de Neumología demostró a la ausculta-



Figura 1. Úlcera con bordes acordonados negros con ausencia de pabellón auricular (solo visible el lóbulo).



Figura 2. Vista posterior de la úlcera limpia con 0.8 mm de profundidad.

ción pulmonar hipoventilación basal derecha, con percusión mate a este nivel compatible semiológicamente con derrame pleural. El resto de la exploración no mostró afectación (**Figura 3**).

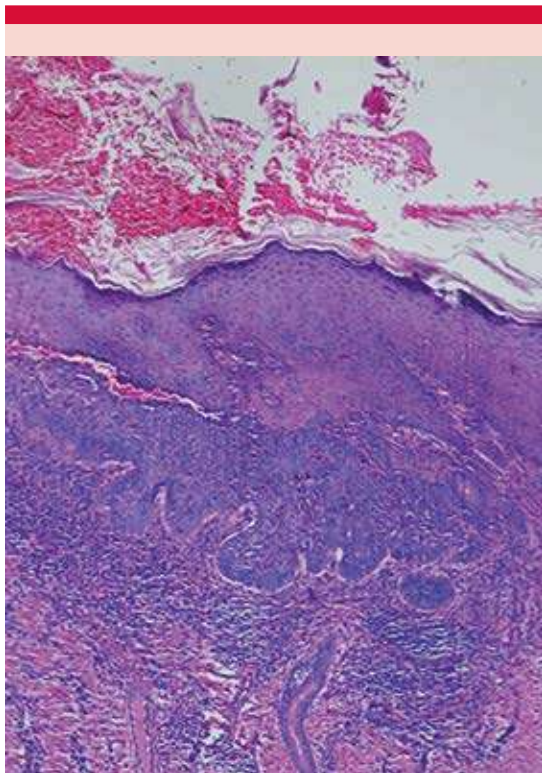


Figura 3. Ortoqueratosis laminar sobre una epidermis adelgazada. En la dermis superficial, media y profunda se observan masas epiteliomatosas que muestran retracción del estroma circundante y están compuestas por células basaloides que se disponen en empalizada hacia la periferia.

La biopsia de piel demostró una zona de hemorragia con ortoqueratosis laminar sobre una epidermis adelgazada y con aplanamiento de los procesos interpapilares. En la dermis superficial, media y profunda, por donde corta la biopsia, se identificaron masas epiteliomatosas que mostraban retracción del estroma circundante y estaban compuestas por células basaloides que se disponían en empalizada hacia la periferia. En múltiples áreas esta proliferación se organizaba formando pequeños cordones de dos a tres hileras de células rodeados de un estroma francamente fibroso. El resto de la biopsia exhibió

escaso infiltrado inflamatorio linfohistiocitario, áreas de extravasación eritrocitaria y cortes de estructuras anexiales, con lo que se estableció el diagnóstico de carcinoma basocelular sólido e infiltrante (**Figura 4**).

Con la radiografía de tórax se confirmó la existencia de derrame pleural derecho junto a un par de imágenes nodulares pulmonares ipsilaterales.

Los parámetros de laboratorio básicos, el hemograma, la química sanguínea y las pruebas de funcionamiento hepático fueron normales. También se llevaron a cabo baciloscopias en esputo, determinaciones de autoanticuerpos ANA anti-DNA, serología para virus de la inmunodeficiencia humana, con resultados negativos. Se trasladó al paciente a un hospital de tercer nivel donde realizaron pruebas funcionales respiratorias que mostraron un patrón de importante restricción pulmonar: capacidad vital forzada de 1.36 (30%), volumen espiratorio forzado en el primer segundo de 1.00 (27%), relación entre ambos parámetros de 78%, capacidad



Figura 4. Telerradiografía de tórax con derrame pleural derecho y dos nodulaciones pulmonares compatibles con metástasis.

de difusión de monóxido de carbono de 16.0 (52%) y capacidad de difusión de monóxido de carbono por volumen alveolar de 6.30 (106%). Con la toracocentesis diagnóstica se obtuvo líquido pleural serohemático tipo exudado con predominio de mononucleares 6500 células, pH de 7.33, glucosa de 91.5 mg/dL, proteínas de 5.4 g/dL, lactatodeshidrogenasa de 1163 U/L. El examen citológico fue negativo para malignidad. La exploración broncoscópica fue normal; se obtuvieron muestras para citología y se tomó biopsia transbronquial del lóbulo superior derecho que fueron positivas para metástasis de carcinoma basocelular mediante examen de todas las biopsias previas que se tenían del paciente. El paciente continuó con deterioro progresivo y falleció al mes de establecido el diagnóstico en otra institución intrahospitalaria.

DISCUSIÓN

El carcinoma basocelular se manifiesta sobre todo en la edad adulta, afectando a pacientes de 50 a 80 años y 20% son menores de 50 años, en quienes se aprecia un comportamiento histológico más agresivo. En cuanto al género, algunas estadísticas muestran ligero predominio en el género femenino (58 vs 42%), en una proporción 3:1.¹

La forma de carcinoma basocelular metastásico es dos veces más común en hombres que en mujeres. La metástasis es extremadamente rara, ocurre en 0.0028-0.55% de los casos de carcinoma basocelular.²

Los factores de riesgo de metástasis de carcinoma basocelular son:

Topografía: la mayor parte de los carcinomas que hacen metástasis inician en la cabeza y el cuello.

Tamaño de la lesión y recidivas: 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% y en los mayores de 10 cm es de 50% (**Figura 5**), además de ser grandes tumores; han tenido recurrencia a pesar de múltiples procedimientos quirúrgicos o radioterapia, como el caso de nuestro paciente que había recidivado al menos tres veces a pesar de las cirugías realizadas. Los ganglios linfáticos regionales son el sitio más



Figura 5. Carcinoma basocelular mayor a 10 cm y topografía en el pabellón auricular con histología infiltrante y de gran tamaño que obligan a la búsqueda de metástasis.

común de metástasis, seguidos por el pulmón, los huesos, la piel, el hígado y la pleura.²

Tiempo de evolución: en promedio transcurren nueve años entre el diagnóstico del tumor primario y la enfermedad metastásica, pero el intervalo para llegar a la metástasis puede ser desde menos de un año hasta 45 años. El caso comunicado tuvo un intervalo de nueve años desde su diagnóstico inicial hasta la metástasis, el paciente era fumador, otro factor de riesgo y de mal pronóstico para su enfermedad cutánea de base.²

Espesor tumoral: el mayor a 1 cm es de peor pronóstico.

Subtipos histológicos: se consideran más agresivos los carcinomas basocelulares variedad morfeiforme, infiltrante y basoescamoso, así como el hallazgo histológico de invasión perineural o intravascular porque incrementan el riesgo de metástasis.³

En 1951, Lattes y Kessler establecieron los criterios diagnósticos de la forma metastásica de el basalioma:

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 y que no debe ser resultado de extensión directa.
3. El tumor primario y el metastásico deben tener histología idéntica.³

Motegi y colaboradores⁴ proponen que la metástasis puede deberse al cambio a un tejido mesenquimal mediado por el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), factor de crecimiento epidérmico y el Wnt- β , 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.³

Mientras que la metástasis puede ocurrir hematológicamente o a través de extensión subcutánea, la extensión linfática representa cerca de 70% de los casos. Todos los subtipos de carcinoma basocelular han demostrado producir metástasis en sitios atípicos, como el abdomen, las axilas, el esófago, los pezones, el pene-escroto, la vulva y la duramadre.^{5,6}

La expresión de Bcl-2 se ha ligado a un comportamiento benigno y tumores sin la expresión de Bcl-2 llevan un curso más maligno con metástasis a distancia y recurrencias.⁶

La baja tasa de metástasis es explicada por la interdependencia entre el estroma y el epitelio celular, de manera que la ausencia de estroma inhibe el crecimiento metastásico.⁶ Cuando hay invasión de células tumorales dentro de los vasos ésta no se disemina junto con las células tumorales, por tanto, cuando las células tumorales se alojan en sitios distantes, éstas no se multiplican o crecen por la ausencia de factores de crecimiento derivados de su propio estroma.⁷

Las pautas de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomiendan para el diagnóstico de carcinoma basocelular metastásico el uso de estudios de imagen para enfermedad extensa que afecte los huesos, enfermedad perineural o tejido blando profundo, así como el uso de resonancia magnética sobre tomografía axial

computada si se sospecha enfermedad perineural, debido a que tiene mayor sensibilidad.⁸

Las guías de la *German Cancer Society* y de la *German Society of Dermatology* recomiendan realizar estudios de imagen de corte transversal, como tomografía, resonancia magnética contrastada o ambas si hay sospecha clínica de infiltración ósea.⁸

El carcinoma basocelular de alto riesgo es mejor tratado con escisión y evaluación intraoperatoria completa del margen quirúrgico. La radioterapia coadyuvante puede considerarse en los carcinomas basocelulares profundamente invasivos que son resecados con márgenes positivos o que tienen clínicamente invasión perineural. Los basaliomas irresecables pueden ser curados con radioterapia definitiva, así como los basaliomas que metastatizan más allá de los ganglios linfáticos o que no son susceptibles a cirugía o radioterapia pueden considerarse para manejo farmacológico sistémico.

Los inhibidores de la vía de Hedgehog: vismodegib y sonidegib son medicamentos orales aprobados por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos para el tratamiento del carcinoma basocelular metastásico.⁹

Un segundo diagnóstico de carcinoma basal celular es más probable durante el periodo de seguimiento a corto plazo después del diagnóstico inicial. Los pacientes con antecedente de carcinoma basocelular tienen riesgo acumulativo de 44% y 10 veces más de reincidencia en los siguientes tres años en comparación con la población general.

Los pacientes con carcinoma basocelular también tienen mayor riesgo de otras neoplasias malignas cutáneas, incluido el melanoma, lo que hace que la vigilancia a largo plazo sea prudente.⁹

Cuando la afectación es solo linfonodal y la enfermedad es aún resecable, se ha informado supervivencia de, incluso, 10 años; sin embargo, cuando nos encontramos ante una enfermedad irresecable, generalmente el pronóstico es de menos de un año. Si hay solamente afectación linfonodal, la supervivencia promedio es de 3.6 años, pero con diseminación hematógnea a distancia (hueso, hígado o pulmón), ésta ocurre a 8-14 meses.¹⁰

CONCLUSIONES

La localización en la cabeza y el cuello es la más frecuente en los carcinomas basocelulares en 85% y en ésta la región auricular es la que con más frecuencia se relaciona con metástasis, quizá debido al menor grosor de la piel y a la elevada concentración de vasos sanguíneos en estas zonas.

El tratamiento radioterápico previo predispone a la diseminación a distancia. El carcinoma basocelular incluye varios tipos histológicos: sólido, quístico, invasivo o infiltrante y morfeiforme o esclerodermiforme. Estos dos últimos se asocian con mayor riesgo de metástasis, como correspondió al caso comunicado. La recurrencia de la lesión primaria, a pesar del tratamiento adecuado, o la resección incompleta de la lesión primaria (márgenes quirúrgicos positivos) también son factores predisponentes. La vía de diseminación puede ser linfática o hematógnea. Los ganglios linfáticos regionales representan el lugar más común de metástasis, seguidos en frecuencia por el pulmón, el hueso y otros órganos.^{11,12}

La mayor parte de los carcinomas basocelulares curan mediante resección quirúrgica simple. A menudo las recurrencias son extremadamente agresivas y requieren amplias resecciones y tratamiento radioterápico o fotodinámico. El tratamiento de la enfermedad metastásica plan-

tea grandes dificultades debido a la existencia de lesiones múltiples en el momento del diagnóstico.^{13,14}

REFERENCIAS

1. Miranda Villasana JE, Quintana Guadarrama S, Piña Cortes VA, López Delgadillo S, Márquez Flores RJ. Carcinoma basocelular: presentación de un caso clínico. *Revista ADM* 2014;71(5):231-236.
2. James WD, Berger TG, Elston DM, Neuhaus IM. Basal cell carcinoma. In: *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015.
3. González AR, Londoño AM, Mejía ME, Gaitan M, Pistone M, Etchichury D. Carcinoma basocelular metastásico. Experiencia de tres casos tratados con cirugía de Mohs. *Dermatol Rev Mex* 2016;60(4):348-353.
4. Motegi K, Harada K, Ohe G, Jones SJ, Ellis IR, Crouch DH, et al. Differential involvement of TGF-beta1 in mediating the motogenic effects of TSP-1 on endothelial cells, fibroblasts and oral tumour cells. *Exp Cell Res*. 2008 Aug 1;314(13):2323-33. doi: 10.1016/j.yexcr.2008.04.013.
5. Cameron MC, Lee E, Hibler B, Barker CA, Mori S, Cordova M, Nehal KS, Rossi AM. Basal cell carcinoma. Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:303-17. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.060.
6. Moser S, Borm J, Mihic-Probst D, Jacobsen C, Kruse Gujer ALL. Metastatic basal cell carcinoma: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;117:e79-e82. doi: 10.1016/j.oooo.2012.04.030.
7. Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP, Roh EK. Basal cell carcinoma. In: *Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical Dermatology*. 8th ed. United States: McGraw-Hill Education, 2017.
8. Bader SR. Basal cell carcinoma. WebMD [Internet]. Florida, USA: William D James; [Feb 21, 2019; consultado: Marzo 2019]. Available from <https://emedicine.medscape.com/article/276624-overview>.
9. Cameron MC, Lee E, Hibler B, Barker CA, Mori S, Cordova M, Nehal KS, Rossi AM. Basal cell carcinoma. Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:321-39. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.083.
10. Rappoport WD, Veloso OM, Montes RF, Pizarro GL, Valdés GF. Carcinoma basocelular metastásico. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2016;76:347-352.
11. Martin R, Edwards MJ, Cawte TG, Sewell CL, McMasters KM. Basosquamous carcinoma. Analysis of prognostic factors influencing recurrence. *Cancer*. 2000;88:1365-9.
12. Doramus H, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and review of 170 cases of literature. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10:1043-60. doi: 10.1016/s0190-9622(84)80334-5.
13. Mikhail GR, Nims LP, Kelly AP, Ditmars DM, Eyler WR. Metastatic basal cell carcinoma: review, pathogenesis, and report of two cases. *Arch Dermatol*. 1977;113:1261-9. DOI: 10.1001/archderm.113.9.1261.
14. Navarrete Isidoro O, Abad Fernández A, López Vime R, Jara Chinarro B, Juretschke Moragues MA. Metastasis pulmonares de un carcinoma basocelular cutáneo. *Arch Bronconeumol* 2005; 41 (3) 169-171. DOI: 10.1157/1307158.

Actualizamos nuestras normas para autores.

Si deseas publicar un artículo en *Dermatología Revista Mexicana* no olvides consultarlas.

Micosis fungoide con transformación a células T grandes

Mycosis fungoides with transformation to large T cells.

Alejandra Jaramillo-Arboleda,¹ María Paulina Estrada,² Valeria Arciniegas,³ Ángela María Londoño,⁴ José Domingo-Saavedra⁵

Resumen

ANTECEDENTES: La micosis fungoide es el linfoma primario cutáneo de células T más frecuente. La expresión clásica de la enfermedad se distingue por la progresión desde una fase inespecífica de máculas eritematosas a la aparición de placas y finalmente tumores que puede llegar a progresar a un linfoma maligno de células grandes. Esta transformación se asocia con comportamiento y curso biológico más agresivos, ocurre en 8 a 55% de las micosis fungoides.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 61 años de edad, quien inició con lesiones en la piel tipo placas eritematosas, múltiples, brillantes, ovoides, bien delimitadas, infiltradas, muy pruriginosas, de diferentes tamaños en los miembros inferiores y superiores. Las biopsias confirmaron el diagnóstico de micosis fungoide. El paciente tuvo transformación a linfoma T de células grandes con inmunofenotipo CD 30⁺.

CONCLUSIONES: Los linfomas cutáneos de células T son neoplasias del sistema inmunitario, la micosis fungoide es la variante más común de este tipo de linfomas.

PALABRAS CLAVE: Linfoma; micosis fungoide; linfoma cutáneo de células T; ligando CD30.

Abstract

BACKGROUND: Mycosis fungoides is the most common primary cutaneous T-cell lymphoma. The classic expression of the disease is characterized by the progression from a nonspecific phase of erythematous macules to the appearance of plaques and finally tumors that can progress to malignant large cell lymphoma. This transformation is associated with a more aggressive behavior and biological course, occurs in 8 to 55% of mycosis fungoides.

CLINICAL CASE: A 61 year-old male patient who started with multiple, shiny, ovoid, well-defined, infiltrated, very itchy, erythematous plaque-like skin lesions of different sizes on the lower and upper limbs. Biopsies confirmed the diagnosis of mycosis fungoides. The patient had transformation to large cell T lymphoma with CD 30⁺ immunophenotype.

CONCLUSIONS: Cutaneous T-cell lymphomas are neoplasms of the immune system, mycosis fungoides is the most common variant of this type of lymphoma.

KEYWORDS: Lymphoma; Mycosis fungoides; Cutaneous T-cell lymphoma; CD30 ligand.

¹ Médica general.

² Médica general, residente de primer año de Dermatología.

³ Estudiante de medicina de quinto año.

⁴ Dermatóloga, MSc Epidemiología, Coordinadora del Programa Dermatología.

Universidad CES, Medellín, Colombia.

⁵ Hematólogo, servicio de Hematología, Clínica Vida, Medellín, Colombia.

Recibido: junio 2019

Aceptado: julio 2019

Correspondencia

Alejandra Jaramillo Arboleda
aljaramillo16@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Jaramillo-Arboleda A, Estrada MP, Arciniegas V, Londoño AM, Domingo-Saavedra J. Micosis fungoide con transformación a células T grandes. Dermatol Rev Mex. 2020 mayo-junio;64(3):344-350.

ANTECEDENTES

Los linfomas cutáneos de células T son neoplasias del sistema inmunitario. La micosis fungoide es la variante más común de este tipo de linfomas,¹ la evolución clásica de la enfermedad se distingue por la progresión desde una fase inespecífica de máculas eritematosas de años de evolución a la aparición de placas y, finalmente, tumores en algunos pacientes, cuya morfología característica en forma de seta contribuyó a la denominación de la enfermedad.² Se estima que en 20 a 50% de los casos, la enfermedad sufre una transformación a células grandes (4 veces el tamaño de un linfocito pequeño) que excede 25% del infiltrado o formación de nódulos microscópicos.^{3,4} Esta transformación se ha asociado con un curso clínico agresivo y menor supervivencia.⁵⁻⁷ Comunicamos el caso de un hombre de 61 años de edad con diagnóstico de micosis fungoide en quien hubo transformación a célula grande CD30⁺.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 61 años de edad, con antecedente de dislipidemia e hipotiroidismo, quien, en 2014, inició con lesiones en la piel tipo placas eritematosas, múltiples, brillantes, ovoides, bien delimitadas, infiltradas, muy pruriginosas, de diferentes tamaños en los miembros inferiores y superiores. Se realizaron múltiples biopsias cuyos hallazgos histopatológicos confirmaron el diagnóstico de micosis fungoide. Inicialmente, recibió tratamiento con bexaroteno dos veces al día y clobetasol tópico por año y medio pero por empeoramiento de las lesiones y prurito, se inició manejo con fototerapia con radiación ultravioleta tipo B de banda estrecha (UVB NB) durante cuatro meses y se solicitaron estudios de extensión, como tomografía axial computada (TAC) contrastada de cuello, tórax y abdomen, hemograma, pruebas de función hepática y renal, lactato

deshidrogenasa, antígeno de superficie para hepatitis B, anticuerpos de hepatitis C, serología para virus de inmunosupresión humana (VIH), serología para sífilis, ecocardiograma Doppler color, biopsia de médula ósea y citometría de flujo, todos dentro de rangos de normalidad y descartaron afectación sistémica; se estadificó como linfoma de células T estadio IB (**Cuadros 1 y 2**). Se decide iniciar terapia con psoraleno y radiación ultravioleta A (PUVA) con alivio de 80-90% de las lesiones; sin embargo, se evidenció recaída en la sesión 17, con aumento de las placas en número, tamaño y elevación, con afectación de todos los segmentos corporales, a excepción de la cara, sin adenopatías (**Figuras 1 y 2**). Se realizó nueva biopsia de lesión en el glúteo derecho. El caso clínico se llevó a junta médica oncológica, se evaluó y discutió en conjunto de Dermatología, Oncología clínica, Hematología y patólogos de la institución, quienes revisaron las placas histológicas observando denso infiltrado atípico CD30⁺ dispuesto en banda contra la basal del epitelio con epidermotropismo y formación de microabscesos de Pautrier. Se encontraron linfocitos pequeños B CD20⁺ en menor cantidad acompañantes. Se observó pérdida de marcación CD7 y disminución de la expresión CD2 con preservación CD5. Se observó más de 25% de células transformadas a células grandes cuyo inmunofenotipo fue CD30⁺ (**Figura 3A-E**). Al finalizar la junta médica se decidió solicitar tomografía computada por emisión de positrones (PET/CT) para descartar afectación sistémica ante la transformación a célula T grande, que descartó morfología de actividad relacionada con linfoma en otras localizaciones (**Figura 4**), por lo anterior se concluyó no cambio en la estadificación del paciente, linfoma de células T estadio IB, se consideraron alternativas de quimioterapia, esquemas CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona) o CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etopósido y prednisona).

Cuadro 1. Clasificación TNMB de micosis fungoide y síndrome de Sézary, ISCL/EORTC 2007¹

T: Piel
T1: parches limitados, pápulas o placas que cubren < 10% de la superficie de la piel
- T1a: parches únicamente
- T1b: placas con o sin parches
T2: parches, placas o pápulas que afectan > 10% de la superficie de la piel
- T2a: parches únicamente
- T2b: placas con o sin parches
T3: uno o más tumores (> 1 cm de diámetro)
T4: eritema confluyente que afecta una superficie ≥ 80% de la superficie corporal total
N: Ganglios
N0: ausencia de ganglios clínicamente anormales; no requieren biopsia.
N1: ganglios linfáticos clínicamente anormales; clasificación histopatológica Dutch 1 o NCI LN0-2
- N1a: rearreglo del TCR negativo
- N1b: rearreglo del TCR positivo
N2: ganglios linfáticos clínicamente anormales; clasificación histopatológica Dutch 2 o NCI LN3
- N2a: rearreglo del TCR negativo
- N2b: rearreglo del TCR positivo
N3: ganglios linfáticos clínicamente anormales; clasificación histopatológica Dutch 3-4 o NCI LN4; rearreglo del TCR positivo o negativo
Nx: ganglios linfáticos clínicamente anormales; sin confirmación histológica
M: Vísceras
M0: ausencia de afectación visceral
M1: afectación visceral presente
B: Sangre
B0: ausencia de afectación significativa en sangre periférica: menor de 5% de células de Sézary y no cumplen criterios para ser B2.
- B0a: rearreglo del TCR negativo
- B0b: rearreglo del TCR positivo
B1: baja afectación tumoral: > 5% de células de Sézary en sangre periférica, pero sin cumplir criterios para ser B2
- B1a: rearreglo del TCR negativo
- B1b: rearreglo del TCR positivo
B2: Alta afectación tumoral: conteo absoluto de células de Sézary ≥ 1000/μL con rearreglo del TCR.

ISCL: *International Society for Cutaneous Lymphomas*; EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; NCI: *National Cancer Institute*.

Cuadro 2. Estadificación ISCL/EORTC de micosis fungoide y supervivencia a cinco años¹

Estadio	T	N	M	B	Supervivencia a cinco años (%)
IA	1	0	0	0.1	96-100
IB	2	0	0	0.1	73-86
IIA	1-2	1-2	0	0.1	49-73
IIB	3	0-2	0	0.1	40-65
III	4	0-2	0	0.1	
IIIA	4	0-2	0	0	40-57
IIIB	4	0-2	0	1	
IVA1	1-4	0-2	0	2	15-40
IVA2	1-4	3	0	0-2	15-40
IVB	1-4	0-3	1	0-2	0-15

ISCL: *International Society for Cutaneous Lymphomas*; EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*.

DISCUSIÓN

Los linfomas cutáneos de células T son neoplasias del sistema inmunitario, la micosis fungoide es la variante más común de este tipo de linfomas.¹ Representa casi 50% de todos los linfomas cutáneos primarios y ocurre principalmente en adultos mayores de 55 años con relación hombre-mujer 2:1, también puede verse en niños y adultos jóvenes.⁸⁻¹⁰ A pesar de que se desconoce la causa de la micosis fungoide, se han asociado factores etiopatogénicos, como el reordenamiento cromosómico, la expresión del antígeno CD25 (receptor de interleucina II), las infecciones virales como el linfotrópico T humano I y II, el citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr y otras exposiciones ambientales.⁴

Existe una forma clásica de manifestación y múltiples variantes inusuales. La micosis fungoide clásica tiene tres fases evolutivas: primer estadio de máculas o parches, segundo en placas y tercero tumoral.¹ Menos de un tercio



Figura 1. Placas grandes eritematosas infiltradas en los miembros inferiores.



Figura 2. Placas eritematosas infiltradas en la espalda y los glúteos.

de los pacientes padecen una enfermedad avanzada con afectación ganglionar, hemática o visceral.^{10,11} La transformación en un linfoma de células grandes CD30⁺ que comunicamos en este caso constituye una variante histopatológica de micosis fungoide (**Cuadro 3**),⁸ que se estima que ocurre en 8 a 55% de los pacientes adultos con micosis fungoide.^{4,8}

El diagnóstico temprano de micosis fungoide requiere de integración de criterios clínicos, histopatológicos, inmunohistoquímicos y moleculares (**Cuadro 4**).¹ En términos morfológicos, lo más importante para establecer el diagnóstico de micosis fungoide es el epidermotropismo (linfocitos atípicos distribuidos como unidades solitarias o pequeñas colecciones dentro de la epidermis desprovista de microvesiculación espongiótica), que se reporta en 75 a 100% de los casos; los llamados microabscesos de Pautrier que son relativamente infrecuentes (19%) en las lesiones tempranas de la micosis fungoide, pero considerados sumamente específicos de micosis fungoide.¹⁰ La micosis fungoide transformada se define por la existencia de células grandes, pleomórficas, anaplásicas e inmunoblastos en un porcentaje mayor de 25% en el infiltrado neoplásico, es más frecuente en pacientes en estadio tumoral o enfermedad avanzada.^{5,8} Los principales diagnósticos diferenciales a tener en cuenta al evaluar a un paciente con micosis fungoide transformada son el linfoma anaplásico de células grandes y la papulosis linfomatoide porque ambos son linfomas primarios cutáneos con células grandes CD30⁺.²

El tratamiento de la micosis fungoide en estadios tempranos de placa-parche se realiza con terapia tópica dirigida, incluyendo corticoesteroides tópicos, mecloretamina tópica (mostaza nitrogenada), y fototerapia, a medida que la enfermedad avanza el manejo con retinoides (bexaroteno), radioterapia o quimioterapia sistémica son una alternativa; sin embargo, la micosis fungoide con transformación a células grandes CD30⁺ localizada es un subtipo raro y requiere el diagnóstico temprano para reevaluar el tratamiento y plantear alternativas terapéuticas más agresivas,¹² porque muestra marcada disminución de la supervivencia de los pacientes¹³ y es de difícil manejo por su resistencia a diferentes terapias y efectos secundarios de las mismas; sin embargo, recientes estudios evidencian alternativas qui-

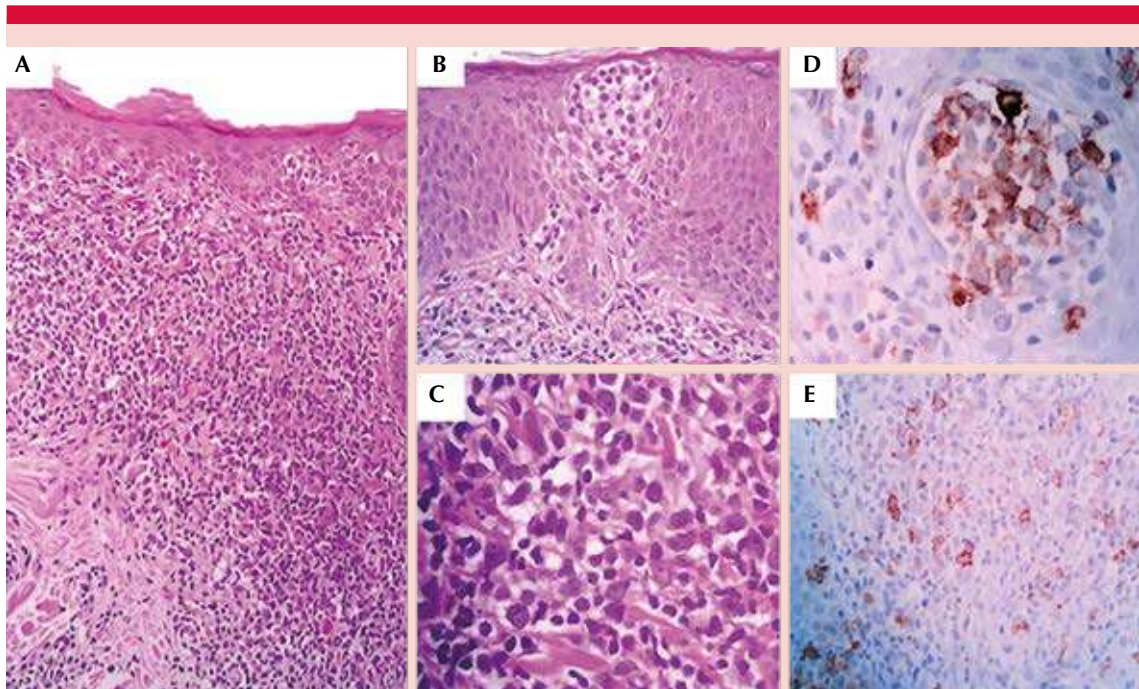


Figura 3. Micosis fungoide. Lesión tipo placa con infiltrado linfocito atípico dispuesto en banda, con marginación y epidermotropismo (A). Formación de microabscesos de Pautrier (B). Linfocitos grandes, con núcleos cerebriformes y pleomórficos (C). Linfocitos atípicos inmunorreactivos frente a CD30⁺ en la epidermis y la dermis (D y E).

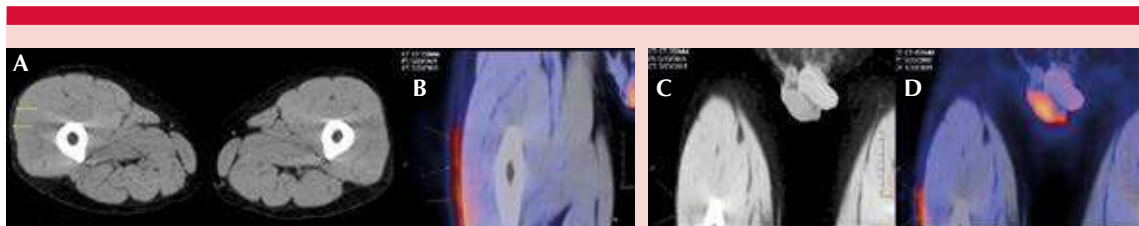


Figura 4. Cortes de axiales de tomografía. Se observa sutil engrosamiento de la piel en la cara lateral del muslo derecho (A). Con la administración de FDG se observa captación anormal del radiofármaco que confirma transformación a neoplasia de alto grado (B). En la reconstrucción coronal con MIP se observa engrosamiento de la piel, imperceptible en el lado contralateral (C) y la captación con FDG con extensión cráneo-caudal parcialmente incluida (D). En el estudio no se identificaron otros focos de captación patológica.

mioterapéuticas como esquemas CHOP/CHOEP en primera línea y la terapia con brentuximab vedotin como segunda línea, con los que se logran tasas de respuestas definitivas o al menos durante

cuatro meses incrementando la supervivencia de estos pacientes y disminuyendo los efectos secundarios de las terapias con metotrexato o bexaroteno.^{12,14,15}

Cuadro 3. Variantes clínicas, clínico-patológicas e histológicas de la micosis fungoide²

Variantes clínicas	Variantes clínico-patológicas	Variantes histopatológicas
Piel laxa granulomatosa Hipopigmentada Eritrodermica Ictiosiforme Palmoplantar Papilomatosa Papular solitaria o unilesional Invisible	Foliculotropía Con quistes infundibulares eruptivos Siringotropía Poiquilodérmica Ampollosa y dishidrótica Anetodérmica Hiperpigmentada Purpúrica Pustulosa Verrucosa	Granulomatosa Intersticial Con transformación en células grandes

Cuadro 4. Algoritmo para el diagnóstico de micosis fungoide en estadios iniciales²

Criterios	Puntuación
Clínica Criterio principal - Placas y parches persistentes, progresivos o ambos Criterios adicionales - Áreas no fotoexpuestas - Variaciones en tamaño y forma - Poiquilodermia	- Dos puntos si cumple el criterio principal y dos de los adicionales o - Un punto si cumple el criterio principal y un criterio adicional
Histopatología Criterio principal - Infiltrado linfocitario superficial Criterios adicionales - Epidermotropismo sin espongiosis - Atipia linfocítica (células con núcleo grande, hiperclonómico e irregular o cerebriforme)	- Dos puntos si cumple el criterio principal y dos de los adicionales o - Un punto si cumple el criterio principal y un criterio adicional
Biología molecular - Reordenamiento del gen y TCR	- Un punto si hay clonalidad
Inmunopatología - < 50% de las células T CD2+, CD3+, CD5+ o las tres - < 10% de células T CD7+ Discordancia dermoepidérmica de CD2, CD3, CD5 o CD7	- Un punto si al menos cumple un criterio

Se necesitan al menos cuatro puntos para el diagnóstico de micosis fungoide, independientemente de la combinación de criterios clínicos, histopatológicos, biomoleculares e inmunohistoquímicos.

especialista en Dermatología, Epidemióloga, Universidad CES, Docente, Universidad CES, Medellín, Colombia. Al Dr. Miguel Vega Arango, residente de tercer año Radiología, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Agradecimientos

A la Dra. Martha Verónica Alba Amarillo, especialista en Dermatopatología. Médica

REFERENCIAS

1. Valencia OJ, Pérez JM, Velásquez MM. Diagnóstico y manejo del linfoma cutáneo de células T de tipo mico-

- sis fungoides y síndrome de Sèzary. *AsoColDerma Rev* 2010;(18):205-7.
2. Muñoz-González H, Molina-Ruiz AM, Requena L. Variantes clínico-patológicas de micosis fungoide. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2017 Apr 1;108(3):192-208. DOI: 10.1016/j.ad.2016.08.009.
 3. Raghavan SS, Hong EK, Kim YH, Kim J. Utility of CD30, Ki-67, and p53 in assisting with the diagnosis of mycosis fungoides with large cell transformation. *J Cutan Pathol* 2019;46(1):33-43. doi: 10.1111/cup.13375.
 4. Barberio E, Thomas L, Skowron F, Balme B, Dalle S. Transformed mycosis fungoides: clinicopathological features and outcome. *Br J Dermatol* 2007;157(2):284-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08008.x.
 5. Wang RC, Sakata S, Chen B-J, Chang S-T, Hsieh P-P, Yang C-S, et al. Mycosis fungoides in Taiwan shows a relatively high frequency of large cell transformation and CD56 expression. *Pathology (Phila)* 2018 Dec 1;50(7):718-24. doi: 10.1016/j.pathol.2018.08.008.
 6. Queen D, Lopez A, Geskin LJ. Paraneoplastic scleroderma in the setting of CD30+ large cell transformation of mycosis fungoides. *JAAD Case Rep* 2019 Jan 31;5(2):201-4. doi: 10.1016/j.jdc.2018.11.014.
 7. Benner MF, Jansen PM, Vermeer MH, Willemze R. Prognostic factors in transformed mycosis fungoides: a retrospective analysis of 100 cases. *Blood* 2012 Feb 16;119(7):1643-9. doi: 10.1182/blood-2011-08-376319.
 8. Romero M, Haney M, Desantis E, Zlotoff B. Mycosis fungoides with focal CD 30 transformation in an adolescent. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(5):565-8. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00763.x.
 9. Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Lancet* 2008 Mar 15;371(9616):945-57. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60420-1.
 10. Song SX, Willemze R, Swerdlow SH, Kinney MC, Said JW. Mycosis Fungoides: Report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology Workshop. *Am J Clin Pathol* 2013 Apr 1;139(4):466-90. doi: 10.1309/AJCPOBDP2OQAJ5BR.
 11. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* 2005 May 15;105(10):3768-85. doi: 10.1182/blood-2004-09-3502.
 12. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multi-centre trial. *Lancet* 2017 Aug 5;390(10094):555-66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31266-7.
 13. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part I. Diagnosis: clinical and histopathologic features and new molecular and biologic markers. *J Am Acad Dermatol* 2014 Feb;70(2):205.e1-16. doi: 10.1016/j.jaad.2013.07.049.
 14. Goggins CA, Gocke MT, Jang S, DeSimone JA. Oral mycosis fungoides with CD30+ large cell transformation successfully treated with brentuximab vedotin. *JAAD Case Rep* 2019 Jan 30;5(2):180-3. doi: 10.1016/j.jdc.2018.11.013.
 15. O'Leary HM, Savage KJ. Novel therapies in peripheral T-cell lymphomas. *Curr Oncol Rep* 2008 Sep 1;10(5):404-11. doi: 10.1177/2040620713481980.

Fundación para la Dermatitis Atópica (FDA) en México

Siendo la Dermatitis Atópica uno de los padecimientos más prevalentes, crónicos en niños, y que requiere de explicaciones precisas y apoyo a la investigación, para todo eso se creó la Fundación México. Tiene como sede el prestigiado Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, y lo lidera su jefa: la Dra. Carola Durán McKinster, y está conformado por su selecto grupo de especialistas. Sus objetivos son claros y precisos: afiliación de pacientes, dar información, conducir talleres, ayuda directa a los pacientes. Su página web es: <http://www.fundacion-dermatitis-atopica.com.mx/>

Misión y Visión de la FDA

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

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

El coronavirus en los pinceles de Pieter Brueghel

Coronavirus in the brushes of Pieter Brueghel.

Pablo Campos-Macías

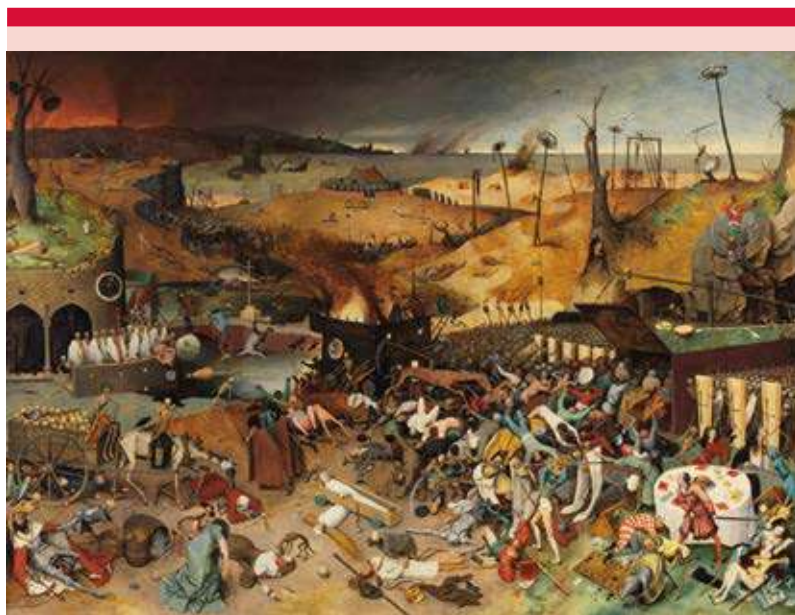


Figura 1. Pieter Brueghel (1525-1569). *El Triunfo de la Muerte* (1562). Óleo sobre tabla. 117 x 162 cm. Museo Nacional del Prado, Madrid, España. En esta pintura están representadas todas y cada una de la pandemias que han ocurrido en la historia de la humanidad.

Dermatólogo, Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato, Hospital Aranda de la Parra de León, Guanajuato, México.

Recibido: abril 2020

Aceptado: abril 2020

Correspondencia

Pablo Campos Macías
camposdoctor@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Campos-Macías P. El coronavirus en los pinceles de Pieter Brueghel. Dermatol Rev Mex. 2020 mayo-junio;64(3):351-355.

Dos han sido las ocasiones que he estado frente a la pintura *El Triunfo de la Muerte* en el Museo Nacional del Prado, de Madrid, concebida por el pintor flamenco Pieter Brueghel (1525-1569), un óleo sobre tabla, pintado el año 1562, de 117 cm de alto x 162 cm de ancho, parte de la colección de pinturas de la casa real española, adquirida por Isabel de Farnesio para el Palacio de la Granja en 1759 y desde 1827 parte de la colección del Museo Nacional del Prado.

En esas dos ocasiones la estuve admirando por más de una hora, recorrí cada escena y cada rostro, al terminar, las dos ocasiones terminé con el corazón estrujado y las mejillas húmedas.

Hoy sentí la necesidad imperiosa de acudir al Museo del Prado a ver la pintura, pero me informan en las aerolíneas que no hay vuelos a España, por los medios informativos me entero de que las puertas del museo han cerrado por la pandemia, pero escurre información de que los museos han abierto sus puertas virtuales y

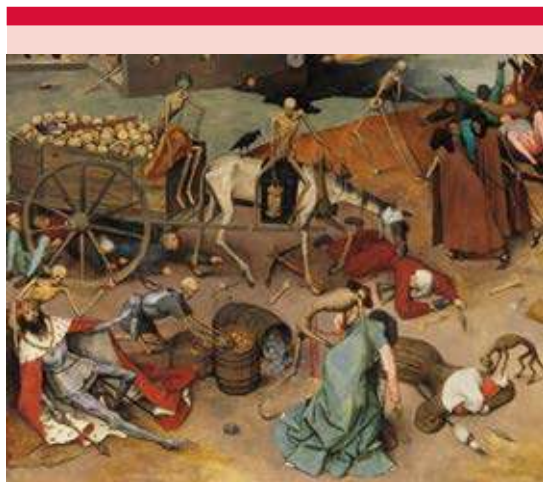


Figura 2. El reloj de arena en la mano derecha de la muerte señala que el tiempo ha terminado para todos, los que profesan títulos nobiliarios, religiosos, ricos y pobres.

heme aquí nuevamente, frente a *El Triunfo de la Muerte*.

Recorro centímetro a centímetro la pintura, hay un momento en que me percató que estoy solo en la sala, el vigilante está distraído y de forma impulsiva, sin pensarlo, mi mano transgrede el límite permitido y toca su superficie, al retirar la mano me doy cuenta que se encuentra manchada de pintura, *de pintura fresca*, veo el recuadro informativo a un lado de la pintura, sí, los datos del autor son los mismos, Pieter Brueghel, llamado "el viejo", pero el título del cuadro no es el mismo, se lee: *El coronavirus en los pinceles de Pieter Brueghel* y la fecha es diferente, se lee: año 2020.

En la parte superior izquierda dos esqueletos tañen las campanas, es la hora del Juicio Final, un juicio en el que, a diferencia del plasmado por Miguel Ángel en la Capilla Sixtina, nadie vendrá a separar a los justos de los pecadores, todos tienen el mismo destino: *la muerte*.

Y es la muerte la que entra a la escena, en la parte izquierda del cuadro, sobre un caballo que jala una carreta llena de cráneos, en su mano lleva un reloj de arena, reloj que señala que el tiempo se ha acabado.

Los seres humanos, con base en el poder y el tener, creamos estratos sociales, poblaciones y países de primer y tercer mundo, para la muerte todos somos iguales en el último gran acontecimiento de nuestra vida. Brueghel lo ejemplifica magistralmente en la parte inferior de su pintura; se representa al rey, y con él la clase privilegiada que, a pesar de sus títulos nobiliarios y el dinero acumulado en grandes barricas, sucumben, lo mismo que el religioso y con él la alta jerarquía eclesial a pesar de sus plegarias. Observamos a un campesino que, millonario en carencias, está siendo degollado, los jugadores de naipes, en el extremo derecho, pierden su última partida, el bufón no tiene tiempo para representar una sátira



Figura 3. La muerte llega para los que han hecho de la vida un juego de naipes, tampoco respeta edades, se lleva a los jóvenes, cuyo amor no les confiere inmunidad.

de la danza macabra que ocurre a su rededor y trata de eludir la realidad escondiéndose debajo de una mesa. La muerte ni siquiera respeta a la pareja de jóvenes, él toca el laúd, ella canta con una partitura, detrás un esqueleto toca un violín, formando un trío mortal que los transportará al más allá; ellos, ciegos de amor, un amor que no les confiere inmunidad, son ajenos a la crueldad que los rodea.

El centro de la escena es de una naturaleza apocalíptica, la muerte sobre su caballo y la guadaña en la mano derecha:

*“Y he aquí que apareció un caballo rojizo,
cuyo jinete se llamaba Muerte...
le fue dado poder sobre la cuarta parte de la
tierra para matar con la espada, con el hambre,
con la peste y con las fieras de la tierra”*

APOCALIPSIS 6, 8-15

La población impregnada de pánico trata de huir, se atropellan unos con otros, no son conscientes que en esa vertiginosa y desesperada huida son conducidos por una legión de esqueletos a la entrada de un gigantesco ataúd, con una cruz de muerte en la parte superior, franqueado por escuadrones de esqueletos, cuyos escudos son tapas de ataúdes.

La macabra escena, en su parte superior, muestra el panorama triste y desolador que va quedando al paso de la danza de la muerte.

Las tinieblas se ciernen sobre la tierra, las naves arden en el mar y el avance implacable del ejército de la muerte tiñe el paisaje de escalofriantes escenas; hombres ahorcados, empalados y torturados por esqueletos. Algunos, en su desesperación, se suicidan ante la certeza de un destino inequívoco.



Figura 4. La escena central es arrancada del Apocalipsis, la muerte cabalgando en su caballo con la guadaña en la mano conduce a la humanidad a un gigantesco ataúd.

En la pintura que observé las dos primeras veces que acudí al Museo del Prado, la muerte es la representación de la terrible pandemia de peste que azotó el viejo continente, devastándolo, mermando en una forma dramática su población, alcanzando su cenit el año 1348.

En la pintura que observo hoy, en mi tercera vista, una visita virtual, la muerte representa un virus mortal que surgió a fines del año 2019, como consecuencia de la trasgresión poco respetuosa que los seres humanos hemos hecho de los diferentes biosistemas. La muerte que entra a escena en un caballo, jalando una carreta llena de cráneos, con el reloj de arena que nos dice que el tiempo se ha acabado, procede de Wuhan, China.

Sigo siendo el único visitante virtual en la sala del Museo del Prado, el vigilante no está en su sitio, logro desprender mi vista de la pintura, el

silencio es tal que escucho el doblar de las campanas accionadas por dos esqueletos en la parte superior del cuadro y de manera inevitable viene a mi memoria el poema de John Donne, poeta metafísico inglés de inicios del siglo XVII, que tanto impactó en la prosa de Ernest Hemingway.

*“¿Por quién doblan las campanas?”
Ningún hombre constituye por sí solo una isla,
cada hombre es una porción de continente,
una parte de tierra firme, la muerte de cualquier hombre me disminuye, puesto que estoy
implicado en la condición humana, por tanto,
nunca busques por quién
doblan las campanas, están doblando por ti*

Existía en los pueblos un lenguaje en la forma de doblar de las campanas de las iglesias, lenguaje para comunicarse con la población, el más habitual, el sonido con el que se anunciaba que llegaba la hora de la celebración de la santa

misa, otro sonido, más solemne que, al impacto del badajo en el metal, anunciaba a la población el fallecimiento de una persona del pueblo y era, al escuchar este sonido, cuando con inquietud todos los pobladores se preguntaban ¿por quién doblan las campanas?

Y es ese doblar, un doblar solemne de las campanas, el que escuchamos en la pintura de Brueghel, y cuando al escucharlo nos preguntamos por quién están doblando caemos en la cuenta que están doblando por mí, por ti, por todos, porque, como decía Donne, la muerte de cualquier persona nos disminuye, porque estamos implicados en la condición humana, imposible estar ajenos a todas y cada una de las muertes representadas. Se nos muestra

una realidad magistralmente plasmada por el artista flamenco, es el escenario en que nos encontramos inmersos, del que somos testigos presenciales, caemos en la cuenta que somos parte de la pintura, *los rostros de los personajes son nuestros rostros*. Somos parte de la colección de pinturas del Museo Nacional del Prado.

Observo mi mano nuevamente, la pintura sigue fresca y conserva todos los tonos representados en el cuadro, los de la parte inferior, colores fríos, azul grisáceos, los de la parte superior ocre y sepías, que denotan desolación, ausencia de vida y esperanza, es de la pintura de estos sitios, fresca aún en mis dedos, en la que percibo su transformación a tinta, la tinta que fluye de la pluma con la que escribo estas reflexiones.



Figura 5. El paso de la pandemia, al fondo, ha dejado un panorama triste y desolador, delgados riachuelos, pero de lágrimas. Es la campiña de Wuhan, de Lombardía, de Castilla, de Nueva Inglaterra, del Valle de México.

Manera en la que enfrentan la depresión los jóvenes con acné en instituciones de la ciudad de Chiclayo

How young people with acne face depression in institutions in the city of Chiclayo.

Fernando Fernández-Rodríguez, Eliel Trauco-Fernández, Johan Gordillo-Castro

Sr. Editor:

Hemos leído con sumo interés el trabajo de Pantoja y su grupo,¹ recientemente publicado en su revista. A raíz de los datos expresados en los resultados obtenidos en este estudio, quisiéramos realizar las siguientes puntualizaciones.

La importancia de la carta radica en dar un aporte de relevancia social que permita ayudar en la calidad de vida en los adolescentes, quienes son psicológicamente vulnerables, y tienden a ser sensibles a las modificaciones en su cuerpo y apariencia, puesto que enfrentan una serie de situaciones, como las mofas, la percepción de su imagen personal, entre otras, percibiendo al acné como una situación amenazante que desencadena algunos síntomas depresivos, como creencias irracionales y sentimientos de inferioridad.²

En un estudio en la ciudad de Chiclayo efectuado con 294 adolescentes con acné de las instituciones educativas nacionales de nivel, cuyas edades eran de 14 a 19 años y cursaban el tercero, cuarto y quinto grado del nivel secundario, 44.9% eran hombres y 55.1% mujeres. Se encontró un nivel alto de síntomas depresivos en mujeres, lo que refleja que las adolescentes con acné tienden a padecer angustia, baja autoestima y sentimientos de culpa e inferioridad.²

En cuanto al género, se obtuvo que los hombres usan como estrategia de afrontamiento la distracción física, ignorar el problema y reservar el problema para sí mismo, mientras que en las mujeres se evidenció que

Estudiantes de Medicina, Universidad de San Martín de Porres, Chiclayo, Perú.

Recibido: diciembre 2019

Aceptado: diciembre 2019

Correspondencia

Fernando Fernández
fernandof_4@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Fernández-Rodríguez F, Trauco-Fernández E, Gordillo-Castro J. Manera en la que enfrentan la depresión los jóvenes con acné en instituciones de la ciudad de Chiclayo. Dermatol Rev Mex. 2020 mayo-junio;64(3):356-358.

usan estrategias dirigidas hacia la relación con los demás. Los adolescentes buscan enfocar la situación como una experiencia de aprendizaje y no percibir al acné como algo que los atemoriza.²

El acné es un trastorno multifactorial de las unidades pilosebáceas muy prevalente en la población adolescente, existen múltiples formas de acné que pueden afectar a todos los grupos de edad, es más común en la adolescencia, con frecuencia de incluso 80% de la población. A pesar de su alta prevalencia, es escaso el conocimiento que tienen los adolescentes de esta dermatosis. Entre las fuentes de información más utilizadas por los adolescentes destacan los amigos y los familiares. Supone una importante repercusión en la calidad de vida, con posibilidad de desarrollo de cuadros depresivos y aislamiento social.³

El efecto psicosocial del acné ha sido particularmente bien documentado en adolescentes, se evidencia que frecuentemente provoca timidez y aislamiento social; en comparación con individuos sanos, los pacientes con acné tienen síntomas de altos niveles de ansiedad, depresión o ambas. Los principales objetivos del tratamiento del acné son: la prevención de las secuelas físicas (cicatrices), limitación del número e intensidad de las lesiones, reducción en la duración de la enfermedad y la minimización de su efecto psicosocial.⁴

REFERENCIAS

1. Pantoja L, Medina D, Avilés M. Depresión y calidad de vida en pacientes con acné al inicio y al final del tratamiento. *Dermatol Rev Mex* 2019 marzo-abril;63(2):123-143.
2. Delgado J. Afrontamiento al estrés y síntomas depresivos en adolescentes que padecen acné en instituciones educativas de Chiclayo 2017. [Tesis]. Chiclayo: Señor de Sipán; 2017.
3. Horcajada C, Conde E. Acné juvenil: intervención psicoeducativa en 334 adolescentes. *Piel (Barc)* 2017;32(8):458-463. DOI: 10.1016/j.piel.2016.12.007.
4. González F, Flores V. Evaluación de depresión y ansiedad en adolescentes con y sin acné mediante test de Beck en el Centro de Piel, Quito, 2017.

RESPUESTA

Estimado Editor:

Agradecemos profundamente la carta al editor enviada por Fernández y colaboradores en relación a nuestro trabajo "Calidad de vida y depresión en pacientes con acné, antes y después del tratamiento".

La depresión es mucho más que sentirse triste, es una enfermedad sistémica que interfiere con la vida cotidiana del paciente, afecta su capacidad de pensamiento, aprendizaje y desarrollo en cualquier ámbito, además, es de curso crónico como el acné.

Por tanto, creemos que es muy importante no menospreciar ninguna de las dos enfermedades, ni hacer de lado los tratamientos, ya que los adolescentes desde niños crean una imagen corporal que puede verse distorsionada por una enfermedad cutánea tan prevalente en este grupo de edad.

Por ende, tratar a los pacientes adolescentes con acné debe ser una prioridad para mejorar la autoestima y calidad de vida del paciente.

En los últimos tiempos se ha estudiado a esta última, como las condiciones que contribuyen al bienestar de los individuos y la realización de su potencial en la vida social. La calidad de vida depende de factores subjetivos como los físicos, psicológicos y sociales, además de factores objetivos como los bienes materiales y la salud. Por tanto, la atención de las enfermedades crónicas visibles tiene un punto sobresaliente para mejorar estos factores físicos y psicológicos.

Resulta interesante que en el artículo de Fernández y su grupo, los hombres encaran la enfermedad con actividad física que

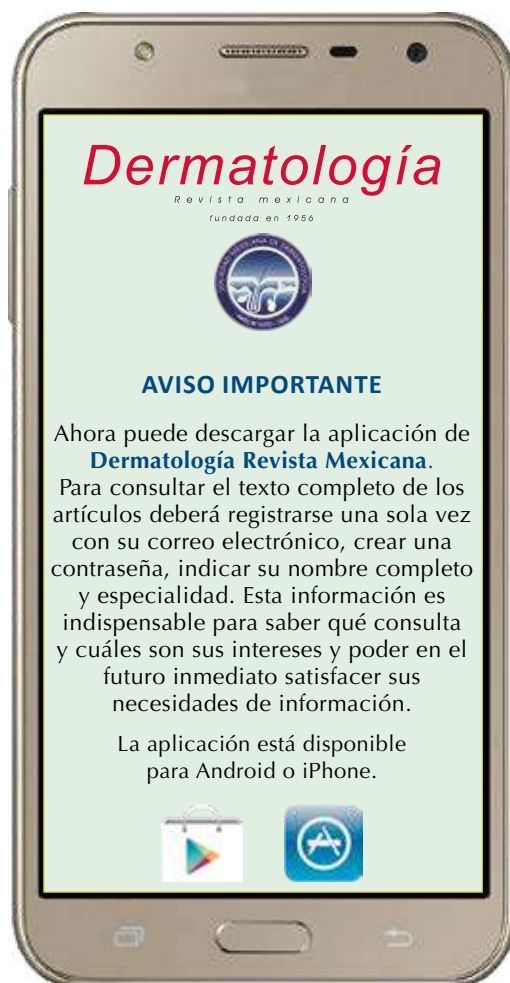
muchas veces en nuestra práctica privada dermatológica le sugerimos al paciente para disminuir los síntomas de ansiedad y estrés, que resultan de tener acné o cualquier otra dermatosis relacionada con depresión, ansiedad o ambas.

Diana E Medina Castillo

Práctica privada, D'Corium Dermatológica, Toluca, Estado de México.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leyva-Jiménez R, Hernández-Juárez AM, Nava-Jiménez G, López-Gaona V. Depresión en adolescentes y funcionamiento familiar. *Rev Méd Inst Mex Seg Soc* 2007;45(3).
2. Castro Bravo LM, Gómez Mendoza SL, Rodríguez Belmonte BL, Bermúdez Jaimes ME. Acné vulgar, el nivel de habilidades sociales y la ansiedad social. *Rev Iberoam Psic: ciencia y tecnología* 2011;4(2):7-22.
3. Delgado Farro JS. Afrontamiento al estrés y síntomas depresivos en adolescentes que padecen acné en Instituciones Educativas de Chiclayo. *Rev Científica PAIAN* 2018;9:1 (tesis doctoral 2017).
4. Farinola M. Actividad física y calidad de vida. *Calidad de Vida Universidad de Flores UFLO* 2011;1(6):3-12.



Onicomycosis y síndrome de Down: asociación micológica frecuente

Onychomycosis and Down syndrome: A frequent mycological association.

Evelyn Alba-Barraza,¹ Alejandro Barrera-Godínez,¹ Natalia Guadalupe Pérez-Leal,¹ Karen Adilene Camargo-Sánchez,¹ Alexandro Bonifaz²

El síndrome de Down fue descrito por primera vez en 1866 por John Langdon Down y se define como una alteración que involucra la trisomía del par cromosómico 21. Se manifiesta clínicamente como una alteración multisistémica por lo que quienes lo padecen pueden mostrar anomalías en órganos y afectar su fisiología. Por mencionar algunos, los más frecuentes son, además del fenotipo típico, la asociación con cardiopatías congénitas, hipotonía, retraso mental, aumento en incidencia de leucemias, hipotiroidismo.¹

Con respecto a la piel, normalmente no hay alteraciones específicas; sin embargo, los recién nacidos tienen una piel más suave, delgada, delicada y durante la infancia la piel se torna seca, gruesa, áspera y con xerosis, lo que puede predisponerlos a micosis superficiales y otras enfermedades, como dermatitis atópica y foliculitis.¹

Existe una alteración en la inmunidad celular y humoral debido al menor número y a la disfunción de los linfocitos T y B con fagocitosis deficiente, lo que predispone a estos pacientes a infecciones dermatológicas.¹ Iglesias-Rojas y su grupo² coinciden en que los pacientes con síndrome de Down tienen anomalías como linfopenia, disminución de linfocitos T nativos debido posiblemente a la involución prematura del timo, además, describen deficiencia de inmunoglobulina G y quimiotaxis y fagocitosis reducida.² Otras alteraciones inmunológicas descritas son la opsonización deficiente, disminución de producción de interleucinas, como la IL-2, disminución de expresión de cadenas alfa y beta en receptor TCR, concentraciones disminuidas de expresión de CD3.³

¹ Departamento de Dermatología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México.

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

Recibido: diciembre 2019

Aceptado: diciembre 2019

Correspondencia

Evelyn Alba Barraza
dra.evelyn.alba@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Alba-Barraza E, Barrera-Godínez A, Pérez-Leal NG, Camargo-Sánchez KA, Bonifaz A. Onicomycosis y síndrome de Down: asociación micológica frecuente. Dermatol Rev Mex. 2020 mayo-junio;64(3):359-361.

Se han descrito alteraciones frecuentes en la piel de los pacientes con síndrome de Down, entre ellas el aumento en la frecuencia de infecciones fúngicas, como la tiña de pies y la onicomycosis. Kavanagh y su grupo describieron dermatosis foliculares en pacientes adultos, demostraron la coexistencia de dermatitis seborreica, *Malassezia furfur* se aisló solo en 4 de 12 muestras.⁴

Además, se han reportado otras micosis en niños con síndrome de Down. En 2008, Subhaschandra y colaboradores reportaron un caso de mucormycosis lingual en un niño de 4 años, en el que se aisló *Rhizopus microsporus*.³ La candidosis también se ha relacionado con defectos inmunológicos, además de las características orofaciales propias del síndrome, como la macroglosia y la tendencia de mantener la boca abierta, existe respiración oral y salivación. La incidencia de queilitis angular y de estomatitis también parece estar aumentada debido a lo descrito.⁵

Entre las onicopatías en los niños, la onicomycosis representa 50% de las enfermedades de las uñas y 30% corresponde a dermatofitosis, el principal factor de riesgo es padecer síndrome de Down.⁶ Solís Arias y colaboradores⁷ coinciden en que la onicomycosis es más frecuente en pacientes pediátricos con síndrome de Down y VIH-SIDA, pero su prevalencia no se ha estudiado; otros autores afirman que la onimycosis es frecuente y ocurre en más de 50% de los pacientes con síndrome de Down. En una revisión de 46 casos, una niña con síndrome de Down tuvo afección por onicomycosis de las 10 uñas de los pies.⁸ En una serie de 16 casos de niños menores de dos años con onicomycosis de Bonifaz y su grupo destacó que 7 de ellos tenían este síndrome.⁹ Aranibar y colaboradores reportaron frecuencia de 21% de onicomycosis en niños con síndrome de Down de 1 a 19 años de edad, con diferencia estadísticamente significativa con niños sanos.⁶

Córdova y su grupo reportaron que en niños con síndrome de Down la edad promedio de aparición fue de 10.3 y 11.2 años en hombres y mujeres, respectivamente, con afección de más de una uña concomitante con tiña de los pies.¹⁰

Se considera que la manifestación clínica de la onicomycosis en pacientes con síndrome de Down es idéntica a la del resto de la población.¹¹ Las uñas de los pies son las más afectadas y *Trichophyton rubrum* es el principal agente etiológico que origina onicomycosis subungueal distal y lateral como las variedades más frecuentes.⁷

Los factores de riesgo que favorecen las onicomycosis son: diabetes mellitus, algunas infecciones cutáneas (psoriasis, atopia), factores genéticos, infecciones micóticas no ungueales de los pies y de las manos, inmunodeficiencias, formas y estilos de vida y recientemente el envejecimiento también se considera otro factor importante.⁷

La onicomycosis en pacientes inmunodeprimidos tiende a ser más extensa, haciendo en algunas ocasiones más difícil el tratamiento, lo que justifica el tratamiento sistémico, la terbinafina es un tratamiento efectivo y seguro en pacientes con este síndrome.¹⁰

Esta onicopatía es por lo general una condición que afecta prioritariamente a los adultos, sin embargo, se ha observado aumento en la edad pediátrica y sobre todo en niños con síndrome de Down, por lo que es importante conocer los factores inmunológicos y externos que los predisponen a esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Pozo Cano M, González Jiménez E, Álvarez Ferre J, Martínez García E, Navarro Jiménez M. La piel y su expresión en la clínica del niño con síndrome de Down. Rev Med Int Sindr Down 2011;15(2):23-25. [https://doi.org/10.1016/S1138-2074\(11\)70007-0](https://doi.org/10.1016/S1138-2074(11)70007-0).

2. Iglesias Rojas M, Moreno Plasencia L, Del Valle Calzadilla D, Valdivia Felipe D, Sainz Padrón L. Inmunodeficiencias y síndrome de Down. *Rev Ciencias Médicas* 2016;20(3):389-398.
3. Shetty S, Kini U, Joy R. Isolated lingual mucormycosis in an infant with Down syndrome. *Ear Nose Throat J* 2008;87(1):34-43.
4. Kavanagh G, Leeming J, Marshman G, Reynolds N, Burton J. Folliculitis in Down's syndrome. *Br J Dermatol* 1993;129(6):696-699. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb03334.x.
5. Scully C, Van Bruggen W, Diz Dios P, Casal B, Porter S, Davison M. Down syndrome: lip lesions (angular stomatitis and fissures) and *Candida albicans*. *Br J Dermatol* 2002;147(1):37-40. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04741.x.
6. Aranibar L, Villagrán B, Merino D, Hernández E, Espinoza M. Dermatologic disorders in patients with Down syndrome in Santiago, Chile. *J Am Acad Dermatol* 2009;60(3):AB145.
7. Solís-Arias, García-Romero. Onychomycosis in children. A review. *Int J Dermatol* 2016;56(2):123-130. <https://doi.org/10.1111/ijd.13392>.
8. Romano C, Papini M, Ghilardi A, Gianni C. Onychomycosis in children: a survey of 46 cases. *Mycoses* 2005;48(6):430-437. doi: 10.1111/j.1439-0507.2005.01161.x.
9. Bonifaz A, Saúl A, Mena C, Valencia A, Paredes V, Fierro L, et al. Dermatophyte onychomycosis in children under 2 years of age: experience of 16 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;21(1):115-117. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01802.x.
10. Barankin B, Guenther L. Dermatological manifestations of Downs syndrome. *J Cutan Med Surg* 2001;289-293. doi: 10.1007/s102270000021.
11. Castellanos J, Toledo-Bahena M, Mena-Cedillos C, Ramírez-Cortes E, Valencia-Herrera A. Onychomycosis in children with Down syndrome. *Curr Fungal Infect Rep* 2018;12(4):207-212.

Dermatitis psoriasiforme por dipsomanía

Alcohol-induced psoriasiform dermatitis.

Hugo N Cabrera,¹ Daniela Hermida,² José G Casas³

ANTECEDENTES

Se denomina dipsomanía a la tendencia irresistible al abuso de bebidas alcohólicas (Diccionario Espasa-Calpe, 2005). El consumo de alcohol y su abuso pueden dar lugar a una variedad de manifestaciones cutáneas.¹ Comunicamos una observación particular.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 67 años de edad, que consultó por padecer eritema extensivo de tres meses de evolución, que comenzó en las axilas y la raíz de miembros inferiores (pliegues).

Como antecedente, el paciente estaba en control psiquiátrico por alcoholismo, era hipertenso y recibía tratamiento desde hacía varios años con candesartán 16 mg/día.

No tenía antecedentes familiares de importancia. Los estudios de laboratorio de rutina fueron normales.

Inicialmente el paciente recibió corticoesteroides durante 15 días y ante la falta de respuesta se agregó metotrexato a dosis de 15 mg/semana.

Al examen físico se encontró en buen estado general, afebril. Tenía una dermatosis casi eritrodérmica, con eritema que abarcaba todo el tronco, sin afectación de la zona umbilical, los brazos y los antebrazos, con predominio en la zona flexural y menor daño en los miembros inferiores, con placas irregulares, confluentes. En la superficie había escamas, casi todas furfuráceas, con aspecto más estratificado, casi psoriasiforme, en la cara externa de los brazos. En la zona inguino-

¹ Profesor emérito, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

² Médica dermatóloga, miembro titular de la Sociedad Argentina de Dermatología.

³ Profesor, Universidad de Buenos Aires. Médico anatomopatólogo, Hospital Alemán de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Recibido: diciembre 2019

Aceptado: diciembre 2019

Correspondencia

Daniela Hermida
mdhermida@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Cabrera HN, Hermida D, Casas JG. Dermatitis psoriasiforme por dipsomanía. Dermatol Rev Mex. 2020 mayo-junio;64(3):362-365.

crural el eritema era más intenso, simétrico, casi sin escamas. En la zona pectoral superior había áreas de piel sin afectación y el eritema tomaba una tonalidad anaranjada. Las escamas en los flancos tenían disposición circinada (**Figuras 1 a 3**). El paciente tenía prurito moderado.

El estudio histopatológico informó: en la epidermis hiperparaqueratosis con acantosis irregular, que en un borde remedaban badajos de campana, pero en otras zonas era en meseta o serrucho. No había microabscesos de Munro, ni neutrófilos, por el contrario, se observaban algunos linfocitos; sectores con espongirosis. En la dermis había vasodilatación de capilares papilares, pero sin las características de los capilares de la psoriasis; infiltrado linfocitario perivascular



Figura 1. Vista panorámica de la dermatitis psoriasiforme.



Figura 2. Vista lateral de la dermatitis psoriasiforme.



Figura 3. Región inguinal de las dermatosis.

(**Figuras 4 y 5**). Conclusión: dermatitis espongiótica psoriasiforme subaguda.

El paciente no respondió al tratamiento prescrito, mejoró al agregar antihistamínicos de tercera generación (loratadina 30 mg/día).

Evolucionó por brotes, todos ellos similares, que se manifestaban entre 24 y 48 horas

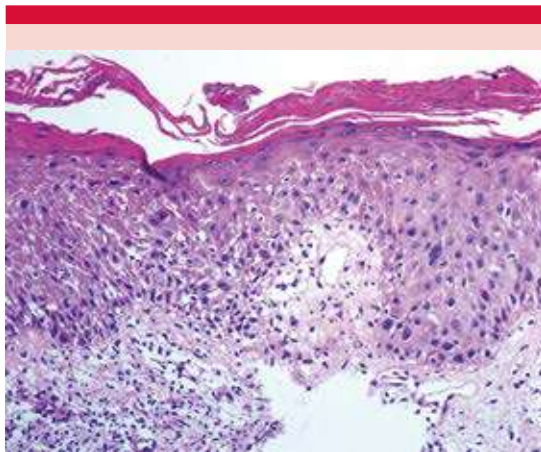


Figura 4. Biopsia que muestra: en la epidermis hiperparaqueratosis con acantosis irregular, con borde similar a badajos de campana.

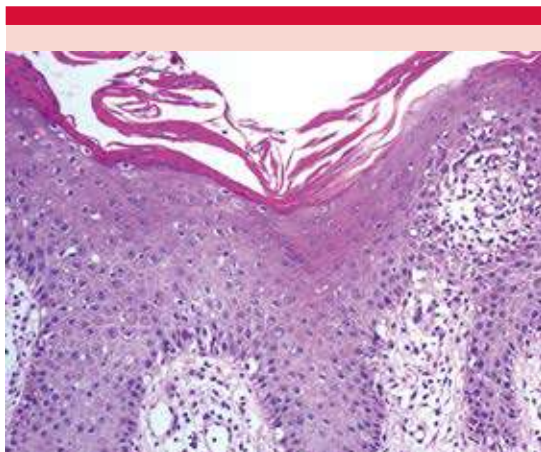


Figura 5. Vasodilatación de capilares papilares e infiltrado linfocitario perivascular.

después de la ingesta de bebidas alcohólicas en exceso.

COMENTARIO

El alcoholismo tiene vinculación con una serie de signos cutáneos y dermatosis, que pueden ser

previas y exacerbadas por esa adicción o surgir *de novo* a causa de la misma. En los **Cuadros 1 a 4** se enumeran los diferentes cuadros clínicos.²⁻⁵

En 2006, Wahie y Lawrence⁶ comunicaron el caso de tres mujeres con antecedente de abuso de alcohol, quienes tenían una peculiar erupción eccematosa con las siguientes características, similares a las de nuestro paciente: erupción eritematoescamosa, simétrica, extendida, comienzo en el periné y las piernas, sin afectación del ombligo, hp: acantosis, paraqueratosis, aus.

Cuadro 1. Signos cutáneos clásicos del alcoholismo

- Piel opaca pálido-amarillenta
- Ictericia
- Hiperpigmentación
- Rubeosis
- Telangiectasias *araña*, telangiectasia unilateral nevoide
- Atrofia cutánea (tipo papel moneda)
- Xerodermia
- Eritema palmar (palmas hepáticas)
- Onixis (leuconiquia, uñas Terry, lúnula roja, coiloniquia)
- Prurito
- Alteraciones orales (gingivitis, lengua roja)
- Infecciones cutáneas

Cuadro 2. Dermatitis exacerbadas por el alcohol

- Psoriasis
- Dermatitis seborreica
- Rosácea
- Acné

Cuadro 3. Enfermedades relacionadas con el alcohol

- Lipomatosis de Madelung
- Contractura de Dupuytren
- Eccema numular
- Púrpura pigmentada crónica

Cuadro 4. Enfermedades inducidas por el alcohol

- Pelagra. Deficiencias nutricionales
- Porfiria
- Dermatitis psoriasiforme por dipsomanía

granulosa, espongiosis, infiltrados linfocitarios perivasculares.

Los autores atribuyeron la dermatosis a deficiencia de cinc, pero la dieta complementaria de cinc no modificó el cuadro. Pensaron que era posible que el alcohol indujera la erupción inflamatoria por diferentes mecanismos: depresión de la función de linfocitos T, facilitación de producción de IgE o aumento de susceptibilidad a antígenos externos. Recordemos también que el consumo de alcohol aumenta la permeabilidad intestinal, con incremento de las concentraciones de endotoxinas, que puede repercutir en la piel. También aumenta las especies reactivas de oxígeno, con incremento del estrés oxidativo, lo que determina daño tisular.^{7,8}

Las características clínico-patológicas de esta afección que recuerdan en cierta medida a la psoriasis hacen pensar también en un factor genético condicionante, similar a esta enfermedad, que pensamos está subdiagnosticada.

REFERENCIAS

1. Smith KE, Fenske NA. Cutaneous manifestations of alcohol abuse. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(1):1-18. doi: 10.1067/mjd.2000.104512.
2. Monk B, Neill SM. Alcohol consumption and psoriasis. *Dematologica* 1986;173:57-60. <https://doi.org/10.1159/000249219>.
3. Higgins EM, du Vivier AWP. Alcohol intake and other skin disorders. *Clin Dermatol* 1999;17:37-41. [https://doi.org/10.1016/S0738-081X\(99\)00038-3](https://doi.org/10.1016/S0738-081X(99)00038-3).
4. Higgins EM. Alcohol misuse and the skin. En: *Alcohol misuse. A European perspective*. Ed TJ Peters, London UK, Harwood Academic Publishers, 1996;77-88.
5. Li L, Zhang X, Liu H. Benign symmetric lipomatosis (Madelung's disease): four cases report. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2015;29(21):1919-21.
6. Wahie S, Lawrence CM. Cutaneous signs as a presenting manifestation of alcohol excess. *Br J Dermatol* 2006;155:195-7. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07310.x.
7. Dominguez-Santalla MJ, Vidal C, Vinuela J, et al. Increased serum IgE in alcoholics: relationship with Th1/Th2 cytokine production by stimulated blood mononuclear cells. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1198-205. doi: 10.1111/j.1530-0277.2001.tb02336.x.
8. Trevejo-Nunez G, Kolls JK, de Wit M. Alcohol use as a risk factor in infections and healing: a clinician's perspective. *Alcohol Res* 2015;37(2):177-84.

Normas para autores

1. Los artículos deben enviarse por correo electrónico (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 serán eliminados y se devolverán al autor principal; los autores tienen la libertad de someterlos a otras revistas. El formato de cesión de derechos puede descargarse de la página www.nietoeditores.com.mx
Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa por escrito del editor.
2. Tipos de artículos
 - 2.1 Editorial
 - 2.2 Trabajo original
 - 2.3 Trabajo de revisión (extenso y breve)
 - 2.4 Caso clínico
 - 2.5 Carta a editor
 - 2.6 Caso para el diagnóstico
 - 2.7 Trabajo cultural
 - 2.8 Noticias
3. Los manuscritos deberán enviarse en letra Arial 12 con 1.5 de espacio y dar salto de página para cada sección.
- 3.1. **La primera página debe comprender:** 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) y correo electrónico del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.
- 3.2. **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. Las cartas al editor deberán tener título, sin palabras clave ni resumen.
- 3.3. **Palabras clave, en inglés y en español,** basadas en el MeSH (Medical Subject Headings); para obtenerlas consulte la página www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm
- 3.4. El texto del artículo original está integrado por las siguientes secciones:
Antecedentes. Texto breve, no mayor de 50 líneas (de 65 caracteres cada una) que permita al lector ubicarse en el contexto del tema investigado, por qué es relevante estudiarlo, quiénes lo han estudiado y cómo. En el último párrafo de este apartado debe consignarse el *Objetivo* del estudio que, invariablemente, debe verse reflejado en los Resultados. *Material y método.* En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Es indispensable indicar el periodo en que se realizó el estudio. Enseguida se especifican los aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración. Deben mencionarse los métodos de comprobación utilizados y el porqué de su elección (χ^2 , T de Student, etc.), así como los programas de cómputo aplicados y su versión. *Resultados.* Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes. *Discusión.* Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Debe establecerse el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello. El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definieron éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por incompreensión. Los símbolos sí están permitidos (L, kg, g, cm, dL, etc.) pero no las abreviaturas, sobre todo cuando no son internacionales o multilingües. No existen dudas para los acrónimos: ADN, HDL, LDL, VLDL, mmHg, etc.
- 3.5. Figuras y cuadros. Se utilizará el término figura para citar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas. Se utilizará el término cuadro para citar por igual los cuadros y las tablas.
- 3.6. Pueden agregarse anexos con cuestionarios o encuestas utilizados durante la investigación.
- 3.7. Pueden incluirse agradecimientos.
- 3.8. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo. Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel.
4. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).
Sólo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño. Las figuras deben medir 10 x 13 cm aproximadamente. La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".
5. Dentro del archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final después de las referencias.
6. Cuando los cuadros o figuras se obtengan de otro medio impreso o electrónico, deberá adjuntarse la carta de autorización de la institución donde se publicaron. Excepto los casos que carezcan de derecho de autor. Los autores deben verificar que todas las figuras y cuadros estén citados en el texto.
7. Las siglas o abreviaturas de los cuadros o figuras se especificarán al pie de los mismos.
8. Las referencias deben enumerarse consecutivamente según su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación "insertar referencia" del menú principal de Word. Deben omitirse comunicaciones personales, en cambio, sí se permite la expresión "en prensa" cuando un trabajo se ha aceptado para publicación en alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, deberá citarse como "observaciones no publicadas". Cuando en una referencia los autores sean más de cuatro se consignarán los primeros tres y el último seguido de la palabra y col. o et al (si es en inglés). Si los artículos tienen DOI, éste debe incluirse. Los autores deben verificar que todas las referencias estén citadas en el texto.

Ejemplos

Publicación periódica

-Yahya H. Knowledge, perception, and practice of patients about pityriasis versicolor in Kaduna, North Central Nigeria. Int J Dermatol 2017;56:1169-1174. doi: 10.1111/ijd.13654.

-Sugita T, Takashima M, Kodama M, Tsuboi R, et al. Description of a new yeast species, Malassezia japonica, and its detection in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. J Clin Microbiol 2003;41:4695-4699. 10.1128/jcm.41.10.4695-4699.2003

Libro

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

Capítulo de libro

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

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

Artículos de revistas en internet

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

Información obtenida en un sitio de internet

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

9. Se aconseja que en las referencias bibliográficas se incluyan citas de autores mexicanos o latinoamericanos y se les debe anexar el DOI o número de identificación del trabajo.

Editorial Debe ser por invitación, sin embargo, se puede plantear un tema a los editores. La extensión debe ser de una o dos cuartillas, puede o no tener referencias bibliográficas.
Trabajo original -Debe tener resumen estructurado en español e inglés con máximo 250 palabras -Palabras clave/keywords -Antecedentes o Introducción -Objetivo -Material y método -Resultados -Discusión -Agradecimientos (opcional) -Referencias -Pies de figura Las figuras deben enviarse por aparte. Los autores deben verificar que todas las referencias, figuras y cuadros estén citados en el texto. Anexar carta de cesión de derechos firmada.
Trabajo de revisión -Debe tener resumen con máximo 250 palabras -Palabras clave/keywords -Antecedentes o Introducción -Contenido de la revisión por secciones -Discusión (opcional) -Agradecimientos (opcional) -Referencias (el número de referencias será acorde al tema y se sugiere poner referencias actuales) -Pies de figura -Diez preguntas de opción múltiple (para valoración del Consejo Mexicano de Dermatología), indicando la respuesta correcta y no deberán ser interrogativas-negativas Las figuras deben enviarse por aparte. Los autores deben verificar que todas las referencias, figuras y cuadros estén citados en el texto. Anexar carta de cesión de derechos firmada.
Caso clínico -Debe tener resumen estructurado en: Antecedentes, Caso clínico y Conclusiones. La extensión máxima es de 250 palabras. -Antecedentes o Introducción -Caso clínico -Discusión -Agradecimientos (opcional) -Referencias -Pies de figura Las figuras deben enviarse por aparte. Los autores deben verificar que todas las referencias, figuras y cuadros estén citados en el texto. Anexar carta de cesión de derechos firmada.
Carta al editor Ésta puede ser sobre un tema en particular, donde se dé información precisa o sobre un concepto de alguna enfermedad. Puede ser en relación con algún comentario sobre algún trabajo previamente publicado en Dermatología Revista Mexicana. -No tiene resumen ni palabras clave -Cuerpo del documento, con o sin secciones y su discusión -Agradecimientos (opcional) -Referencias -Pies de figura Las figuras, cuadros, tablas se deben enviar por aparte. Los autores deben verificar que todas las referencias, figuras y cuadros estén citados en el texto. Anexar carta de cesión de derechos firmada.
Trabajo cultural Debe tener un contenido particular que haga referencia a algún tema de dermatología. Sólo contiene el cuerpo del trabajo, con o sin secciones. -Referencias -Pies de figura Las figuras, cuadros, tablas se deben enviar por aparte. Los autores deben verificar que todas las referencias, figuras y cuadros estén citados en el texto. Anexar carta de cesión de derechos firmada.

Instrucciones para autores

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

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

• TÍTULO DEL ARTÍCULO: _____

• NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES: _____

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

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

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

NOMBRE	FIRMA
_____	_____
_____	_____
_____	_____

LUGAR: _____ FECHA: _____